

Hautarzt 2022 · 73:195–200
<https://doi.org/10.1007/s00105-022-04943-4>
 Angenommen: 5. Januar 2022
 Online publiziert: 4. Februar 2022
 © The Author(s), under exclusive licence to
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2022



Alpha-Gal-Syndrom

Ein Überblick zum klinischen Bild und zu pathophysiologischen Konzepten

J. Fischer^{1,2} · T. Reepschläger¹ · T. Schrickler¹ · U. Raap¹

¹ Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum Oldenburg AöR und Abteilung für experimentelle Allergologie und Immundermatologie, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Oldenburg, Deutschland

² Universitäts-Hautklinik, Universitätsklinik Tübingen, Eberhard Karls Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland

In diesem Beitrag

- Alpha-Gal – ein Zuckerepitop mit hohem immunogenem Potenzial
- Alpha-Gal-Syndrom – eine komplexe Nahrungsmittelallergie
- Alpha-Gal-Syndrom – eine Allergie auf Arzneimittel und Medizinprodukte
- Alpha-Gal-Syndrom – eine zeckenübertragene Erkrankung

Zusammenfassung

Das Alpha-Gal-Syndrom gehört zu den spannendsten Entdeckungen in der Allergologie der letzten 15 Jahre und wird ausgelöst durch spezifisches Immunglobulin E (IgE) gegen den für Menschen immunogenen Zucker Galaktose- α -1,3-Galaktose (Alpha-Gal). Säugetierfleisch, Milch und daraus hergestellte Nahrungsmittel enthalten Alpha-Gal und können zu Anaphylaxien führen. Auch Arzneimittel und Medizinprodukte aus Säugetiergewebe können allergen sein. Zeckenstiche gelten als Hauptquelle einer Induktion von Alpha-Gal-IgE. Ziel dieses Beitrags ist es, einen Überblick über den Stand des Wissens zum klinischen Bild und zu pathophysiologischen Konzepten zu geben.

Schlüsselwörter

Immunglobulin E · Anaphylaxie · Zeckenstich · Nahrungsmittelallergie · Medikamentenallergie

Die Oberflächen vieler Proteine und Lipide sind von Ketten aneinander gebundener Zuckermoleküle, sog. Polysacchariden, bedeckt und werden als Glykoproteine oder -lipide bezeichnet [1]. Der Rolle von Polysacchariden wurde in der Wissenschaft bislang relativ begrenzte Aufmerksamkeit geschenkt, dabei sind sie wichtig für Wachstum, Überleben, Strukturgebung, Schutz und Entwicklung eines Organismus. Auch im Immunsystem bei der Unterscheidung zwischen „fremd“ und „eigen“ spielen sie eine wichtige Rolle. In der Allergologie sind auf Xylose und Fucose aufbauende Polysaccharide als Bindungsstellen für spezifisches Immunglobulin E (IgE) seit Langem bekannt [1]. Diese bei Pflanzen und Insekten weit verbreiteten Epitope haben keine eigenständige klinische Relevanz. Sie stellen in erster Linie eine zu falsch positiven Befunden führende Störgröße in der serologischen IgE (Immunglobulin E)-Diagnostik dar und werden in diesem Anwendungsbereich als kreuzreagierende Kohlenhydratdeterminanten (CCD) zusammengefasst [1].

Alpha-Gal – ein Zuckerepitop mit hohem immunogenem Potenzial

Das Disaccharid Galaktose- α -1,3-Galaktose (Alpha-Gal) ist eine im Tierreich in Polysacchariden häufig vorkommende Struktur. Für das menschliche Immunsystem ist dieses Epitop aufgrund eines evolutionären Prozesses obligat immunogen. Nach gängiger Hypothese ging infolge eines Selektionsdrucks durch Krankheitserreger vor 25 Mio. Jahren Hominiden das Gen für die Alpha-1,3-Galaktosyltransferase und damit die Fähigkeit, selbst Alpha-Gal in Glykanen zu bilden, verloren [2]. Dies hat zur Folge, dass der moderne Mensch Immunglobulin M (IgM) und Immunglobulin G (IgG) gegen das Alpha-Gal-Epitop infolge eines Kontaktes über das Darmmikrobiom produziert und diese Antikörper einen hohen Anteil am Pool der Immunglobuline einnehmen [2]. Dieser immunologische Unterschied zwischen Menschen und anderen Säugetieren ist in der Transplantationsimmunologie seit mehr als 30 Jahren bekannt und stellt das Haupthemnis



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

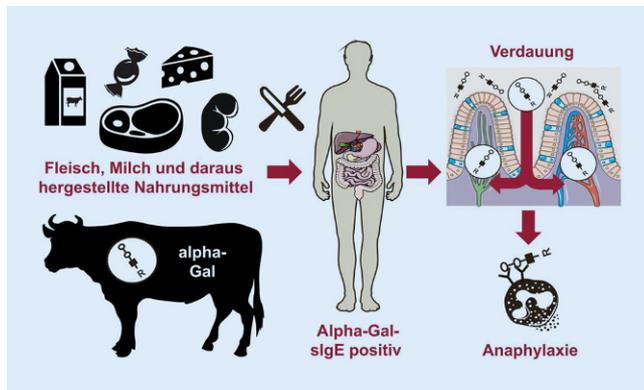


Abb. 1 ▲ Säugetierfleisch, Milch und daraus hergestellte Nahrungsmittel enthalten Alpha-Gal und können zu Anaphylaxien führen. *sIgE* Spezifisches Immunglobulin E (Farbbildungen: ©Servier Medical Art by Servier, CC BY 3.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>; Silhouetten: digital gezeichnet durch Autor)

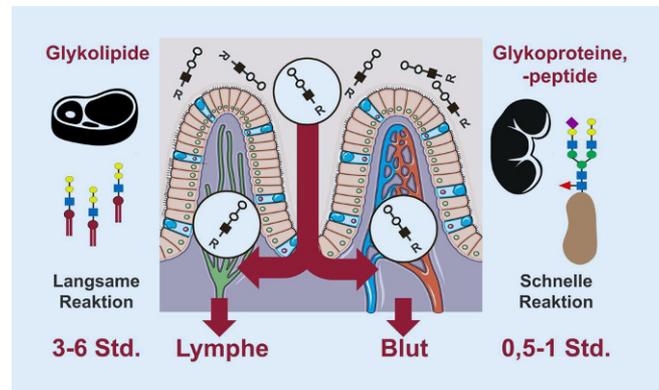


Abb. 2 ▲ Die Menge Alpha-Gal-haltiger Glykolipide und Glykoproteine/-peptide hat Einfluss auf die Zeit bis zum Einsetzen einer Anaphylaxie. (Farbbildungen: ©Servier Medical Art by Servier, CC BY 3.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>; Silhouetten: digital gezeichnet durch Autor)

für Xenotransplantationen dar [2]. Im Jahr 2006 wurde durch die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA (Food and Drug Administration) das Medikament Cetuximab, ein humanisierter, aus Maus-Myelomzellen hergestellter, gegen den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (Anti-EGFR) gerichteter IgG1-Antikörper zur Therapie des metastasierten Kolonkarzinoms, zugelassen. Nach Zulassung wurde im Südosten der USA eine Häufung von Anaphylaxien auf die Erstgabe des Medikamentes beobachtet [3]. Die Untersuchung dieser Fälle führte zur Entdeckung, dass diese Patienten auch Alpha-Gal-Antikörper der Spezifität IgE aufwiesen und Cetuximab in seiner variablen Domäne eine Alpha-Gal-Glykosylierungsstelle aufweist. Mit Alpha-Gal wurde das erste Zuckerepitop entdeckt, dass in der Allergologie eine hohe klinische Relevanz besitzt [3]. Durch Alpha-

Gal-spezifisches IgE hervorgerufene Allergien werden terminologisch als Alpha-Gal-Syndrom (AGS) zusammengefasst [4]. Das Fleisch von Säugetieren, daraus hergestellte Nahrungs- und Genussmittel oder auch Arzneimittel, die aus Säugetierzellen gewonnen werden, sind wichtige Allergenquellen. Das Alpha-Gal-Syndrom hat für Betroffene Relevanz sowohl als Nahrungsmittel- als auch als Medikamentenallergie [4]. Nach aktuellem Verständnis führt aber nicht der enterale Kontakt zur Induktion von Alpha-Gal-sIgE. Sie gelten als Umwelt-induziert, und Zeckenstiche sind eine Sensibilisierungsquelle, für die eine hohe Evidenz besteht [5].

Alpha-Gal-Syndrom – eine komplexe Nahrungsmittelallergie

In der allergologischen Praxis ist der Aspekt Nahrungsmittelallergie die häufigste Manifestationsform des AGS [6]. In Hinsicht auf Auslösung und klinische Symptomatik allergischer Reaktionen unterscheidet sich das AGS von klassischen Nahrungsmittelallergien. Die Kenntnis dieser Spezifika ist für das Erkennen wichtig. Auslöser für allergische Systemreaktionen sind der Verzehr von Fleisch und Innereien von Säugetieren, Wurstwaren, in Sonderfällen auch Milchprodukten, Käse, Digestiva (z. B. Pepsin) oder Süßigkeiten aus Gelatine (Abb. 1; [4]). Während oder nach dem Verzehr verspüren Patienten keine orale Symptomatik oder abdominelle Schmerzen. Allergische Reaktionen mit protrahiert führender kuta-

ner Symptomatik mit Urtikaria, Angioödem oder lebensbedrohlich verlaufender Anaphylaxie mit Atemnot, Kreislaufdysregulation und Bewusstlosigkeit setzen typischerweise erst mit einer Verzögerung von 3–6 h ein ([6, 7]; Abb. 1). Nach einem Abendessen mit Fleischverzehr tritt die Reaktion im Verlauf der Nacht ein. Der Bezug zum Abendessen ist den Betroffenen anamnestisch zumeist nicht ersichtlich und differenzialdiagnostisch ein Verwechseln mit chronisch spontanen Angioödem möglich.

» Die allergische Reaktion setzt mit zeitlicher Verzögerung (3-6 Stunden) und regelmäßig nachts ein

Die Ursachen für das zeitlich verzögerte Einsetzen der allergischen Reaktion sind noch nicht ausreichend verstanden. Die Freisetzung von Alpha-Gal-Epitopen durch die Verdauung scheint ein wichtiger Faktor zu sein. Im aktuellen Konzept wird die Resorption Alpha-Gal-haltiger Glykolipide als Erklärungskonzept favorisiert (Abb. 2; [8]). Hierzu passt auch die klinische Beobachtung, dass der Verzehr von Fleisch mit einem hohen Fettgehalt leichter eine allergische Reaktion auszulösen scheint als mageres Fleisch (z. B. Schweinefleisch vs. Wild) [9]. Nach dem Verzehr von Innereien, v. a. Nieren von Rind und Schwein, setzt typischerweise eine allergische Reaktion innerhalb von 0,5–1 h nach Verzehr ein und verläuft mit höherer Wahrscheinlichkeit als bedrohliche Anaphylaxie (Abb. 2; [7, 10]).

Abkürzungen

Alpha-Gal	Galaktose- α -1,3-Galaktose
AGS	Alpha-Gal-Syndrom
BAT	Basophilenaktivierungstest
CCD	Kreuzreagierende Kohlenhydratdeterminanten
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor
FDA	Food and Drug Administration
FSME	Frühsommermeningoenzephalitis
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
LOAEL	Lowest observed adverse-effect level
sIgE	Spezifisches Immunglobulin E
TIA	Tick-induced anaphylaxis

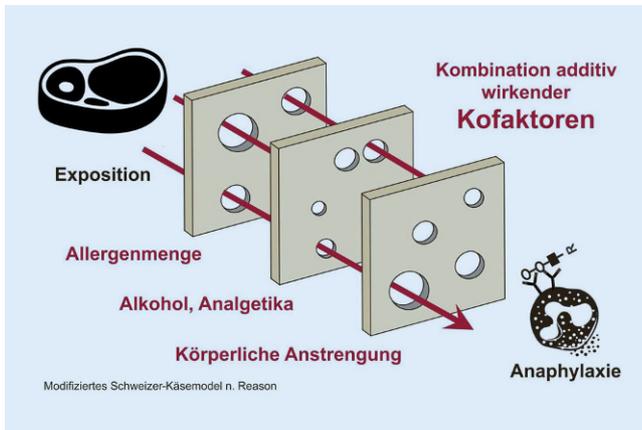


Abb. 3 ▲ Summationsanaphylaxie bei Alpha-Gal-Syndrom (AGS). (Mod. nach [15]; Silhouetten: digital gezeichnet durch Autor)

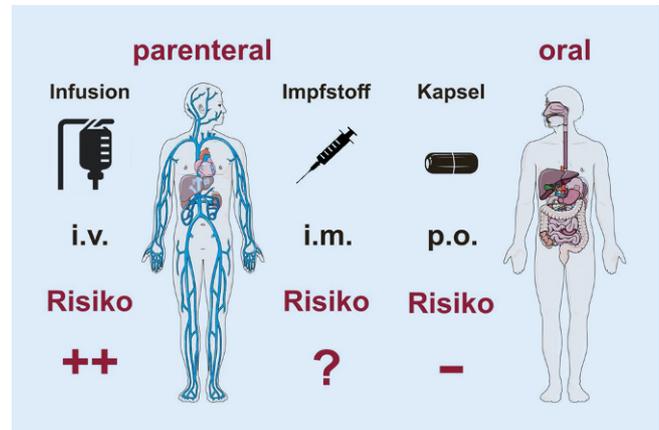


Abb. 4 ▲ Gelatine bei Alpha-Gal-Syndrom (AGS) – Risiko abhängig vom Expositionsweg. (Farbabbildungen: ©Servier Medical Art by Servier, CC BY 3.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>; Silhouetten: digital gezeichnet durch Autor)

Nieren und andere Gewebe des Urogenitaltrakts von Säugetieren enthalten eine höhere Konzentration von Alpha-Gal-haltigen Glykoproteinen, und dieser Umstand wird ursächlich für den abweichenden klinischen Verlauf gesehen [11, 12]. Bei Nahrungsmittelallergien können die Darmpermeabilität mit Kinetik der Allergenresorption und die Suszeptibilität des Organismus entscheidende Faktoren für das Auftreten einer allergischen Reaktion sein. Erstmals wurde dieses Phänomen für die anstrengungsinduzierte Weizenallergie (engl. „wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis“ [WDEIA]), ausgelöst durch Omega-5-Gliadin (Tri a19), belegt [13]. Bei dieser Allergie treten nur dann nach Weizenverzehr allergische Symptome auf, wenn zugleich eine ausreichend hohe Zahl von Kofaktoren vorliegt [14]. Ist die auslösende Konstellation von Kofaktoren situativ nicht gegeben, so bleibt eine Reaktion aus, und das Nahrungsmittelallergen wird scheinbar reaktionslos vertragen. Zu den Darmpermeabilitäts-modulierenden Kofaktoren gehören körperliche Anstrengung, die Einnahme nichtsteroidaler Antiphlogistika oder der Genuss von Alkohol und zu den Allergiesuszeptibilität-steigernden Kofaktoren fieberhafte Infekte, die Einnahme von nichtsteroidalen Antiphlogistika und hormonelle Einflüsse (z. B. Periode bei Frauen). Die deutsche Bezeichnung für dieses Phänomen ist Summationsanaphylaxie (■ Abb. 3; [13]).

Auch für das AGS ist die Relevanz von Kofaktoren für die Auslösung einer aller-

gischen Reaktion gut charakterisiert. Klinisch milde Formen des AGS sind dadurch charakterisiert, dass Reaktionen nur nach Verzehr von Schweinenieren in Verbindung mit Kofaktoren auftreten. Muskeleis von Säugetieren wird von diesen Patienten im Alltag zumeist vertragen [7].

Die Zubereitungsform bzw. der Grad der Erhitzung von Fleisch scheint zu keiner Reduktion der Allergenität zu führen. Verglichen mit anderen Nahrungsmittelallergien, z. B. Erdnuss- oder Hühnereiallergie, ist jedoch der Schwellenwert für allergene Nahrungsmittel verhältnismäßig hoch und das niedrigste Niveau mit schädlicher Wirkung („lowest observed adverse-effect level“ [LOAEL]) bei enteralem Kontakt im Grammbereich anzunehmen [4, 6]. Auch Kuhmilch und daraus hergestellte Produkte wie Joghurt, Sahne, Butter oder Käse enthalten Alpha-Gal [6]. Die Mehrheit von AGS-Patienten vertragen diese Allergiemengen im Alltag reaktionslos. Einzelfallberichte deuten darauf hin, dass eine diätetische Karenz zu diesen Allergenquellen möglicherweise sogar den Toleranzverlust gegenüber Alpha-Gal verstärken kann [16]. Daher können Arzneimittel in Hartgelatinekapsel von Patienten mit AGS weiterhin als Dauermedikation eingenommen werden (■ Abb. 4). Nahrungsergänzungsmittel auf Grundlage aufgereinigter tierischer Enzyme (z. B. Pepsin aus Schweinedarm als Digestivum) oder große Mengen von Gelatine-haltigen Süßigkeiten scheinen die LOAEL bei Patienten mit hoher Empfindlichkeit erreichen zu können [16, 17]. Die

Symptomatik ist in diesen Fällen eher mild und kann mit Abdominalschmerzen und Diarrhöen assoziiert sein.

Bei Verdacht auf AGS empfiehlt sich die indirekte Bestimmung von Alpha-Gal-sIgE über die Messung von sIgE gegen bovines Thyroglobulin als erster Schritt. Im Hauttest zeigt sich eine Typ-I-Sensibilisierung nur bei Prick-zu-Prick-Testung mit frischem Fleisch, Schweinenieren, Kreon-Kapseln (Pepsin aus Schweinedarm, EurimPharm Arzneimittel GmbH, Saaldorf-Surheim, Deutschland) oder Intrakutantestung von Gelatinepolysuccinat (Gelafundin 4%). Kommerziell verfügbare, arzneimittelrechtlich zugelassene Pricklösungen für Fleisch sind bei einem AGS zumeist negativ und eher von Relevanz zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung anderer seltenerer Formen der Fleischallergie (Pork-Cat-Syndrom, Milk-Beef-Syndrom oder Chicken-Fish-Syndrom).

Die Diagnose eines AGS ergibt sich aus der Kombination eines anamnestischen allergischen Ereignisses und einem Nachweis einer Typ-I-Sensibilisierung auf Alpha-Gal. Die ärztliche allergologische Beratung bei Erstdiagnose soll eine Aufklärung über das AGS mit seinen Teilaspekten, Ausstellung eines Allergiepasses, Verordnung eines allergologischen Notfallsets und die Empfehlung einer diätetischen Karenz gegenüber Säugetierfleisch und -innereien umfassen. Geflügelfleisch und Fisch kann von Patienten mit AGS gefahrlos verzehrt werden. Ob Alpha-Gal im Fleisch

von Reptilien (z. B. Krokodil) vorkommt, ist aktuell noch nicht hinreichend untersucht. Aufgrund einer raschen Veränderlichkeit der Alpha-Gal-sIgE-Titer sind Kontrollen in 3- bis 6-monatigen Abständen sinnvoll und in die ärztliche Beratung einzubeziehen. Aufgrund der hohen individuellen Variabilität der klinischen Ausprägung der AGS hat die orale Expositionstestung nach wie vor einen Stellenwert in der Diagnostik. Gegeben ist dies in der individuellen Entscheidung, Säugetierfleisch diätisch wieder zuzulassen. Eine Expositionstestung mit einer großen Portion gekochtem Rindfleisch (mindestens 250 g ohne zeitliches Aufteilen in Einzelportionen) kann in der Entscheidungsfindung hilfreich sein. Aufgrund des Risikos des Auftretens einer zeitverzögerten Anaphylaxie sollen diese Testungen stationär in Allergiezentren unter Notfallbereitschaft durchgeführt werden. Ein Basophilenaktivierungstest (BAT) stellt ebenfalls eine geeignete sensitive Methodik zum Sensibilisierungsnachweis dar und konnte in einer Studie bei Durchführung mit unterschiedlichen Allergenkonzentrationen unterschiedliche Empfindlichkeitsniveaus beschreiben [18]. Eine auf BAT basierende Diagnostik ist derzeit noch nicht in der Lage, eine orale Expositionstestung zu ersetzen.

Alpha-Gal-Syndrom – eine Allergie auf Arzneimittel und Medizinprodukte

Auch wenn das AGS ursprünglich durch Anaphylaxien auf Cetuximab entdeckt wurde, ist das Wissen zum Risiko von Alpha-Gal-haltigen Arzneimitteln begrenzt. Anders als bei Nahrungsmitteln gibt es für Alpha-Gal-haltige Arzneimittel bislang keine belastbaren Erfahrungswerte bezüglich der LOAEL oder Gefährdung in Abhängigkeit von der Höhe der sIgE-Titer. Monoklonale therapeutische Antikörper sind in der modernen Medizin unverzichtbar. Bislang wurden keine weiteren Biologika identifiziert, die ein vergleichbares Risiko wie Cetuximab aufweisen [19]. Antivenine gegen Schlangen- oder Skorpiongifte sind Fab2-Fragmente von immunisierten Pferden und Schafen, enthalten Alpha-Gal und können bei Alpha-Gal-sIgE-positiven Personen bei Verabreichung allergische Reaktionen hervorrufen

[20]. Gelatine kann bei parenteraler Verabreichung mit höherer Wahrscheinlichkeit bei Alpha-Gal-sIgE-Positivität Anaphylaxien hervorrufen (■ Abb. 4; [21]). Eine hohe Gefährdung besteht bei der Verabreichung von Gelatine-haltigen Volumenersatzmitteln (Gelatinepolysuccinat). Auch in Impfstoffen wird regelmäßig Gelatine als Hilfsstoff eingesetzt (Polygelin). Erfahrungen mit Gelatine-haltigen Impfstoffen sind unterschiedlich, und eine generelle Impfunverträglichkeit ist bei Vorhandensein von Alpha-Gal-sIgE nicht anzunehmen (■ Abb. 4; [22, 23]). Alle derzeit in der EU zugelassenen Impfstoffe gegen COVID-19 enthalten keine Gelatine und können bei Patienten mit AGS eingesetzt werden.

» Alle in der EU zugelassenen Impfstoffe gegen COVID-19 können bei Patienten mit AGS eingesetzt werden

Bei Operationen mit Herz-Lungen-Maschinen wird Heparin in hoher Konzentration intravenös verabreicht. Heparin wird aus Schweinedarm extrahiert und kann daher Alpha-Gal enthalten. Wie eine aktuelle Studie zeigte, sind Anaphylaxien möglich, aber das assoziierte Risiko ist als moderat einzuschätzen [24]. Zunehmend zeigt sich, dass das primär allergologisch wahrgenommene IgE auch bei Autoimmunerkrankungen pathophysiologisch beteiligt sein kann [25]. Biologische Herzklappen werden aus Aortenklappen von Schweinen oder Perikard von Rindern hergestellt. Die oberflächlich vorkommenden Alpha-Gal-Epitope werden chemisch denaturiert. Dieser Prozess inaktiviert Alpha-Gal-Epitope nicht vollständig, und es gibt Hinweise, dass bei Patienten mit Alpha-Gal-sIgE biologische Herzklappen und andere Biografts rascher abgestoßen werden können [26, 27].

Alpha-Gal-Syndrom – eine zeckenübertragene Erkrankung

Nach aktuellem Konzept wird das Alpha-Gal-sIgE nicht primär durch den Verzehr von Nahrungs- oder Arzneimitteln, sondern durch Umwelteinflüsse induziert. Klare Evidenz besteht weltweit für Zeckenstiche [5]. Zecken durchlaufen einen Ent-

wicklungszyklus mit 3 Stadien und benötigen eine Blutmahlzeit für jeden Entwicklungsschritt. Wirtstiere von Zeckenarten, die auch den Menschen als Fehlwirt befallen, sind v. a. Säugetiere (z. B. Nagetiere, Rehe). Mit der Blutmahlzeit aufgenommene Alpha-Gal-haltige Blutbestandteile werden im Rahmen der Hämophagozytose in den Stoffwechsel der Zecken dauerhaft aufgenommen. Bei einer weiteren Blutmahlzeit im nächsten Entwicklungsstadium können Alpha-Gal-haltige Komponenten mit dem Speichel in die Wunde übertragen werden, und dies kann bei Menschen zu einer Neusensibilisierung oder Boostierung des sIgE-Titers führen [9, 28]. Es gibt auch Hinweise, dass einige Zeckenarten zusätzlich in den Speicheldrüsen Alpha-Gal-haltige Proteine synthetisieren können [28].

Durch Zeckenstiche können zahlreiche bakterielle und virale Erkrankungen (z. B. Borreliose, Rickettsien oder FSME [Frühsommermeningoenzephalitis]-Viren) übertragen werden. Mit der Übertragung des auslösenden Agens durch den Speichel von Zecken erfüllt das AGS als erste Allergie die Kriterien einer zeckenübertragenen Erkrankung [28]. Sehr selten kann es auch zu allergischen Systemreaktionen unter dem Saugakt oder beim Entfernen von Zecken kommen. Berichte hierzu gibt es v. a. aus Australien. Diese Allergie ist dort unter der Bezeichnung Zecken-induzierte Anaphylaxie („tick-induced anaphylaxis“ [TIA]) bekannt [29]. Wesentlich häufigere und auch in Deutschland diagnostische nützliche anamnestic Hinweise sind Berichte von intensiv juckenden, länger als 7 Tage anhaltenden Lokalreaktionen um Zeckenstiche. Neuere Untersuchungen deuten darauf hin, dass diese Phänomene eher durch hypererge Reaktionen auf Zeckenstiche assoziiert sind, aber diese Hinweise erhöhen die Wahrscheinlichkeit eines Nachweises von Alpha-Gal-sIgE in der Serologie [5, 9].

» Bei AGS-Patienten sind regelmäßige Kontrollen des Alpha-Gal-sIgE sinnvoll

Personen mit atopischer Diathese haben ein hohes Risiko, nach Zeckenstichen Alpha-Gal-sIgE zu entwickeln, und niedrige

Alpha-Gal-sIgE-Titer werden bei epidemiologischen Untersuchungen von Patienten in allergologischen Ambulanzen regelmäßig beobachtet [30]. Nach Zeckenstichen kann es zu starken Titeranstiegen kommen, die auch mit Erstmanifestation oder Verschlechterung einer Fleischallergie einhergehen können [30]. Ungewöhnlich für Allergien ist auch ein rascher Abfall von Alpha-Gal-sIgE-Titern bei ausbleibender erneuter Zeckenexposition innerhalb von 3 bis 6 Monaten [30]. Da ein Titerabfall mit einer Verbesserung der Toleranz gegenüber Säugetierfleisch assoziiert sein kann, sind bei AGS-Patienten mindestens 2-mal jährliche Kontrollen des Alpha-Gal-sIgE medizinisch sinnvoll.

Fazit für die Praxis

- Das Alpha-Gal-Syndrom (AGS) ist ein komplexes Krankheitsbild das auf spezifisches Immunglobulin E (sIgE) gegen Galaktose- α -1,3-Galaktose (Alpha-Gal) beruht. Es hat für Betroffene eine Relevanz als Nahrungsmittel- und Medikamentenallergie.
- Säugetierfleisch, Süßigkeiten mit Gelatine und Milchprodukte enthalten Alpha-Gal und können bei Verzehr innerhalb von 3–6 h zu allergischen Reaktionen führen.
- Bei Verzehr von Schweineieren können die allergischen Reaktionen bereits nach 0,5–1 h auftreten und schwerer verlaufen.
- Im Bereich der Arzneimittel enthalten Cetuximab, Schlangengegengifte, Gelatine (in Volumenexpandern oder Impfstoffen) Alpha-Gal und können bei Alpha-Gal-sIgE-Positivität zu Anaphylaxien führen.
- Nach aktuellem Verständnis sind Zeckenstiche für die Induktion von Alpha-Gal-sIgE verantwortlich. Die Titer können bei ausbleibenden weiteren Zeckenstichen innerhalb von 3 bis 6 Monaten wieder abfallen. Ein Abfall des sIgE-Titers kann mit einer Besserung der Allergie assoziiert sein.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. J. Fischer
Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum Oldenburg AöR und Abteilung für experimentelle Allergologie und Immundermatologie, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg
Rahel-Straus-Str. 10, 26133 Oldenburg, Deutschland
fischer.joerg@klinikum-oldenburg.de

Förderung. Diese Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft e.V. (DFG) im Rahmen des Projekts FI 2226/2-1 unterstützt.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. Fischer, T. Reepschläger, T. Schricker und U. Raap geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Hills M, Wölbing F, Hilger C, Fischer J, Hoffard N, Biedermann T (2020) The history of carbohydrates in type I allergy. *Front Immunol* 11:586924. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.586924>
2. Galili U (2013) Anti-Gal: an abundant human natural antibody of multiple pathogenesis and clinical benefits. *Immunology* 140(1):1–11. <https://doi.org/10.1111/imm.12110>
3. Chung CH, Mirakhur B, Chan E, Le QT, Berlin J, Morse M, Murphy BA, Satinover SM, Hosen J, Mauro D, Slebos RJ, Zhou Q, Gold D, Hatley T, Hicklin DJ, Platts-Mills TA (2008) Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- α -1,3-galactose. *N Engl J Med* 358(11):1109–1117. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa074943>
4. Hilger C, Fischer J, Wölbing F, Biedermann T (2019) Role and mechanism of galactose- α -1,3-galactose in the elicitation of delayed anaphylactic reactions to red meat. *Curr Allergy Asthma Rep* 19(1):3. <https://doi.org/10.1007/s11882-019-0835-9>
5. Commins SP, James HR, Kelly LA, Pochan SL, Workman LJ, Perzanowski MS, Kocan KM, Fahy JV, Nganga LW, Ronmark E, Cooper PJ, Platts-Mills TAE (2011) The relevance of tick bites to the production of IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose- α -1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 127(5):1286. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.02.019>
6. Commins SP, Satinover SM, Hosen J, Mozena J, Borish L, Lewis BD, Woodfolk JA, Platts-Mills TAE (2009) Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose- α -1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 123(2):426–433. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.10.052>
7. Fischer J, Hebsaker J, Caponetto P, Platts-Mills TAE, Biedermann T (2014) Galactose- α -1,3-galactose sensitization is a prerequisite for pork-kidney allergy and cofactor-related mammalian meat anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 134(3):755. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.05.051>
8. Román-Carrasco P, Lieder B, Somoza V, Ponce M, Szépfalusi Z, Martin D, Hemmer W, Swoboda I (2019) Only α -Gal bound to lipids, but not to proteins, is transported across enterocytes as an IgE-reactive molecule that can induce effector cell activation. *Allergy* 74(10):1956–1968. <https://doi.org/10.1111/all.13873>
9. Fischer J, Lupberger E, Hebsaker J, Blumenstock G, Aichinger E, Yazdi AS, Reick D, Oehme R, Biedermann T (2017) Prevalence of type I sensitization

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

- to alpha-gal in forest service employees and hunters. *Allergy* 72(10):1540–1547. <https://doi.org/10.1111/all.13156>
10. Morisset M, Richard C, Astier C, Jacquenet S, Crozier A, Beaudouin E, Cordebar V, Morel-Codreanu F, Petit N, Moneret-Vautrin DA, Kanny G (2012) Anaphylaxis to pork kidney is related to IgE antibodies specific for galactose- α -1,3-galactose. *Allergy* 67(5):699–704. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02799.x>
 11. Hilger C, Fischer J, Swiontek K, Hentges F, Lehnert C, Eberlein B, Morisset M, Biedermann T, Ollert M (2016) Two galactose- α -1,3-galactose carrying peptidases from pork kidney mediate anaphylactogenic responses in delayed meat allergy. *Allergy*. <https://doi.org/10.1111/all.12835>
 12. Eller E, Stahl Skov P, Baumann K, Hilger C, Ollert M, Bindslev-Jensen C (2021) Delayed reaction in alpha-gal allergy is reflected in serum levels after ingestion of pork kidney, and absorption is dependent on food processing. *Clin Exp Allergy*. <https://doi.org/10.1111/cea.14054>
 13. Brockow K, Kneissl D, Valentini L, Zelger O, Grosber M, Kugler C, Werich M, Darsow U, Matsuo H, Morita E, Ring J (2015) Using a gluten oral food challenge protocol to improve diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 135(4):977–984.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.024>
 14. Wölbting F, Fischer J, Köberle M, Kaesler S, Biedermann T (2013) About the role and underlying mechanisms of cofactors in anaphylaxis. *Allergy* 68(9):1085–1092. <https://doi.org/10.1111/all.12193>
 15. Reason J (2000) Human error: models and management. *BMJ* 320(7237):768–770. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7237.768>
 16. Caponetto P, Fischer J, Biedermann T (2013) Gelatin-containing sweets can elicit anaphylaxis in a patient with sensitization to galactose- α -1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol Pract* 1(3):302–303. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2013.01.007>
 17. Swiontek K, Morisset M, Codreanu-Morel F, Fischer J, Mehlich J, Darsow U, Petitpain N, Biedermann T, Ollert M, Eberlein B, Hilger C (2019) Drugs of porcine origin—a risk for patients with α -gal syndrome? *J Allergy Clin Immunol Pract* 7(5):1687–1690.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.12.005>
 18. Mehlich J, Fischer J, Hilger C, Swiontek K, Morisset M, Codreanu-Morel F, Schiener M, Blank S, Ollert M, Darsow U, Biedermann T, Eberlein B (2019) The basophil activation test differentiates between patients with alpha-gal syndrome and asymptomatic alpha-gal sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 143(1):182–189. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.06.049>
 19. Lammerts van Bueren JJ, Rispens T, Verploegen S, van der Palen-Merkus T, Stapel S, Workman LJ, James H, van Berkel PHC, van de Winkel JGJ, Platts-Mills TAE, Parren PWI (2011) Anti-galactose- α -1,3-galactose IgE from allergic patients does not bind α -galactosylated glycans on intact therapeutic antibody Fc domains. *Nat Biotechnol* 29(7):574–576. <https://doi.org/10.1038/nbt.1912>
 20. Fischer J, Eberlein B, Hilger C, Eyer F, Eyerich S, Ollert M, Biedermann T (2017) Alpha-gal is a possible target of IgE-mediated reactivity to antivenom. *Allergy* 72(5):764–771. <https://doi.org/10.1111/all.13073>
 21. Mullins RJ, James H, Platts-Mills TAE, Commins S (2012) Relationship between red meat allergy and sensitization to gelatin and galactose- α -1,3-galac-

Alpha-gal syndrome. Overview of clinical presentation and pathophysiology

In the world of allergology, alpha-gal syndrome remains one of the most fascinating discoveries over the last 15 years as it is triggered by specific IgE directed against the immunogenic sugar galactose- α -1,3-galactose (alpha-gal), found foremost in mammalian meat, milk and products derived thereof, potentially resulting in anaphylaxis. Also, mammalian-derived drugs and medical products have been identified as possible culprits. Nonetheless, tick bites remain the major cause of specific alpha-gal-sIgE. Herein, we summarize the current clinical knowledge and pathophysiology of alpha-gal syndrome in order to better understand this disease.

Keywords

Immunoglobulin E · Tick bites · Anaphylaxis · Food allergy · Drug allergy

- tose. *J Allergy Clin Immunol* 129(5):1334. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.02.038>
22. Stone CA Jr, Commins SP, Choudhary S, Vethody C, Heavrin JL, Wingerter J, Hemler JA, Babe K, Phillips EJ, Norton AE (2019) Anaphylaxis after vaccination in a pediatric patient: further implicating alpha-gal allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 7(1):322–324.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.06.005>
 23. Schmidle P, Mehlich J, Brockow K, Darsow U, Biedermann T, Eberlein B (2021) Gelatin-containing vaccines for Varicella, zoster, measles, mumps, and rubella induce basophil activation in patients with Alpha-Gal syndrome. *Int Arch Allergy Immunol* 182(8):716–722. <https://doi.org/10.1159/000514263>
 24. Hawkins RB, Wilson JM, Mehaffey JH, Platts-Mills TAE, Ailawadi G (2021) Safety of intravenous heparin for cardiac surgery in patients with Alpha-Gal syndrome. *Ann Thorac Surg* 111(6):1991–1997. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.07.050>
 25. Lamberts A, Kotnik N, Diercks GFH, Meijer JM, Di Zeno G, Pas HH, Jonkman MF, Gibbs BF, Raap U, Horváth B (2021) IgE autoantibodies in serum and skin of non-bullous and bullous pemphigoid patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 35(4):973–980. <https://doi.org/10.1111/jdv.16996>
 26. Hawkins RB, Frischtak HL, Kron IL, Ghanta RK (2016) Premature bioprosthetic aortic valve degeneration associated with allergy to galactose-Alpha-1,3-galactose. *J Card Surg* 31(7):446–448. <https://doi.org/10.1111/jocs.12764>
 27. Kuravi KV, Sorrells LT, Nellis JR, Rahman F, Walters AH, Matheny RG, Choudhary SK, Ayares DL, Commins SP, Bianchi JR, Turek JW (2021) Allergic response to medical products in patients with alpha-gal syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2021.03.100>
 28. Fischer J, Riel S, Fehrenbacher B, Frank A, Schaller M, Biedermann T, Hilger C, Mackenstedt U (2020) Spatial distribution of alpha-gal in Ixodes ricinus—a histological study. *Ticks Tick Borne Dis* 11(5):101506. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2020.101506>
 29. van Nunen S (2015) Tick-induced allergies: mammalian meat allergy, tick anaphylaxis and their significance. *Asia Pac Allergy* 5(1):3–16. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2015.5.1.3>
 30. Fischer J, Huynh H-N, Hebsaker J, Forchhammer S, Yazdi AS (2020) Prevalence and impact of type I sensitization to Alpha-Gal in patients consulting an allergy unit. *Int Arch Allergy*

Immunol 181(2):119–127. <https://doi.org/10.1159/000503966>