



Diagnostik des α -Gal-Syndroms

Aktuelle Standards, Fallstricke und Perspektiven

Nahrungsmittel zählen zu den häufigen Auslösern einer Anaphylaxie. Die Beschwerden treten meist unmittelbar nach Exposition des jeweiligen Allergens auf, das in der Regel eine Proteindeterminante darstellt. Vermittelt werden diese Soforttypreaktionen durch allergenspezifisches Immunglobulin E (IgE).

Die Beschreibung des α -Gal(Galactose- α -1,3-Galactose)-Syndroms, auch als Anaphylaxie auf Säugetierfleisch und Innereien bekannt, hat zur Erweiterung unseres bisherigen Verständnisses von IgE-vermittelten Allergien beigetragen: Exemplarisch konnte erstmals die klinische Relevanz einer Sensibilisierung auf ein Kohlenhydratepitop (α -Gal) gezeigt werden. Betroffene entwickeln in der Regel mehrere Stunden nach Verzehr von Säugetierfleisch und -innereien Symptome wie Urtikaria, Angioödem bis hin zu letalen Anaphylaxien. Auch aufgrund der Tatsache, dass tierische Produkte bislang stets toleriert wurden, kann häufig kein Bezug zur zurückliegenden (Fleisch-)Mahlzeit hergestellt werden. Soforttypreaktionen im eigentlichen Sinne treten meist nur bei parenteraler Gabe α -Gal-haltiger Pharmaka (wie Cetuximab, gelatinehaltige Volumenersatzmittel, Antivenine) in Erscheinung.

Neben einer Kenntnis des Krankheitsbildes selbst müssen einige Besonderheiten bei der Durchführung und Interpretation der weiterführenden In-vitro- (Bestimmung allergenspezifisches IgE, Basophilenaktivierungstest) und In-vivo-Diagnostik (Prick-, Intradermal- und oraler Provokationstest) bedacht werden, um die Diagnose des α -Gal-Syndroms stellen zu können. Auf

dieser Grundlage können Betroffene zu entsprechenden Karenzmaßnahmen angeleitet und Rezidive vermieden werden.

Allergie auf Kohlenhydratepitope: ein Paradigmenwechsel

α -Gal stellt ein bei Säugetieren verbreitetes Glykosylierungsmotiv in Glykoproteinen und -lipiden dar [1, 2]. Bedingt durch eine genetische Disposition (Mutation im Gen einer α -1,3-Galactosyltransferase), können Primaten – unter anderem der Mensch – und Altweltaffen das Oligosaccharid nicht mehr synthetisieren [1–3]. α -Gal, das unter anderem in Milch, Muskelfleisch und Innereien von Säugetieren nachweisbar ist, stellt für die genannten Spezies ein immunogenes Kohlenhydratepitop dar [1, 2, 4, 5]. Obgleich durch strukturelle Ähnlichkeiten zum humanen Blutgruppenantigen B Unterschiede zwischen den jeweils unterschiedlichen ABO-Merkmalsträgern hinsichtlich Suszeptibilität, Sensibilisierungsgrad oder Prävalenz einer klinisch relevanten Sensibilisierung (= Allergie) auf α -Gal zu erwarten gewesen wäre, konnte dies von einer rezenten Studie nicht gezeigt werden [6, 7].

Wie bereits für andere Kohlenhydratepitope (z. B. „cross-reactive carbohydrate determinants“ [CCD]) gezeigt, kann sich bei entsprechender Prädisposition auch für α -Gal allergenspezifisches IgE ausbilden [8]. Sensibilisierungen auf Oligosaccharidstrukturen wurden bislang mehrheitlich als ein In-vitro-Phänomen angesehen [9, 10]. Die klinische Korrelation mit der endemischen Häufung von Anaphylaxien während Erstgabe des EGFR („epidermal growth

factor receptor“-Blockers Cetuximab stieß hier jedoch einen Paradigmenwechsel an [11]: Der rekombinant in einer Mauszelllinie hergestellte therapeutische Antikörper Cetuximab enthält in seiner antigenbindenden Fab-Region eine N-Glykosylierungsstelle mit hoher Konzentration von α -Gal [11]. Das Biologikum, das unter anderem in der Behandlung kolorektaler Karzinome eingesetzt wird, kann somit bei α -Gal-sensibilisierten Individuen bereits mit der Erstgabe immunogen wirken.

Auffällig war zudem, dass einige der Betroffenen, bei denen sich serologisch spezifisches IgE für α -Gal nachweisen ließ, anamnestisch auch von verzögerten Anaphylaxien nach Verzehr von Säugetierfleisch und -innereien berichteten [3, 11]. Die Beobachtung einer endemischen Häufung beider Phänomene im Verbreitungsgebiet des durch Zecken vermittelte Rocky-Mountain-Fleckfiebers legte einen möglichen Zusammenhang nahe [3, 11]. Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass mit Übertragung α -galactosylierter Speichelproteine Zecken bei entsprechend prädisponierten Individuen eine spezifische Sensibilisierung induzieren können [8, 12]. So etablierte sich das Modell einer Arthropoden-vermittelten allergischen Erkrankung.

Das α -Gal-Syndrom: Eine Form der Summationsanaphylaxie

Das α -Gal-Syndrom wird der Gruppe der Summationsanaphylaxien zugeordnet [10, 13]. Kennzeichnend für diese Sonderform der Nahrungsmittelallergie ist, dass sie nicht obligat bei jedem Allergenkontakt in Erscheinung tritt. Als eine

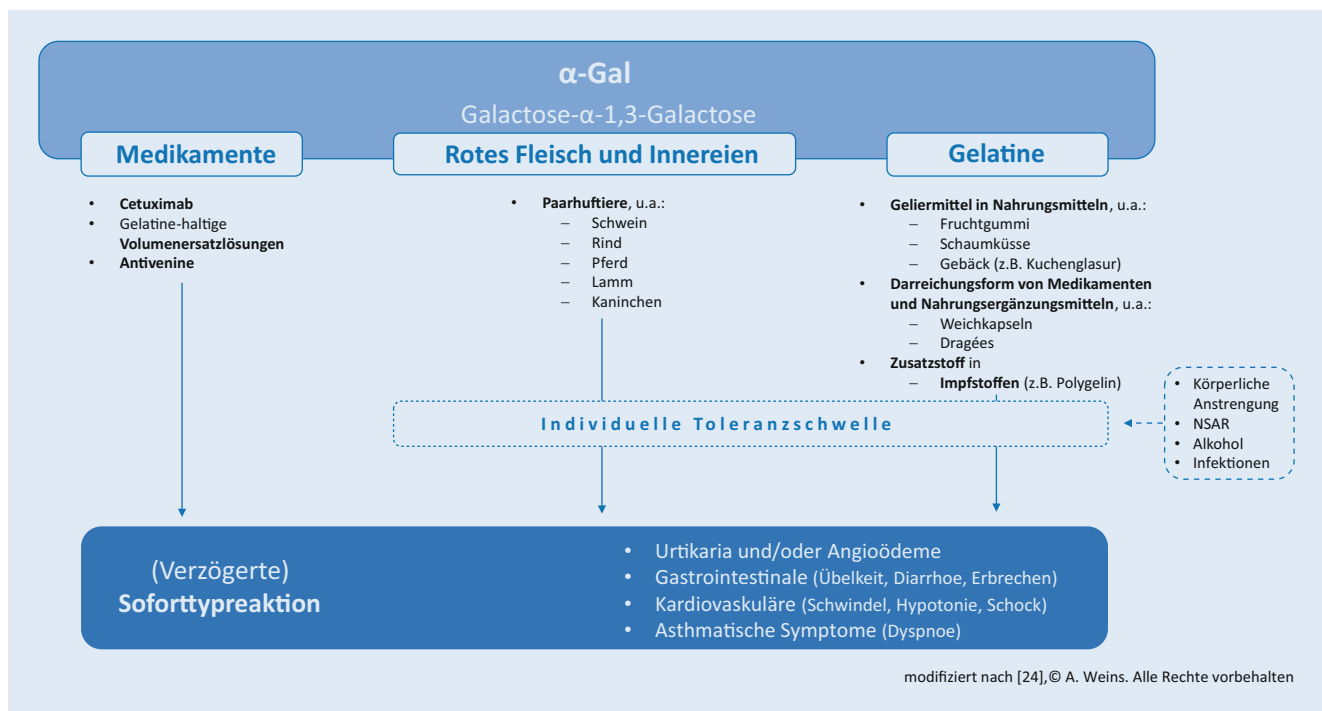


Abb. 1 ▲ Übersicht über mögliche Allergenquellen, den Einfluss von Kofaktoren und das Spektrum möglicher klinischer Symptome bei α-Gal (Galactose-α-1,3-Galactose)-Syndrom. Das Oligosaccharid α-Gal stellt ein ubiquitäres, zum Teil verstecktes Allergen im Haushalt und medizinischen Bereich dar. Durch Einwirken von Kofaktoren kann die individuelle Toleranzschwelle gesenkt und so können allergische Symptome gebahnt werden. NSAR nichtsteroidales Antirheumatikum (modifiziert nach [24], © A.B. Weins. Alle Rechte vorbehalten)

Art Schwellenphänomen kann die individuelle Toleranzschwelle von verschiedenen Faktoren moduliert werden, die beeinflussen, ob und in welcher Form eine klinische Reaktion in Erscheinung tritt: Hierzu zählen neben der Art der Allergenexposition (z. B. parenteral, oral) und der jeweiligen Allergendosis bzw. -zubereitung auch weitere sog. Kofaktoren (wie Alkohol, Infektionen, körperliche Anstrengung, Medikamente und Stress) [10, 13–17]. Innerhalb eines Reaktionsspektrums ist eine Manifestation an einem einzelnen (z. B. der Haut oder dem Gastrointestinaltrakt) oder mehreren Organsystemen (= Anaphylaxie im eigentlichen Sinn) mit potenziell letalem Verlauf möglich ([3, 10, 11]; ■ **Abb. 1**). Obgleich eine allergische Reaktion bei Betroffenen mit Quaddeln und Angioödem einhergehen kann, so konnte gezeigt werden, dass eine α-Gal-Sensibilisierung nur selten die Ursache einer chronisch spontanen Urtikaria ist [18]. Der parenteralen Exposition mit α-Gal folgt in der Regel eine unmittelbare Reaktion (Soforttypreaktion), während die Symptomatik nach

oralen Zufuhr meist mit mehrstündiger Latenz mit intra- und interindividueller Variabilität eintritt [3, 4, 11, 16].

Das Allergen α-Gal findet sich in Lebensmitteln (Säugetierinnereien, -fleisch und -wurst) und Medizinprodukten tierischen Ursprungs [5, 10, 19]. Milch und Milchprodukte werden dagegen in den meisten Fällen toleriert [2–4, 16, 20]. Auch einzelne Medikamente (z. B. Cetuximab, gelatinehaltige Kolloidlösungen) können produktionsbedingt α-Gal enthalten [11, 21]. Als Strukturbestandteil von Gelatine stellt das Kohlenhydratepitop ein verstecktes Allergen im häuslichen (z. B. in Fruchtgummi) und medizinischen Bereich (z. B. Vakzine mit dem Gelatinederivat Polygelin) dar ([5, 20–22]; ■ **Abb. 1**). Ohne entsprechende Kenntnis können sich für Betroffene selbst bei vermeintlich allergenfreier Ernährung (Verzicht auf rote Fleischsorten, Vegetarismus) unwillentliche Expositionen mit dem Risiko für schwere allergische Reaktionen ergeben [23]. Dem kann durch ein ausführliches Aufklärungsgespräch

mit Ausstellen eines Anaphylaxiepasses sowie einer individuellen Ernährungsberatung entgegengewirkt werden [10, 24]. α-Gal-Allergikern sollte ein Notfallset (mit Adrenalinautoinjektor) rezeptiert werden, das von den Betroffenen stets mit sich geführt werden sollte [10, 24].

» α-Gal findet sich in Lebensmitteln und Medizinprodukten tierischen Ursprungs

Aktuelle Studien zeigen, dass ein Teil der Betroffenen nach Jahren der Allergenkenz erneut eine Toleranz gegenüber α-Gal entwickeln kann [20, 23, 25]. Hier scheint der Prävention von Zeckenstichen besondere Bedeutung zuzukommen: Nach einem Stichereignis kann die Bildung von spezifischem IgE (α-Gal) neu induziert oder eine bereits bestehende Sensibilisierung verstärkt werden (sog. Boost) [2, 8]. Daraufhin ist ein Verlust der Toleranz gegenüber Säugetierfleisch möglich [8, 9, 13, 15, 20, 26].

Diagnostik

Anamnese

Die Diagnose des α -Gal-Syndroms ist in Zusammenschau von Anamnese und nachgewiesener Sensibilisierung (in vivo und/oder in vitro) zu stellen und sollte stets in Fällen von vermeintlich idiopathischen Anaphylaxien in die differenzialdiagnostischen Überlegungen mit einbezogen werden [10]. Anamnestische Hinweise vonseiten der Patienten können bereits richtungsweisend sein. Daher kann unter anderem die gezielte Abfrage folgender Aspekte aufschlussreich sein:

- Fleischverzehrgehnheiten (täglich, regelmäßig, sporadisch), Fleischsorten (Reaktionen nach Schweine-, Rind-, Pferde-, Lamm-, Kaninchenfleisch – sog. „rotes Fleisch“ –, nicht jedoch nach Geflügelfleisch), Art (Muskelfleisch und Innereien von Säugetieren) und Zubereitung (roh, gebraten, gekocht) des jeweiligen Fleisches sowie Genuss von gelatinehaltigen Lebensmitteln (insbesondere Süßwaren wie Gummibären);
- Zeitpunkt des Auftretens allergischer Symptome (Urtikaria und/oder Angioödem mit begleitenden gastrointestinalen, kardiovaskulären oder asthmatischen Beschwerden):
 - während der Nacht (mehrstündige zeitliche Latenz zur letzten Mahlzeit) oder
 - im engeren zeitlichen Zusammenhang zu möglichen Augmentations- bzw. Kofaktoren wie körperliche Anstrengung, Genuss von alkoholischen Getränken zur Fleischmahlzeit oder Einnahme von NSAR (nichtsteroidales Antirheumatikum). Sie können Einfluss auf die individuelle Reaktionsschwelle haben [1–3];
- allergische Reaktionen im Kontext medizinischer Behandlungen mit α -Gal-haltigen Pharmaka, so z. B.:
 - Volumenersatztherapie mit kolloidhaltigen Infusionslösungen,
 - onkologische Therapie mit dem EGFR-Rezeptor-Blocker Cetuximab,

Hautarzt 2019 · 70:36–43 <https://doi.org/10.1007/s00105-018-4288-1>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2018

A. B. Weins · B. Eberlein · T. Biedermann

Diagnostik des α -Gal-Syndroms. Aktuelle Standards, Fallstricke und Perspektiven

Zusammenfassung

Das α -Gal-Syndrom basiert auf einer Sensibilisierung auf das Kohlenhydratepitop Galactose- α -1,3-Galactose (α -Gal). Das Allergen findet sich in Säugetierfleisch und Innereien, aber auch weiteren Lebensmitteln und Medizinprodukten tierischen Ursprungs. Allergische Reaktionen treten bei Betroffenen, abhängig von der individuellen Toleranzschwelle und dem Einfluss von Kofaktoren, in der Regel mit einer zeitlichen Latenz zum Allergenkontakt auf. Für die Verdachtsdiagnose eines α -Gal-Syndroms können bereits anamnestische Hinweise im Patientengespräch richtungsweisend sein. Zur weiteren Objektivierung bedarf es besonderer Kenntnisse für die Durchführung und Interpretation der weiteren In-vitro- und In-vivo-Diagnostik: Während Prick-Tests mit

kommerziellen Fleisch-Gesamtextraten häufig diagnostisch unzuverlässig sind, lässt sich bei Betroffenen regelhaft allergenspezifisches IgE (α -Gal) nachweisen. Zellbasierte Tests, wie z. B. der Basophilenaktivierungstest, finden bislang dagegen nur für experimentelle Fragestellungen Anwendung. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz einer bestehenden Sensibilisierung sollte eine stationäre Provokationstestung, z. B. mit gekochtem Schweinefleisch oder Schweineniere und Berücksichtigung von Kofaktoren, angestrebt werden.

Schlüsselwörter

Fleischallergie · Basophilenaktivierungstest · Provokationstest · Anaphylaxie · Gelatine

Diagnostics of alpha-gal syndrome. Current standards, pitfalls and perspectives

Abstract

α -Gal syndrome results from sensitization to the carbohydrate epitope galactose- α -1,3-galactose (α -gal). The allergen occurs in mammalian meat and innards, but also in other foods and medical products of animal origin. Allergic reactions generally occur delayed after allergen intake with a latency period, depending on the individual tolerance threshold and the influence of cofactors. Details in the patient's medical history can help to establish the suspected diagnosis of α -gal syndrome. Confirmation of the diagnosis requires the expertise of specialists, experienced with the implementation and interpretation of in vitro and in vivo diagnostic tests. Whereas skin prick testing

with commercial whole-meat extracts often does not provide reliable results, allergen-specific IgE (α -gal) is generally detectable in affected patients. Cell-based tests such as the basophil activation test are currently only employed in an experimental setting. To evaluate, whether a sensitization is clinically relevant, an in-patient oral food challenge should be performed, using for example cooked pork or porcine kidney in addition to suspected cofactors.

Keywords

Mammalian meat allergy · Basophil activation test · Provocation test · Anaphylaxis · Gelatin

- Einnahme von gelatinehaltigen Medikamenten (z. B. Weichkapseln) oder
- Impfreaktionen nach Verabreichung polygelinhaltiger Vakzine;
- vorangegangene Zeckenstiche, ggf. mit urtikariellen, teils über Wochen persistierenden Lokalreaktionen;
- berufliche Freilufttätigkeit (z. B. Förster, Jäger, Gärtner) bzw. Freizeitverhalten (u. a. häufige Freiluftaufenthalte z. B. im Wald zur Jagd

oder Sammeln von Pilzen, Kräuter oder Beeren) als Hinweis für eine mögliche Sensibilisierung auf α -Gal durch unbemerkte Zeckenstiche;

- berufliche Verarbeitung und Verkostung von Fleisch (z. B. Koch/Köchin).

Hauttests

Bei der Durchführung konventioneller Hauttests muss berücksichtigt werden,

Hier steht eine Anzeige.



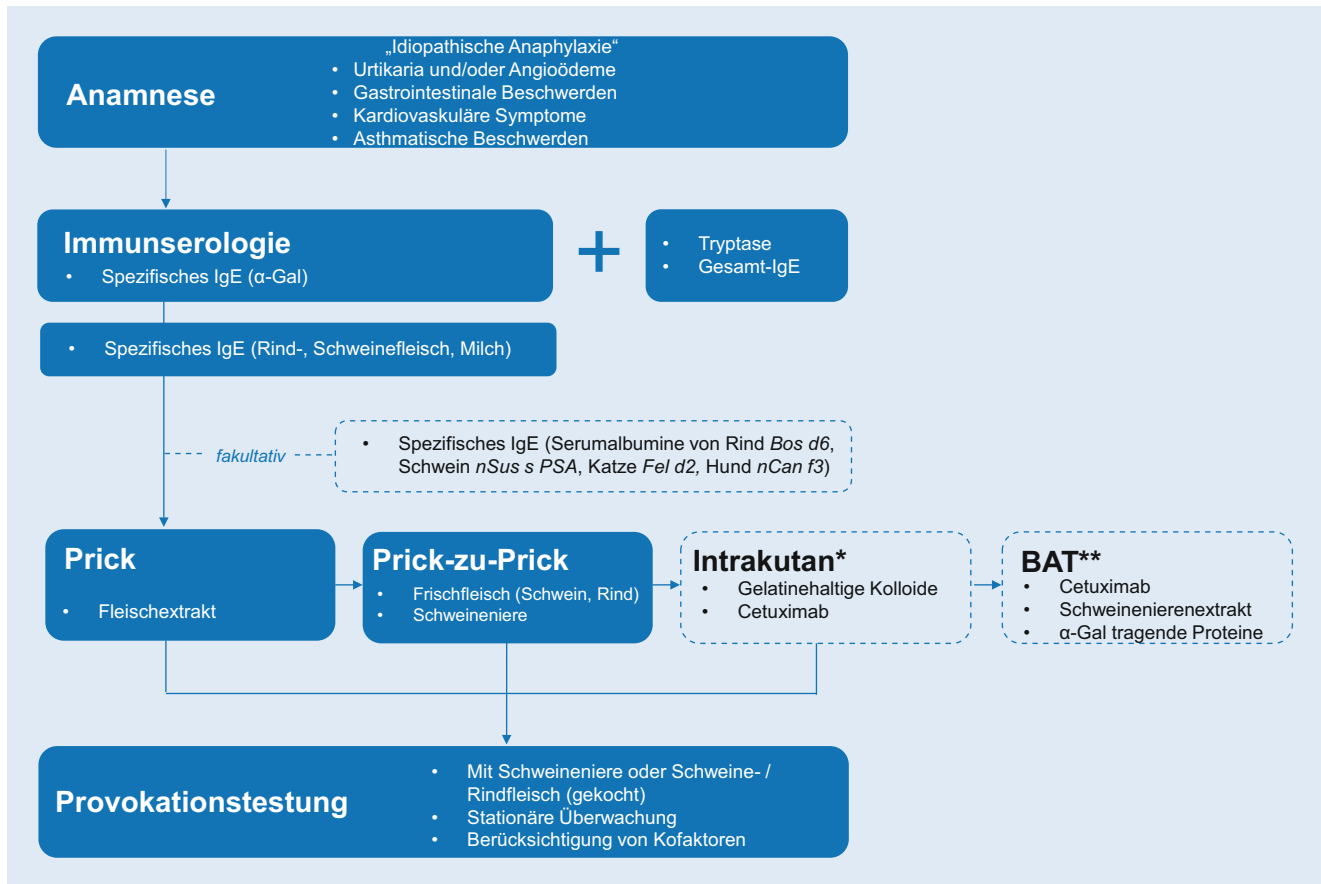


Abb. 2 ▲ Möglicher diagnostischer Algorithmus für die klinische Praxis: Der Nachweis einer α -Gal (Galactose- α -1,3-Galactose)-spezifischen Sensibilisierung kann zur Objektivierung der Verdachtsdiagnose beitragen. Zudem erlaubt die Immunserologie eine Abgrenzung zu primären und anderen, sekundären Formen der Fleischallergie. Prick-Tests mit kommerziellen Gesamtextrakten sind häufig diagnostisch unzuverlässig. Vorzuziehen sind Hauttests mit wässrig-alkoholischen Homogenisaten aus Frischfleisch (Prick-zu-Prick). Eine Provokationstestung sollte angestrebt werden. *IgE* Immunglobulin E, * kasuistisch („off label“), ** experimentell (© A.B. Weins. Alle Rechte vorbehalten)

dass Prick- bzw. Prick-zu-Prick-Tests mit den jeweiligen Gesamtextrakten oder Frischfleisch meist nur schwach positiv ausfallen: Bereits Lokalreaktionen mit kleinsten Quaddeln (≥ 2 mm Durchmesser), denen üblicherweise keine klinische Relevanz zugesprochen wird, können eine Sensibilisierung anzeigen [3, 20, 25, 26]. Durch die geringe Sensitivität sind falsch negative Befunde in der Praxis möglich [3, 10, 26, 27]. Zuverlässiger erscheinen wässrig-alkoholische Homogenisate mit Schweine- oder Rindernieren ([3, 10, 16, 27]; **Abb. 2**).

Eine hohe diagnostische Sensitivität konnte in Einzelfallberichten auch für gelatinehaltige Kolloidlösungen (z. B. Gelafundin®) oder Cetuximab gezeigt werden, die hier jedoch außerhalb ihres jeweiligen Zulassungsbereichs (sog.

„off label use“), meist verbunden mit wissenschaftlichen Fragestellungen, Anwendung fanden [16, 17, 26]. Ihr α -Gal-Gehalt ist jeweils bekannt [17, 21]. Neben den rechtlichen Aspekten gilt es hier, zudem den verbundenen Mehrkostenaufwand zu berücksichtigen [27].

Für die methodisch sensitivere Intradermaltestung stehen seit 2007 mit Änderung der gesetzlichen Bestimmungen keine zugelassenen Testlösungen mehr zur Verfügung [27].

Immunserologie

Für die Diagnose des α -Gal-Syndroms ist der Nachweis von allergenspezifischen IgE zu fordern (**Abb. 2**). Aufgrund oben genannter Limitationen bei der Durchführung von Prick- und Prick-zu-Prick-Tests kann die Immunserologie

hier einen wichtigen Beitrag leisten [4, 10, 20]. Die quantitative Bestimmung des allergenspezifischen IgE nach dem Prinzip des Fluoreszenzenzymimmunoassay (FEIA) ist in der Routinediagnostik etabliert. Als bislang einziges CE-zertifiziertes Testallergen dient hierbei das bovine Thyreoglobulin, ein α -galactosyliertes Plasmaprotein, das seit 2014 verfügbar ist [10]. Cetuximab sowie andere zu Testzwecken hergestellte Neo-Glykoproteine mit α -Gal-Glykosierungsmotiv finden bislang nur experimentell Anwendung [28]. Ob diese Einzug in den diagnostischen Alltag halten werden, ist abzuwarten.

Aktuelle Studien konnten für α -Gal-Allergiker eine spezifische IgE-Reaktivität für das Thyreoglobulin gebundene Oligosaccharid nachweisen: Die detektierten Antikörper zeigten in vitro keine

Kreuzreaktivitäten zum Carrierprotein, ebenso wenig zu anderen ubiquitären kreuzreaktiven Kohlenhydratdeterminanten tierischen (N-Glycolylneuraminsäure, Neu5Gc) oder pflanzlichen Ursprungs (Bromelain, MUXF3; Pektat-Lyase von *Cupressus arizonica*, nCup a1; Majorallergen des Beifuß, nArt v1) [29]. Im direkten Vergleich zwischen proteingebundenen (Thyreoglobulin) und -ungebundenen α -Gal-Testallergen zeigten sich jedoch Unterschiede bei der Höhe der jeweils detektierten spezifischen IgE-Titer [29]. Eine mögliche Erklärung könnten Unterschiede im α -Gal-Gehalt der beiden Testallergene sein [29]. So konnten im bovinen Thyreoglobulinmolekül 11 diese Glykosylierungsmotive nachgewiesen werden [30]. In diesem Zusammenhang wurde spekuliert, ob das Bindungsverhalten zwischen IgE (Anti- α -Gal) und Testallergen (Thyreoglobulin-gebundenes α -Gal) auch durch die stereochemischen Interaktionen beeinflusst werden kann, die sich aus der Proteinkonformation oder aus der räumlichen Anordnung vorhandener Kohlenhydratseitenketten ergeben können [29]. Diskutiert wurde zudem eine mögliche inhibierende Wirkung von spezifischen Immunglobulinsubtypen (IgA, IgG, IgM), die sich zusätzlich in Patientensera finden können [19].

Bei der Interpretation positiver Ergebnisse gilt es zu berücksichtigen, dass bei durchschnittlich 2 % der Allgemeinbevölkerung eine IgE-vermittelte Sensibilisierung auf α -Gal nachgewiesen werden kann [31]. Die Sensibilisierungsrate scheint nach aktueller Literatur starken regionalen Schwankungen zu unterliegen [4, 31, 32]. Niedrig titrige α -Gal-Sensibilisierungen sind in der Bevölkerung zwar häufig, jedoch hinsichtlich der Toleranz von rotem Fleisch nicht zwangsläufig relevant [3, 4, 7, 31, 33]. Andererseits können im Einzelfall, wie am Beispiel eines Mastozytosepatienten gezeigt, bereits Titer nahe der Referenzgrenze (0,1 kU/l) mit allergischen Reaktionen assoziiert sein [27, 34]. Neben der Bestimmung des Gesamt-IgE-Titers zur Korrelation mit dem allergenspezifischen IgE empfiehlt sich auch eine Messung der basalen Serumtryptase zum Ausschluss einer okkulten Mastozytose (■ Abb. 2; [10,

26, 27]). Patienten mit einer systemischen Mastozytose können besonders schwer und frühzeitig auf α -Gal-haltige Nahrungsmittel reagieren [34].

» Empfohlen wird die Bestimmung des Gesamt- und spezifischen IgE-Titers sowie der basalen Serumtryptase

Trotz der Assoziation zu vorangegangenen Zeckenstichen wird eine Borrelienserologie routinemäßig nicht empfohlen. Auch eine aktuelle Studie konnte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einer α -Gal-Sensibilisierung und einer vorangegangenen Lyme-Borreliose bei Probanden in einem Zeckenendemiegebiet aufzeigen [35].

Nachdem α -galactosylierte Strukturproteine Bestandteil verschiedener Säugetierfleischarten und -milchen ist, fällt der Suchtest für spezifisches IgE auf die jeweiligen Gesamtextrakte (z. B. Rindfleisch, Kuhmilch) bei α -Gal-Allergikern häufig positiv aus [1–3, 23, 24, 36]. Bei der Interpretation solcher Doppelsensibilisierungen hilft die Beobachtung, wonach der spezifische IgE-Titer für α -Gal in der Regel mindestens so hoch ausfällt wie der für die Gesamtextrakte der jeweiligen α -Gal-Quelle [24]. Obwohl gelatinehaltige Lebensmittel bei Einzelnen eine allergische Reaktion auslösen können, findet sich bei Betroffenen des α -Gal-Syndroms serologisch in der Regel keine Sensibilisierung [21, 22]. Da sich das α -Gal-Syndrom bei einem Teil der Betroffenen erstmals als „erworbene Fleischallergie“ im mittleren Erwachsenenalter manifestiert, zielt die weitere allergologische Diagnostik auch auf eine Abgrenzung zu primären Fleischallergien, bei denen keine Kohlenhydratepitope, sondern Proteindeterminanten als Allergen wirken (■ Abb. 2; [1, 5, 24, 37]). Patienten mit α -Gal-Syndrom zeigen in der Regel keine Sensibilisierung auf Serumalbumine, die die Majorallergene in Säugetierfleisch darstellen [1, 5, 24, 37].

Eine Fleischunverträglichkeit kann zudem Phänomen einer molekularen Kreuzreaktivität zwischen aerogen (z. B. durch inhaliertes Säugetierhaar) ex-

ponierten und oral zugeführten Serumalbuminen (z. B. Muskelfleisch oder Milch) sein [5]. Grundlage hierfür stellt die hohe Sequenzhomologie innerhalb der Proteinfamilie der Serumalbumine verschiedener Spezies dar [1, 37]. Dies sollte bei entsprechendem Sensibilisierungsnachweis bedacht werden, um ebenfalls eher seltene Allergien wie ein Katzen-Schweine-Syndrom oder Rindfleisch-Milch-Syndrom von einer genuinen Fleischallergie zu unterscheiden (■ Abb. 2; [1, 24, 37]).

Zellbasierte Tests

Grundsätzlich lässt sich bei Patienten mit α -Gal-Syndrom mit dem Basophilenaktivierungstest (BAT) und dem Einsatz verschiedener α -Gal-haltiger Allergenquellen (z. B. Cetuximab, α -Gal-tragende Proteine, Schweinenierenextrakte, Antivenine) eine Aktivierung der Basophilen induzieren [19, 38]. Bestimmte Parameter dieses Tests weisen gegenüber der Immunserologie eine Überlegenheit auf und erlauben in manchen Fällen eine Abgrenzung zu α -Gal-sensibilisierten Patienten (ohne klinische Symptomatik) [39]. In der Routinediagnostik des α -Gal-Syndroms sind diese zellulären Tests bislang noch nicht etabliert.

Provokationstest

Zur Beurteilung der klinischen Relevanz einer bestehenden Sensibilisierung kann die Anamnese des jeweils Betroffenen bereits richtungsweisend sein [1, 4, 10, 20, 26]. Eine Provokationsstestung sollte dennoch angestrebt werden, insbesondere bei nachgewiesener Sensibilisierung und unspezifischer Anamnese, z. B. einem monosymptomatischen Reaktionsmuster an Haut (Urtikaria) oder Gastrointestinaltrakt (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö) [4, 10].

Zur Objektivierung von Nahrungsmittelallergien wird allgemein eine doppelblinde, placebokontrollierte Exposition mit dem verdächtigen Allergen angestrebt. Aufgrund ihres typischen Eigengeschmacks und Geruchs lassen sich Säugetierfleisch und -innereien für eine Provokation jedoch nicht verblenden [24].

In der Praxis haben sich daher unverblindete Provokationen mit gekochtem Schweinefleisch und Schweineniere (jeweils nativ) oder als Fertigmahlzeit (konserviert) etabliert, die den Patienten nach einem festen zeitlichen Intervall und mit ansteigender Dosis dargereicht werden [4, 10, 13, 16]. Eine Kasuistik beschrieb zuletzt auch ein Schema zur oralen Provokation mit einer gelatinehaltigen Kolloidlösung in hypoallergener Breigrundlage [24]. Ebenso wenig in der Praxis etabliert ist die parenterale Expositionstestung mit α -Gal-haltigen Medikamenten. Aufgrund des höheren Risikos für schwere Anaphylaxien ist die Indikation hierfür besonders streng zu stellen.

» Eine stationäre orale Provokationstestung sollte angestrebt werden

Bei Kofaktor-induzierten Anaphylaxieformen wie dem α -Gal-Syndrom liegt die Schwellendosis zumeist deutlich höher als bei anderen IgE-vermittelten Soforttypallergien auf Nahrungsmittelallergene [13, 15, 16, 23, 24]. Bei Letzteren kann bereits eine Exposition mit Spuren eines Allergens ausreichen, um eine schwere Reaktion zu triggern. Die Toleranzschwelle für Schweinefleisch kann im Einzelfall mehr als 100 g betragen [15]. Eine höhere diagnostische Sensitivität konnte für Provokationstests mit gekochter Schweineniere gezeigt werden [4, 16]. Die tolerierte Dosis ist hier sehr viel geringer und beträgt meist nur wenige Gramm, abhängig von der individuellen Suszeptibilität [13, 16]. Man erklärt sich dies u. a. mit dem höheren α -Gal-Gehalt von Innereien gegenüber Muskelfleisch sowie einer schnelleren Freisetzung und intestinalen Absorption [4, 5, 9, 15, 16]. Unter Berücksichtigung einer möglichen mehrstündigen Latenzphase zwischen Allergenkontakt und Eintreten erster, potenziell lebensbedrohlicher Beschwerden sollte die Provokationstestung stets unter stationärer Überwachung und durch geschultes Personal mit Notfallmedizinischen Kenntnissen und Erfahrungen erfolgen [4, 10, 24, 25].

Im Rahmen einer Expositionstestung sollten auch Kofaktoren berücksichtigt

werden [4, 10, 24]. Hierzu zählt die Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS, 1000 mg) und/oder einem alkoholischen Getränk (Alkoholmenge: 20–25 g, entsprechend z. B. 500 ml Bier oder 250 ml Wein), die der Allergenexposition jeweils eine Stunde vorangestellt ist. Als weiterer Kofaktor gilt zudem eine körperliche Anstrengungsphase, die sich der Allergenzufuhr etwa eine Stunde später anschließen sollte [4, 16].

Nur bei knapp einem Drittel der α -Gal-Allergiker lässt sich mittels oraler Expositionstestung mit Muskelfleisch eine allergische Reaktion provozieren [4]. Verlässlicher erscheinen Provokationstests mit Schweinenieren [4].

Fazit für die Praxis

- Die Diagnose des α -Gal-Syndroms kann in Zusammenschau von Anamnese, Nachweis einer spezifischen Sensibilisierung und oraler Provokationstestung gestellt werden.
- Suggestiv ist das Auftreten von Urtikaria und/oder Angioödem mit gastrointestinalen, kardiovaskulären oder asthmatischen Begleitsymptomen im zeitlichen Zusammenhang mit dem Verzehr von (rotem) Fleisch, Innereien oder anderen α -Gal-Quellen (z.B. Gelatine).
- Abhängig von Allergenquelle, Art der Exposition sowie begleitenden Kofaktoren kann die Reaktion als klassische oder bis mehrere Stunden verzögerte Soforttypreaktion auftreten.
- Prick-Tests mit Frischfleisch (nativ) fallen meist nur schwach positiv aus. Homogenisate mit Schweine- und Rinderniere sind zuverlässiger.
- Bei Patienten mit α -Gal-Syndrom lassen sich spezifische IgE-Antikörper gegen das Oligosaccharid α -Gal nachweisen, womit sich eine genuine Fleischallergie abgrenzen lässt. Zellbasierte Tests sind in der Routinediagnostik bislang noch nicht etabliert.
- Bei Verdacht auf ein α -Gal-Syndrom ist die stationäre orale Provokationstestung anzustreben, bei der auch Kofaktoren berücksichtigt werden sollten.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Andreas B. Weins

Klinik und Poliklinik für Dermatologie am Biederstein, Technische Universität München
Biedersteinerstr. 29, 80802 München,
Deutschland
andreas.weins@mri.tum.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A.B. Weins, B. Eberlein und T. Biedermann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Jappe U (2012) Update on meat allergy. α -Gal: a new epitope, a new entity? *Hautarzt* 63(4):299–306
2. Biedermann T, Rocken M (2012) Delayed appearance of symptoms in immediate hypersensitivity: type I sensitization to galactose- α -1,3-galactose. *Hautarzt* 63(Suppl 1):76–79
3. Commis SP, Satinover SM, Hosen J, Mozena J, Borish L, Lewis BD et al (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
4. Fischer J, Yazdi AS, Biedermann T (2016) Clinical spectrum of α -Gal syndrome: from immediate-type to delayed immediate-type reactions to mammalian innards and meat. *Allergo J Int* 25:55–62
5. Jappe U (2014) Verzögerte Anaphylaxie durch versteckte Nahrungsmittelallergene. *Allergologie* 37(7):265–274
6. Hamsten C, Tran TAT, Starkhammar M, Brauner A, Commis SP, Platts-Mills TAE, van Hage M (2013) Red meat allergy in Sweden: association with tick sensitization and B-negative blood groups. *J Allergy Clin Immunol* 132(6):1431–1434
7. Fischer J, Lupberger E, Hebsaker J, Blumenstock G, Aichinger E, Yazdi AS et al (2017) Prevalence of type I sensitization to α -gal in forest service employees and hunters. *Allergy* 72(10):1540–1547
8. Commis SP, James HR, Kelly LA, Pochan SL, Workman LJ, Perzanowski MS et al (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):1286–1293.e6
9. Commis SP, Jerath MR, Cox K, Erickson LD, Platts-Mills T (2016) Delayed anaphylaxis to α -gal, an oligosaccharide in mammalian meat. *Allergol Int* 65(1):16–20
10. Fischer J, Biedermann T (2016) Delayed immediate-type hypersensitivity to red meat and innards: current insights into a novel disease entity. *J Dtsch Dermatol Ges* 14(1):38–44
11. Chung CH, Mirakhor B, Chan E, Le QT, Berlin J, Morse M et al (2008) Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- α -1,3-galactose. *N Engl J Med* 358(11):1109–1117

12. Hamsten C, Starkhammar M, Tran TA, Johansson M, Bengtsson U, Ahlen G et al (2013) Identification of galactose-alpha-1,3-galactose in the gastrointestinal tract of the tick *Ixodes ricinus*; possible relationship with red meat allergy. *Allergy* 68(4):549–552
13. Morisset M, Richard C, Astier C, Jacquenet S, Croizier A, Beaudouin E et al (2012) Anaphylaxis to pork kidney is related to IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *Allergy* 67(5):699–704
14. Wolbing F, Fischer J, Koberle M, Kaesler S, Biedermann T (2013) About the role and underlying mechanisms of cofactors in anaphylaxis. *Allergy* 68(9):1085–1092
15. Steinke JW, Platts-Mills TA, Commins SP (2015) The alpha-gal story: lessons learned from connecting the dots. *J Allergy Clin Immunol* 135(3):589–596 (quiz 97)
16. Fischer J, Hebsaker J, Caponetto P, Platts-Mills TA, Biedermann T (2014) Galactose-alpha-1,3-galactose sensitization is a prerequisite for pork-kidney allergy and cofactor-related mammalian meat anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 134(3):755–759.e1
17. Jacquenet S, Moneret-Vautrin D-A, Bihain BE (2009) Mammalian meat-induced anaphylaxis: clinical relevance of anti-galactose-alpha-1,3-galactose IgE confirmed by means of skin tests to cetuximab. *J Allergy Clin Immunol Pract* 124(3):603–605
18. Maurer M, Church MK, Metz M, Starkhammar M, Hamsten C, van Hage M (2015) Galactose-alpha-1,3-galactose allergy is not a hitherto unrecognized cause of chronic spontaneous urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 167(4):250–252
19. Hilger C, Fischer J, Swiontek K, Hentges F, Lehnert C, Eberlein B et al (2016) Two galactose-alpha-1,3-galactose carrying peptidases from pork kidney mediate anaphylactogenic responses in delayed meat allergy. *Allergy* 71(5):711–719
20. Platts-Mills TA, Schuyler AJ, Hoyt AE, Commins SP (2015) Delayed anaphylaxis involving IgE to galactose-alpha-1,3-galactose. *Curr Allergy Asthma Rep* 15(4):12
21. Mullins RJ, James H, Platts-Mills TAE, Commins S (2012) Relationship between red meat allergy and sensitization to gelatin and galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 129(5):1334–1342.e1
22. Caponetto P, Fischer J, Biedermann T (2013) Gelatin-containing sweets can elicit anaphylaxis in a patient with sensitization to galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol Pract* 1(3):302–303
23. Berg EA, Platts-Mills TA, Commins SP (2014) Drug allergens and food—the cetuximab and galactose-alpha-1,3-galactose story. *Ann Allergy Asthma Immunol* 112(2):97–101
24. Weins AB, Scharffetter-Kochanek K, Weiss JM, Elsharkawi-Welt K (2016) Particular features in the diagnosis and management of α -Gal-syndrome. *Allergo J Int* 25:251–255
25. Kennedy JL, Stallings AP, Platts-Mills TA, Oliveira WM, Workman L, James HR et al (2013) Galactose-alpha-1,3-galactose and delayed anaphylaxis, angioedema, and urticaria in children. *Pediatrics* 131(5):e1545–e1552
26. van Nunen S (2015) Tick-induced allergies: mammalian meat allergy, tick anaphylaxis and their significance. *Asia Pac Allergy* 5(1):3–16
27. Biedermann T, Fischer J, Yazdi A (2015) Mammalian meat allergy: a diagnostic challenge. *Allergo J Int* 24(3):81–83
28. Altmann F (2016) Coping with cross-reactive carbohydrate determinants in allergy diagnosis. *Allergo J Int* 25(4):98–105
29. Apostolovic D, Tran TA, Sánchez-Vidaurre S, Cirkovic Velickovic T, Starkhammar M, Hamsten C et al (2015) Red meat allergic patients have a selective IgE response to the alpha-Gal glycan. *Allergy* 70(11):1497–1500
30. Thall A, Galili U (1990) Distribution of Gal.alpha.1.fwdarw.3Gal.beta.1.fwdarw.4GlcNAc residues on secreted mammalian glycoproteins (thyroglobulin, fibrinogen, and immunoglobulin G) as measured by a sensitive solid-phase radioimmunoassay. *Biochemistry* 29(16):3959–3965
31. Gonzalez-Quintela A, Dam Laursen AS, Vidal C, Skaaby T, Gude F, Linneberg A (2014) IgE antibodies to alpha-gal in the general adult population: relationship with tick bites, atopy, and cat ownership. *Clin Exp Allergy* 44(8):1061–1068
32. Fischer J, Lupberger E, Hebsaker J, Blumenstock G, Aichinger E, Yazdi AS et al (2017) Prevalence of type I sensitization to alpha-gal in forest service employees and hunters. *Allergy* 72(10):1540–1547
33. Arkestål K, Sibanda E, Thors C, Troye-Blomberg M, Mduluzi T, Valenta R, Grönlund H, van Hage M (2011) Impaired allergy diagnostics among parasite-infected patients caused by IgE antibodies to the carbohydrate epitope galactose-alpha 1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 127(4):1024–1028
34. Roenneberg S, Böhner A, Brockow K, Arnold A, Darsow U, Eberlein B et al (2016) alpha-Gal—a new clue for anaphylaxis in mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 4(3):531–532
35. Tjernberg I, Hamsten C, Apostolovic D, van Hage M (2017) IgE reactivity to alpha-Gal in relation to Lyme borreliosis. *PLoS ONE* 12(9):e185723
36. Commins SP, Platts-Mills TA (2009) Anaphylaxis syndromes related to a new mammalian cross-reactive carbohydrate determinant. *J Allergy Clin Immunol* 124(4):652–657
37. Hemmer W, Mayer D, Jarisch R (2011) Fleischallergie. *Allergologie* 34(08):373–387
38. 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
39. Mehlich J, Fischer J, Hilger C, Morisset M, Codreanu-Morel F, Blank S et al (2018) Distinct parameters of the basophil activation test are useful as biomarkers for the clinical outcome of patients with alpha-Gal sensitization. *Clin Transl Allergy* 8(Suppl 1):O3 (ISMA 2017, International Symposium on Molecular Allergology, 09–11 November 2017, Luxembourg)

Hier steht eine Anzeige.

