

Aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen

**Prädiktiver Wert einer Typ-I-Sensibilisierung auf
Galaktose-alpha-1,3-Galaktose für eine erhöhte
Zeckenexposition und das Vorliegen einer
Soforttypallergie auf Säugetierfleisch**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Huynh, Hoai-Nam

2019

Dekan

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Yazdi

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Rieger

Tag der Disputation: 19.06.2019

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	3
1.1	Entdeckung α -Gal-Syndrom	3
1.2	Galaktose- α -1,3-Galaktose als Allergen	4
1.3	α -Gal-Syndrom als Arzneimittelallergie	7
1.4	α -Gal-Syndrom als Nahrungsmittelallergie	7
1.5	α -Gal-Syndrom als tick-borne disease	9
1.6	Zecke und α -Gal	12
1.7	α -Gal-Syndrom in Tübingen	13
2	Methodenteil	15
2.1	Studiendesign	15
2.2	Serologische Allergiediagnostik	16
2.3	Zuordnung Gruppen	16
2.4	Fragebogen	18
2.5	Statistische Analyse	19
3	Ergebnisse	20
3.1	Prävalenzen und Einflussfaktoren Sensibilisierung α -Gal	20
3.1.1	Umfang und Struktur Gesamtkollektiv	20
3.1.2	Prävalenzen α -Gal Sensibilisierung	21
3.1.3	Einflussfaktoren	23
3.2	Kohorte α -Gal Syndrom	24
3.3	α -Gal bei allergologischen Erkrankungen außer α -Gal Syndrom	25
3.3.1	Analyse der Subgruppen	25
3.3.2	Prävalenzen Sensibilisierung α -Gal	28
3.4	Auswertung Fragebogen	32
3.4.1	Erfassung Rücksendekollektiv	32
3.4.2	Vergleich Rücksender und Nicht-Rücksender	32

3.4.3	Zeckenexposition	33
3.4.4	Risikofaktoren für Zeckenstiche	34
3.4.5	Zeckenstiche als Risikofaktoren für α -Gal Sensibilisierung	39
4	Diskussion	40
4.1	Kollektiv	40
4.2	Sensibilisierung α -Gal	41
4.3	Bevölkerungsabhängige Faktoren	43
4.4	Zeckenstich	45
4.5	Therapieaussichten α -Gal Syndrom	47
4.6	Zusammenfassung	48
5	Literaturverzeichnis	50
6	Erklärung zum Eigenanteil	58
7	Abbildungen, Tabellen und Fragebogen	59
7.1	Abbildungen	59
7.2	Tabellen	60
7.3	Fragebogen	61

1 Einleitung

1.1 Entdeckung α -Gal-Syndrom

In der modernen Medizin sind Biopharmaka als therapeutische Mittel nicht mehr wegzudenken. Biopharmaka, auch Biologicals genannt, sind rekombinant hergestellte Proteine, die gezielt in immunologische Prozesse eingreifen. Anwendung finden sie derzeit vor allem in der Rheumatologie und Onkologie [1-3]. Ein Vertreter der Biopharmaka ist das Cetuximab, das gegen den Epidermal Growth Factor Receptor gerichtet ist und unter anderem zur Therapie des metastasierten Kolonkarzinoms eingesetzt wird. Das Cetuximab ist ein chimärer IgG-Antikörper, zu dessen Produktion tierische Anteile aus murinen Zellen verwendet werden [4].

Als Nebenwirkung der Biopharmaka können allergische Reaktionen auftreten; bei etwa 3-5% der Patienten treten nach Gabe der Präparate Soforttyp Reaktionen auf [5, 6]. Auch beim Cetuximab wurden bereits kurz nach seiner Zulassung im Jahr 2004 allergische Reaktionen beschrieben. Diese wurden interessanterweise vermehrt im Südosten der USA beobachtet [2].

Als Ursache für die allergischen Reaktionen wurden im Serum spezifische Immunglobuline vom Typ IgE gegen eine Glykosylierung auf der schweren Kette des Fab Arms von Cetuximab identifiziert: die Galaktose- α -1,3-Galaktose [2, 7].

1.2 Galaktose- α -1,3-Galaktose als Allergen

Die Galaktose- α -1,3-Galaktose (kurz: α -Gal) ist ein Oligosaccharid, das im Bereich der Transplantationsimmunologie bereits seit Jahrzehnten Gegenstand der Forschung ist: Im Jahr 1983 wurden beim Menschen natürlich vorkommende Immunglobuline vom Typ IgG gegen das α -Gal entdeckt und das α -Gal als Antigen erkannt [8].

Das α -Gal gehört bei fast allen Säugetieren und auch bei einigen Bakterien zum typischen Bestandteil der Glykosylierungen auf den Proteinen; ausgenommen davon sind höhere Primaten, wie Affen und der Mensch. Die Synthese von α -Gal setzt nämlich die Aktivität des für die α -1,3-Galaktosyltransferase kodierenden Gens voraus, welches bei höheren Primaten vor über 25 Millionen Jahren mutierte und inaktiviert wurde. Da auch einige Bakterien α -Gal exprimieren, ist ein evolutionärer Vorteil im Rahmen der Infektabwehr eine mögliche Ursache für die Mutation des α -Gal kodierenden Gens bei höheren Primaten [9].

Folglich bilden Menschen und Affen keine Galaktose- α -1,3-Galaktose, weshalb es bei Kontakt immunogen wirken und eine Antikörperbildung induzieren kann [9-14]. Immunglobuline vom Typ IgG, IgM und IgA gegen α -Gal machen beim Menschen etwa 1% aller zirkulierenden Antikörper aus und spielen eine zentrale Rolle bei Abstoßungsreaktionen bei Xenotransplantation, wie etwa nach Implantation von Schweineklappen, was eine präoperative Denaturierung des α -Gal Epitops auf dem tierischen Transplantat notwendig macht [9, 11, 12, 15-17].

Die Rolle des α -Gal als Antigen war bekannt. Jedoch wurde die Bedeutung des α -Gal als Allergen erst nach seiner Identifikation als Trigger der Reaktionen auf Cetuximab begriffen. Die allergischen Reaktionen werden durch einen Isotypenswitch in den B-Zellen ausgelöst: Es kommt zur Bildung von Antikörpern vom Typ IgE gegen α -Gal [18]. Aktuell wird diskutiert, ob die Antikörper vom Typ IgE gegen α -Gal auch eine Rolle bei der vorzeitigen Degeneration von Bioprothesen spielen [19].

In den folgenden Jahren wurden Antikörper vom Typ IgE gegen α -Gal als Ursache weiterer allergischer Reaktionen unterschiedlicher Genese festgestellt. Diese können in folgende Gruppen eingeteilt werden: 1) Lokale allergische Reaktionen auf Zeckenstiche [20-25]. 2) Verzögert auftretende allergische Symptome nach Verzehr von Säugetierfleisch [2, 26]. 3) Reaktionen auf Arzneimittel mit Bestandteilen aus Säugetierfleisch [27-29].

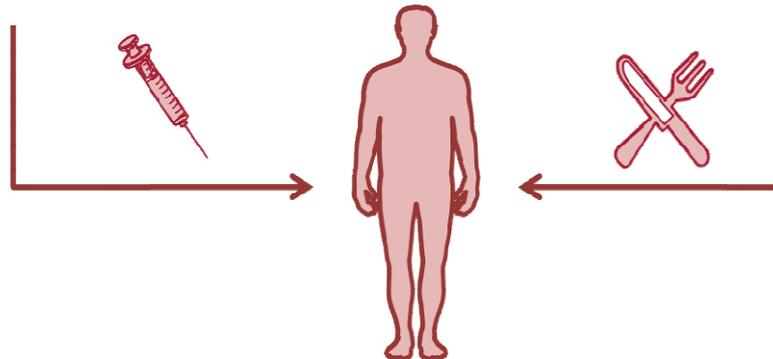
Heute spielt das α -Gal eine gesicherte zentrale Rolle in einem klinisch höchst relevanten Komplex aus Säugetierfleisch abhängigen Allergien. Die Prävalenz einer Sensibilisierung gegen α -Gal liegt in der Normalbevölkerung zwischen 5,5% und 24,5%. Eine Sensibilisierung führt jedoch nicht zwangsläufig zum Auftreten von Symptomen [22, 30-32].

Durch die komplexen Reaktionen, die durch sIgE gegen α -Gal auftreten können, wurde der Begriff des α -Gal-Syndroms geprägt (Abb. 1) [33, 34].

α -Gal-Syndrom

Arzneimittelallergie

Medikamente gewonnen aus Zellen
und Geweben von Säugetieren



Nahrungsmittelallergie

Verzehr von Muskelfleisch und Innereien
von Säugetieren

Allergie auf Zeckenstiche

Aktuell favorisierter Weg der
IgE-Sensibilisierung auf α -Gal

Abbildung 1 Komplexität des α -Gal Syndrom.

Arzneimittel-, Nahrungsmittel- und Zeckenstichallergie sind mögliche Krankheitsbilder des α -Gal-Syndroms [35].

1.3 α -Gal-Syndrom als Arzneimittelallergie

Die α -Gal abhängigen Symptome bei allergischen Reaktionen gegen Biopharmaka wie Cetuximab reichen von Urtikaria, Angioödem bis hin zum tödlichen anaphylaktischen Schock. Bei Cetuximab traten diese bei den betroffenen Patienten interessanterweise in den meisten Fällen bereits nach erstmaliger Infusion auf, weshalb folglich der Trigger für die Sensibilisierung nicht bei dem angewandten Biological liegt, sondern bei den betroffenen Patienten: Sie müssen vorsensibilisiert sein [2, 7, 36-38].

Auch nach intravenöser Gabe gelatinehaltiger Arzneimittel sind anaphylaktische Reaktionen beschrieben. Gelatine wird aus Bindegewebe vom Schwein oder Rind gewonnen und ist daher auch Träger des α -Gal Epitop. Der Plasmaexpander Gelafundin und einige Impfmitteln enthalten Gelatine; für beide Gruppen sind α -Gal abhängige allergische Reaktionen beschrieben [27-29, 39-42]. Auch bei oraler Aufnahme von Gelatine, das etwa in Gummibärchen enthalten ist, können Reaktionen ausgelöst werden [42].

1.4 α -Gal-Syndrom als Nahrungsmittelallergie

Die Patienten einer α -Gal abhängigen Säugetierfleischallergie erkranken in der Regel erst im Erwachsenenalter und können vor Erstmanifestation der Symptome ohne Komplikationen Säugetierfleisch konsumieren. Die Sensibilisierung ist folglich nicht angeboren, sondern erworben [33, 43].

Die Symptome reichen von Urtikaria oder Juckreiz über gastrointestinale Beschwerden wie Abdominalschmerzen und Diarrhoe bis hin zur Anaphylaxie. Die Ausprägung der Symptome ist u.a. abhängig vom Gehalt an α -Gal im konsumierten Fleisch. Dieser ist in Innereien besonders hoch; daher kann bereits der Konsum geringer Mengen Schweinenieren bei betroffenen Patienten eine Anaphylaxie auslösen [35, 44, 45].

Der Verzehr von anderem Fleisch, etwa vom Fisch oder Geflügel, ist nicht beeinträchtigt [18, 43].

Im Gegensatz zu den von α -Gal abhängigen allergischen Reaktionen nach Medikamenteneinnahme oder Zeckenstichen treten die Symptome einer durch α -Gal induzierten Nahrungsmittelallergie erst verzögert drei bis sechs Stunden nach dem Verzehr von Säugetierfleisch auf [2, 36].

Die unüblich lange Latenz bis zum Auftreten der Symptome ist wahrscheinlich durch spezifische Verdauungsvorgänge bedingt: Das Allergen gelangt erst nach Aufnahme aus dem gastrointestinalen Trakt und Verarbeitung sowie Transport in Chylomikronen in Form eines Glykolipids in den systemischen Kreislauf [33, 46-48]. Dieser Resorptionsprozess kann quantitativ von endogenen sowie exogenen Kofaktoren wie körperliche Aktivität, Alkoholkonsum, Einnahme von nicht-steroidalen Antiphlogistika oder Infektionen moduliert werden. Da erst eine ausreichende Allergenkonzentration im systemischen Kreislauf eine allergische Reaktion auslöst, beeinflussen die Kofaktoren ähnlich einer Food-Dependent-Exercise-Induced-Anaphylaxis (FDEIA) entscheidend die Ausprägung, die Latenzzeit und somit die Reproduzierbarkeit der Symptomatik, welche daher nicht immer vorhanden ist [42, 44, 45, 49].

Die durch α -Gal induzierte Säugetierfleischallergie vom Soforttyp wird durch die verzögert auftretende Symptomatik und die für allergische Erkrankungen untypische Erstmanifestation im Erwachsenenalter leicht fehldiagnostiziert oder übersehen [50]. Außerdem muss eine Prick-to-Prick Testung mit frischem Säugetierfleisch durchgeführt werden, da die Hauttestung bei herkömmlichen Fleischextrakten meist negativ ausfällt [18, 51]. Letztendlich wird die Diagnose durch das Auftreten einer klinischen Symptomatik bei gleichzeitigem Nachweis einer Sensibilisierung gegen α -Gal gestellt. Eine Provokationstestung kann zur Abschätzung der klinischen Relevanz angewandt werden [4, 52].

1.5 α -Gal-Syndrom als tick-borne disease

Das α -Gal-Syndrom mit seinen unterschiedlichen klinischen Aspekten war beschrieben. Die Ursache der Sensibilisierung blieb zunächst jedoch noch unklar.

Ausschlaggebend für die weitere Erforschung des α -Gal-Syndroms war die geografische Häufung der allergischen Reaktionen auf Cetuximab: Die Prävalenz betrug in den US-Bundesstaaten Tennessee und North Carolina 22% (Abb. 2). Im Vergleich dazu traten in anderen Teilen des Landes bei weniger als 1 % aller Patienten unter Cetuximab Reaktionen vom Soforttyp auf [26, 53, 54].



Abbildung 2 Prävalenzen Anaphylaxie nach Cetuximabgabe.

In den US-Bundesstaaten Virginia, North Carolina, Tennessee, Missouri und Arkansas (rot markiert) wurden erhöhte Prävalenzen allergischer Reaktionen nach Cetuximabgabe beobachtet [5].

Aufgrund der geografischen Häufung wurde in der Umwelt nach einem Auslöser für die Antikörperbildung gegen das α -Gal gesucht [2, 4, 33].

Eine australische Studie stellte erstmals eine Korrelation zwischen α -Gal-Syndrom und Zeckenstichen fest. Diese beschrieb bei den an α -Gal abhängiger Nahrungsmittelallergie erkrankten Studienpatienten verstärkte allergische Lokalreaktionen auf Zeckenstiche [21, 33, 55]. Ebenso manifestierte sich bei einigen Patienten die α -Gal abhängige Nahrungsmittelallergie erstmals Wochen bis Monate nach einem Zeckenstich [18, 21, 22].

Die Studie machte auch US-amerikanische Forschungsgruppen auf Zecken als Auslöser aufmerksam. Sie stellten schließlich fest, dass die Region, in der das gehäufte Vorkommen des α -Gal Syndroms beschrieben wurde, einem Endemiegebiet für das *Rocky Mountain spotted fever* entspricht. Das *Rocky Mountain spotted fever* wird hauptsächlich durch die Zecke *Amblyomma americanum* übertragen (Abb. 3) [33]. In Europa wurde eine geografische Verbindung zur Zeckenart *Ixodes ricinus* beschrieben [22].



Abbildung 3 Geographischer Zusammenhang α -Gal und Zecken.

Oben: Vorkommen dokumentierter Fälle von allergischen Reaktionen nach Säugetierfleischverzehr in den USA nach Bundesstaaten (Punkte: einzelne Fälle; kleiner Stern: 5-24 Fälle, großer Stern: >24 Fälle); Unten: Karte des „Center for Disease Control and Prevention“ zur Verbreitung der Zecke *Amblyomma americanum* [21]

Im Verlauf wurden weitere Hinweise für die zentrale Rolle von Zeckenstichen für das α -Gal-Syndrom geliefert: Eine Korrelation zwischen einer Sensibilisierung gegen α -Gal und gegen die Zecke *Amblyomma americanum*, eine erhöhte Prävalenz der α -Gal Sensibilisierung bei Patienten mit Lyme Borelliose Erkrankung in der Vorgeschichte und ein prospektiver Anstieg des IgE Spiegels gegen α -Gal nach Zeckenstich wurden beschrieben [21, 32].

Bislang wurde bei den Zeckenarten *Haemaphysalis longicornis*, *Ixodes spp*, *Amblyomma sculptum* und *Amblyomma spp.* im Speichel und GI-Trakt das α -Gal Epitop mittels ELISA und Immunoblot nachgewiesen [22, 56, 57].

Nach aktuellem Stand der Forschung gilt der Zeckenstich als Auslöser einer Sensibilisierung gegen α -Gal und das α -Gal Syndrom somit als tick-borne disease, also als eine durch Zecken übertragene Erkrankung. Im Gegensatz zu anderen bekannten tick-borne diseases, wie die Lyme Borelliose oder die Frühsommer Meningoenzephalitis (FSME), handelt es sich beim α -Gal-Syndrom erstmalig um eine durch Zecken übertragene allergische Erkrankung [21, 22, 55].

1.6 Zecke und α -Gal

Zecken sind blutsaugende Parasiten, die Wirbeltiere befallen und sich vom Blut des Wirts ernähren. Sie lauern auf Pflanzen oder bewegen sich aktiv auf der Suche nach einem Wirt. Hat sie einen Wirt befallen, versucht sie am Körper eine dünne, warme, feuchte, gut durchblutete Einstichstelle zu finden [58].

Die Zecke ritzt beim Stich mit den paarig angelegten Cheliceren, einem Teil des Mundwerkzeugs, die Haut ein und führt den Stechrüssel, Hypostom genannt, in die Wunde hinein [59].

Beim Saugvorgang nimmt die Zecke das Blut aus aufgerissenen Kapillaren auf und gibt Speichel in die Wunde ab. Der Speichel enthält Proteine, die sowohl die Thrombozytenaggregation und die weitere Blutgerinnung hemmen, um den Wundverschluss zu verhindern, als auch Entzündungsreaktionen, das Schmerzempfinden und Juckreiz unterdrücken, um keine Abwehrreaktionen

durch den Wirt zu provozieren [60, 61]. Gelangt das α -Gal aus dem GI-Trakt der Zecke beim Stich über den Speichel in den Körper des Menschen, kann es zu einer Sensibilisierung gegen α -Gal kommen. Bei α -Gal sensibilisierten Patienten kann ein Zeckenstich daher lokale allergische Reaktionen auslösen. Diese äußern sich mit bis zu 5-10cm großen erythematösen Indurationen um den Stich, welche im Verlauf folgenlos abheilen [20-25].

Offen bleibt bisher die Frage, wie das α -Gal Epitop in den GI-Trakt der Zecke gelangt; aktuell bestehen drei Hypothesen: 1) Produktion des α -Gal Epitops durch die Zecke, damit der Speichel beim Saugvorgang vom Wirt (ausgenommen höhere Primaten) nicht als körperfremd erkannt wird, 2) Aufnahme von α -Gal produzierenden Mikroorganismen oder 3) Aufnahme beim Stich über das Blut des Wirts.

1.7 α -Gal-Syndrom in Tübingen

Vor Beschreibung des α -Gal-Syndroms wurden in bestimmten Regionen in Deutschland und Frankreich bereits Fälle allergischer Reaktionen nach Verzehr von α -Gal reichen Innereien vom Schwein untersucht [51]. Zu dieser Zeit wurden Antikörper gegen tierische Proteine im Sinne einer klassischen Nahrungsmittelallergie vermutet [62]. Da Säugetierinnereien ein nachweislich höheres Gehalt an α -Gal aufweisen als Muskelfleisch, steigt bei Verzehr von Innereien die Wahrscheinlichkeit, dass Symptome eines α -Gal Syndroms auftreten [44, 63]. Dies betrifft auch die Region um Tübingen, wo der Verzehr von Innereien zur traditionellen Küche gehört.

Desweiteren ist die hohe Prävalenz des α -Gal-Syndroms in der Region auch der geografischen Lage geschuldet: Der Landkreis Tübingen umfasst große Teile des Naturparks Schönbuch, in dem ein hohes Aufkommen von Zeckenpopulationen gesichert ist, und gilt daher als Endemiegebiet für durch Zecken übertragene Erkrankungen [64].

Der kulturell hohe Säugetierfleischverzehr in der Region und das hohe Aufkommen von Zecken im Landkreis führten an der Tübinger Universitätshautklinik durch das häufige Vorkommen von Soforttyp Reaktionen und Anaphylaxie nach Säugetierfleischverzehr zu einer intensiven Auseinandersetzung mit der ungewöhnlichen Nahrungsmittelallergie. Eine Tübinger Studie beschrieb erstmals in Deutschland den Zusammenhang zwischen den Symptomen nach Verzehr von Innereien und einer Sensibilisierung gegen α -Gal [65].

Daher wurde in Tübingen auch der serologische Marker vom Typ IgE gegen α -Gal nach dessen Marktzulassung im Jahr 2012 zur weiteren Erforschung des α -Gal-Syndroms direkt etabliert. Hinzu kam, dass schon in der Vergangenheit gute Erfahrungen im Umgang mit serologischen Markern gemacht wurden, wie etwa mit dem omega-5-gliadin zur Diagnose einer Wheat-Dependent-Exercise-Induced-Anaphylaxis (WDEiA) [66, 67].

Eine vorangehende epidemiologische Studie untersuchte das Vorkommen des α -Gal-Syndroms bei Jägern und Förstern, einer Hochrisikopopulation.

Diese Arbeit soll daran anknüpfen und bei Allergikern die Prävalenz von Antikörpern vom Typ IgE gegen α -Gal und die assoziierten Risikofaktoren für eine Sensibilisierung und für Zeckenstiche untersuchen.

2 Methodenteil

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Sichtung und Auswertung von Krankenakten von Patienten der Tübinger Universitätshautklinik und deren Einschluss in die Studie. In einem zweiten Schritt wurde ein Fragebogen erstellt (siehe Kap. 2.4) und den in die Studie eingeschlossenen Patienten zugesandt.

An der Tübinger Universitätshautklinik erfolgt im Rahmen der Diagnostik bei Nahrungsmittelallergien, Insektengiftallergien oder Anaphylaxien unklarer Genese neben einer Prick-Testung auch die Bestimmung spezifischer Immunglobuline vom Typ IgE, um okkult vorkommende Allergien gezielt abzuklären. Der okkulte Formenkreis umfasst Allergien, die scheinbar losgelöst von bestimmten Nahrungsmitteln und ohne sicheren zeitlichen Zusammenhang zwischen der Allergenexposition und Symptomatik auftreten.

Zu den erwähnten routinemäßigen Untersuchungen gehört seit dessen Markteinführung im Januar 2012 auch die Bestimmung des Serumspiegels des spezifischen IgE gegen α -Gal, welche durch eine Blutabnahme erfolgt.

Das Gesamtkollektiv dieser Studie umfasst diejenigen Patienten, bei denen im Zeitraum Januar 2012 bis Juli 2014 das spezifische IgE im Serum gegen die Galaktose- α -1,3-Galaktose bestimmt wurde.

2.2 Serologische Allergiediagnostik

Das sIgE gegen α -Gal weist serologisch bei Erhöhung eine Sensibilisierung gegen das Antigen nach. Zur Bestimmung des spezifischen IgE gegen α -Gal im Serum wurde das ImmunoCAP 250 (Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Schweden) nach Anleitung des Herstellers verwendet. Für die epidemiologische Untersuchung galt als Cut-off für eine Sensibilisierung gegen α -Gal das vom Hersteller empfohlene technische $CAP \geq 0,1 \text{ kU/l}$. Bei $CAP \geq 0,35 \text{ kU/l}$ ging man von einer klinischen Relevanz aus. Desweiteren wurde bei den Probanden das Gesamt-IgE im Serum ermittelt. Für die Gesamt-IgE Bestimmung wurde das Gesamt-IgE ImmunoCAP assay genutzt. Bei Patienten mit einem Gesamt-IgE $> 100 \text{ kU/l}$ gingen wir von einer atopischen Diathese aus. Die Daten wurden über Swiss Lab erfasst.

2.3 Zuordnung Gruppen

Die Patienten wurden für die Studie retrospektiv Subgruppen zugeordnet, um mögliche assoziierte Risikofaktoren für eine Sensibilisierung gegen α -Gal zu untersuchen. Die Zuordnung der einzelnen Patienten in die Diagnosegruppen erfolgte nach der im Verlauf durch den behandelnden Arzt gestellten Diagnose. Es wurde unterschieden zwischen den Kohorten α -Gal-Syndrom, Nahrungsmittel-Allergie, Insektenstichallergie, Arzneimittelidiosynkrasie, Urtikaria sowie unspezifische Nahrungsmittelallergie.

(1) Die Patienten mit α -Gal-Syndrom litten an einer der beschriebenen Ausprägungsformen der Allergie gegen α -Gal. Bis zum 31.07.2014 handelte es sich dabei um 55 diagnostizierte gegen α -Gal sensibilisierte Allergiker.

(2A) Patienten, bei denen eine Nahrungsmittelunverträglichkeit abgeklärt wurde, wurden der Gruppe Nahrungsmittelallergie zugeordnet. Ausgeschlossen waren die diagnostizierten α -Gal abhängigen Fleischallergiker. Die Patienten litten u.a. am oralen Allergiesyndrom wie Birkenpollen-assoziierte

Nahrungsmittelallergie, an Wheat-dependent-exercise-induced-anaphylaxis (WDEIA) oder auch an kindlichen Nahrungsmittelallergien wie die Nussallergie.

(2B) Zur Gruppe der Insektenstich Patienten gehörten sowohl die diagnostizierten Wespen- und Bienenallergiker als auch die Patienten, die eine allergische Reaktion nach Stich eines anamnestisch nicht näher definierbaren Insekts zeigten.

(2C) Der Gruppe der Urtikaria wurden diejenigen Patienten zugeteilt, bei denen im Rahmen der Abklärung einer Urtikaria das spezifische IgE gegen α -Gal bestimmt wurde. Das beinhaltete nach Verlauf die akute, intermittierende und die chronische Form der Urtikaria und nach Auslöser u.a. die spontane, physikalische und durch körperliche Anstrengung induzierte Urtikaria.

(2D) Zur Arzneimittelidiosynkrasie zählten Patienten mit Unverträglichkeitsreaktionen auf jegliche Art von Medikamenten, in den meisten Fällen nicht-opioide Analgetika.

(2E) Bei unbestätigten Verdachtsfällen einer Nahrungsmittelallergie, also wenn kein konkreter Auslöser einer Nahrungsmittelallergie erfasst wurde, obwohl die Klinik eindeutig war, wurden die Patienten der Gruppe „Keine NM“ zugeteilt.

Patienten, bei denen bereits für mehr als eine der Gruppen passende Diagnosen bestanden, wurden nach der aktuellen Behandlung zugeordnet.

Die allergologischen Erkrankungen wurden auch nach IgE Assoziation unterschieden. Zu den Erkrankungen, die von der Bildung eines spezifischen IgE abhängen, gehören neben dem α -Gal-Syndrom auch die Nahrungsmittelallergien und die Insektenstichallergien. Nicht mit IgE assoziierte Erkrankungen sind Medikamentenunverträglichkeiten, Urtikaria und unspezifische Nahrungsmittelallergien.

Für die weitere Analyse wurden die Patienten pseudonymisiert.

2.4 Fragebogen

Um den Zusammenhang zwischen einer Sensibilisierung gegen α -Gal und Zecken zu untersuchen, wurde ein Fragebogen (siehe Kap. 7.3) konzipiert, der zusätzlich zur klinischen Anamnese standardisierte Daten zur qualitativen und quantitativen Zeckenexposition erheben sollte. Im Oktober 2014 wurde nachträglich allen Patienten, bei denen im Studienzeitraum das spezifische IgE gegen α -Gal abgenommen worden war, der Fragebogen bezüglich des Kontakts mit Zecken zugesandt.

Dieser enthielt u.a. anamnestische Fragen zu Zeckenstichen in der Vorgeschichte; ob überhaupt schon bewusst Zeckenstiche erlitten wurde.

Außerdem erfragte der Fragebogen eine Schätzung, wie viele Zeckenstiche in den zehn Jahren vor der Blutabnahme zur Bestimmung der allergologischen Parameter erlitten wurden. Die Stichzahlen wurden ordinal in die Gruppen kein Stich, 1-10, 11-30 und >30 Stiche zusammengefasst. Auch für den Zeitraum 12 Monate vor der Blutabnahme wurden die Stichzahlen ordinal zusammengefasst (kein Stich; ein Stich; zwei Stiche; 3-4 Stiche; >5 Stiche).

Besonderheiten in der Vorgeschichte, die im Zusammenhang mit Zeckenstichen vorkommen, wie etwa lokale Stichreaktionen oder eine Borelliose Infektion wurden ebenso wie der Impfstatus für FSME abgefragt.

Um mögliche Auswirkungen eines Aufenthalts an der freien Natur auf Zeckenstiche und somit auf die Prävalenzen einer Sensibilisierung näher untersuchen zu können, sollten die Patienten angeben, ob einer beruflichen Tätigkeit in freier Natur nachgegangen wurde oder ob sie Nutz- oder Ziergärten bewirtschafteten. Desweiteren wurde eine mögliche Haustierhaltung und das Ausüben verschiedener Sportaktivitäten in der Natur (Angeln, Schwimmen im Natursee) ermittelt. Aufgrund einer Vielzahl an verschiedenen Sportaktivitäten mit unterschiedlich stark ausgeprägtem Vegetations- und somit auch Zeckenkontakt, wurden diese für die Auswertung in naturnahe und weniger naturnahe Aktivitäten eingeteilt.

2.5 Statistische Analyse

Das Programm IBM SPSS Statistics 23 diente zur statistischen Auswertung der Daten. Die statistische Analyse erfolgte mit dem Kruskal-Wallis-Test. Die Odd'sRatios (OR) wurden mit dem Chi-Quadrat Test und dem T-Test bestimmt. Mit der binär logistischen Regression wurden Einflussfaktoren auf ihre Signifikanz und das Ausmaß des Einflusses untersucht. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ definiert.

3 Ergebnisse

3.1 Prävalenzen und Einflussfaktoren Sensibilisierung α -Gal

3.1.1 Umfang und Struktur Gesamtkollektiv

Im Zeitraum von Januar 2012 bis Juli 2014 wurden bei Durchsicht der Krankenakten 1097 sIgE Messungen erfasst und berücksichtigt; diese ergeben das Gesamtkollektiv der Studie mit N = 1097.

Das Gesamtkollektiv besteht aus n = 433 (39,5%) männlichen und n= 664 (60,5%) weiblichen Patienten und umfasst ein breites Altersspektrum von 2 bis 89 Jahren; der Altersdurchschnitt liegt bei 42,6 Jahren (Standardabweichung 17,8). Die männlichen Patienten sind im Durchschnitt 43,0 Jahre alt (Standardabweichung 18,5), die weiblichen Patienten 42,4 Jahre (Standardabweichung 17,4).

80 (7,3%) Patienten sind minderjährig, die restlichen 1017 (92,7%) Patienten sind mindestens 18 Jahre alt.

3.1.2 Prävalenzen α -Gal Sensibilisierung

Die Prävalenzen einer Sensibilisierung unterscheiden sich je nach Teilkollektiv (Tab. 1).

Aus dem Gesamtkollektiv sind insgesamt 19,9 % (218/1097) der Patienten mit $\text{slgE} > 0,1$ kU/L gegen α -Gal sensibilisiert (Tab. 1).

Während 16,1% (107/664) der Frauen aus dem Gesamtkollektiv sensibilisiert sind, besteht bei den männlichen Patienten mit 25,6 % (111/433) eine höhere Prävalenz.

Die Betrachtung des Alters ergibt, dass 16,7% (14/84) der Kinder unter 18 Jahren sensibilisiert sind. Unter den erwachsenen Patienten beträgt die Prävalenz immerhin 20,2% (204/1012).

	slgE 0,1-0,34 kU/L	slgE >0,34 kU/L
Gesamtkollektiv	9,0 (99/1097)	10,8 (119/1097)
<i>nach Geschlecht</i>		
Männer	10,6 (46/433)	15,0 (65/433)
Frauen	8,0 (53/664)	8,1 (54/664)
<i>nach Alter</i>		
Minderjährig	10,0 (8/80)	7,5 (6/80)
Erwachsen	8,9 (91/1017)	11,1 (113/1017)

Tabelle 1 Prävalenzen α -Gal Sensibilisierung.

Die prozentualen Prävalenzen der Sensibilisierung gegen α -Gal sind für die Teilkollektive angegeben; in Klammern die jeweiligen absoluten Zahlen.

Die unterschiedlichen Prävalenzen in den Teilkollektiven sind in Abbildung 4 dargestellt.

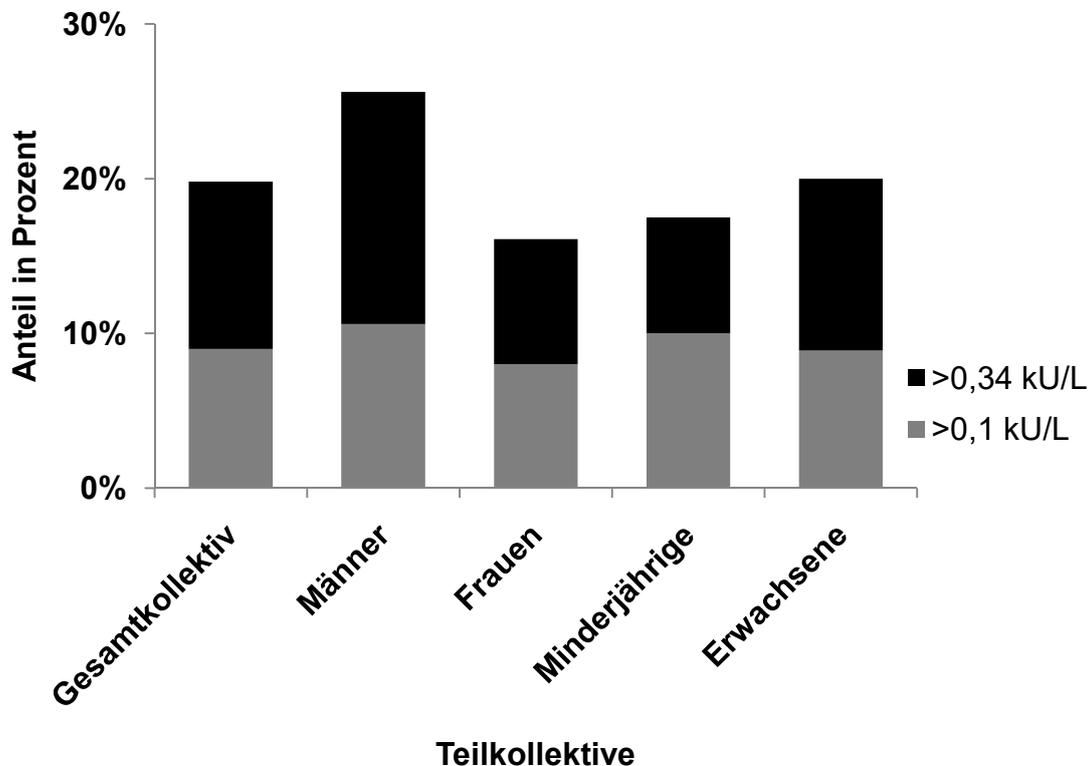


Abbildung 4 Prävalenzen α -Gal Sensibilisierung.

Prozentualer Anteil der Sensibilisierten an den Teilkollektiven für den Cut-off >0,1 kU/L und >0,34 kU/L.

Eine atopische Neigung wird in unserer Studie mit einem Gesamt-IgE >100kU/l definiert. Aus dem Gesamtkollektiv sind davon 48,6% (479/986) der Patienten betroffen. Männer sind mit 59,4% (231/389) signifikant häufiger von einer Atopie betroffen (Chi Quadrat, $p < 0,001$) als Frauen mit 41,5% (248/597).

Unter den Atopikern beträgt die Prävalenz einer Sensibilisierung gegen α -Gal 31,3% (150/479), von den Patienten ohne Atopie sind 9,5% (48/507) betroffen.

3.1.3 Einflussfaktoren

Aus der Erfassung des Kollektivs ergeben sich patientenbezogene Risikofaktoren für eine Sensibilisierung gegen α -Gal. Diese wurden in einer Multivariatanalyse näher untersucht (Tab. 2).

Das Kollektiv der Probanden mit einer Sensibilisierung gegen α -Gal weist einen höheren Anteil an Männern auf. Ein signifikanter Einfluss des männlichen Geschlechts auf die Sensibilisierung wurde in der Multivariatanalyse jedoch nicht bestätigt.

Dagegen ist das steigende Alter ein schwacher, aber signifikanter Risikofaktor für eine Sensibilisierung. Die Prävalenz steigt pro Lebensjahr um 2,2% bis 4,3%.

Die binär logistische Regression zeigt für Patienten mit atopischer Diathese eine signifikant höhere Prävalenz der Sensibilisierung gegen α -Gal. Das Risiko einer Sensibilisierung ist für Atopiker mehr als dreimal höher im Vergleich zu Nicht-Atopikern.

Im Gegensatz dazu stellt ein linear steigender tlgE-Spiegel kein signifikantes Risiko dar. Die absolute Werthöhe des Gesamt-IgE hat minimale bis keine Auswirkungen auf eine α -Gal Sensibilisierung.

	Signifikanzniveau	Odds' Ratio	Konfidenzintervall
Geschlecht (<i>m</i>)	0,185	1,125	0,945 - 1,340
Alter in Jahren	<0,001	1,033	1,022 - 1,043
tlgE in kU/l	<0,001	1,001	1,000 – 1,001
Atopie (tlgE >100kU/l)	<0,001	3,236	2,183 – 4,797

Tabelle 2 Multivariatanalyse der Einflussfaktoren für α -Gal Sensibilisierung.

Ein signifikant erhöhtes Risiko gilt für die jeweiligen Einflussfaktoren ab einem Signifikanzniveau <0,05. Das Alter, das Gesamt IgE und die Zeckenstiche in den letzten 12 Monaten bilden numerische Größen.

3.2 Kohorte α -Gal Syndrom

Die Diagnose des α -Gal Syndroms erfordert neben einer serologischen Sensibilisierung durch sIgE gegen α -Gal den Nachweis einer klinischen Relevanz. Aus dem Gesamtkollektiv konnten dabei 55 Patienten mit α -Gal Syndrom diagnostiziert werden.

Die Kohorte der am α -Gal Syndrom erkrankten Patienten weist mit 64% ein Übergewicht an Männern auf (Tab. 3). Das durchschnittliche Alter beträgt 59 Jahre, wobei das Altersspektrum von 24 bis 84 Jahren reicht; unter den Patienten mit α -Gal Syndrom wurde kein Kind identifiziert.

	α-Gal Syndrom
Anzahl	55 (5)
Männer	35/55 (64)
Alter <i>in Jahren</i>	59
Range	28-84
Atopie	39/52 (75)

Tabelle 3 Kohorte α -Gal Syndrom.

Die Tabelle zeigt die absoluten Zahlen (n/N) und die entsprechenden prozentualen Anteile (in Klammern) für die jeweiligen Eigenschaften. Der prozentuale Anteil bezieht sich bei „Anzahl“ auf das Gesamtkollektiv; bei den weiteren Eigenschaften bezieht sich der Anteil auf die Kohorte „ α -Gal Syndrom“.

3.3 α -Gal bei allergologischen Erkrankungen außer α -Gal Syndrom

3.3.1 Analyse der Subgruppen

Die Zuordnung der Patienten in die Kohorten erfolgt nach den jeweiligen ärztlichen Diagnosen. Die Strukturen der einzelnen Kohorten sind in Tabelle 4 dargestellt.

Mit 233 Patienten ist die Kohorte der Nahrungsmittelallergiker in unserer Studie die größte; die 109 Patienten mit Arzneimittelidiosynkrasie bilden die kleinste Subgruppe.

Das Altersspektrum reicht von zwei bis 89 Jahre und umfasst somit auch Kinder. Zwischen den Gruppen bestehen signifikante Unterschiede (T-Test, $p < 0,001$) des Durchschnittsalters, das von 37 Jahren (NM Allergie) bis 49 Jahren reicht (Insektengiftallergie).

Im Vergleich mit den Patienten mit anderen allergologischen Erkrankungen sind die α -Gal Patienten mit einem Altersdurchschnitt von 59 Jahren signifikant älter (T-Test, $p < 0,001$).

Eine atopische Diathese zeigt sich mit 68,9% am stärksten bei den Nahrungsmittelallergikern, im Vergleich dazu sind nur 34,3% der Patienten mit unklarer Nahrungsmittelallergie Atopiker, der Unterschied ist signifikant (Chi Quadrat, $p < 0,001$).

	NM	Insekt	NSAR	URT	Keine NM
Anzahl	233 (21)	195 (18)	109 (10)	204 (19)	301 (27)
Männer	85/233 (37)	90/195 (46)	44/109 (40)	82/204 (40)	97/301 (32)
Alter in Jahren	37	49	45	42	39
Range	2-78	6-80	13-88	10-89	4-84

Atopie	146/212 (68,9)	78/188 (41,5)	47/100 (47,0)	81/178 (45,5)	88/256 (34,3)
---------------	-------------------	------------------	------------------	------------------	------------------

Tabelle 4 Eigenschaften der Kohorten mit anderen allergologischen Krankheitsbildern als α -Gal Syndrom.

Die Tabelle präsentiert die absoluten Zahlen (n/N) und die entsprechenden prozentualen Anteile (in Klammern). Die prozentualen Anteile beziehen sich bei der „Anzahl“ auf das Gesamtkollektiv, bei den weiteren Eigenschaften beziehen sie sich auf die jeweiligen Kohorten.

Die Geschlechterverteilung ist unterschiedlich: Der Anteil der Männer in den einzelnen Patientengruppen variiert signifikant (Chi Quadrat, $p=0,002$) zwischen 32% („Keine NM“) und 46% („Insektenstichallergie“) (Abb. 5).

In unserem Kollektiv ist das α -Gal-Syndrom das einzige Krankheitsbild, bei dem die Mehrheit der Patienten männlich ist.

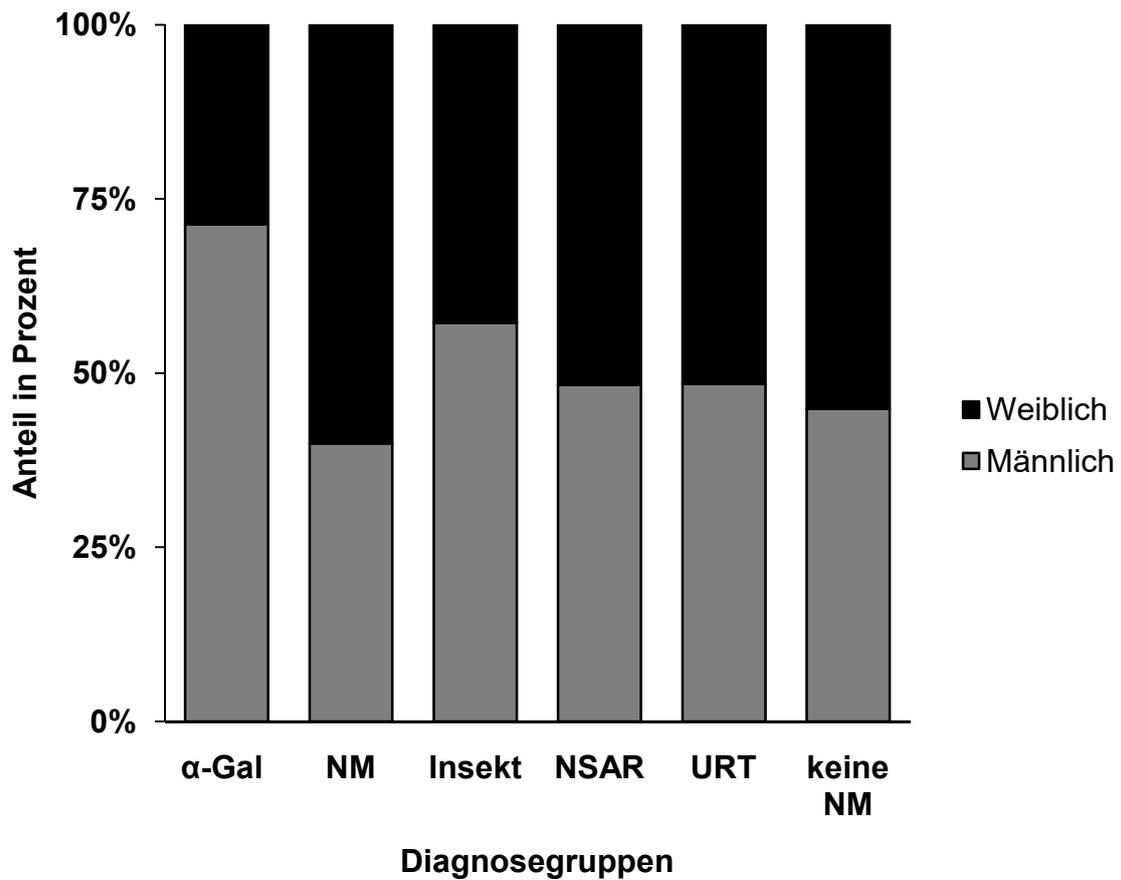


Abbildung 5 Geschlechterverteilung in Diagnosegruppen.

Die Abbildung zeigt den prozentualen Anteil an männlichen und weiblichen Patienten in den einzelnen Kohorten.

3.3.2 Prävalenzen Sensibilisierung α -Gal

Die folgende Abbildung 6 zeigt die Prävalenzen der Sensibilisierung gegen α -Gal in den einzelnen Kohorten.

Eine Sensibilisierung gegen α -Gal kann bei Patienten aller Kohorten nachgewiesen werden, sowohl bei den Patienten mit IgE-assoziierten Erkrankungen als auch bei den Patienten mit IgE unabhängigen Erkrankungen. Generell weisen die Patienten mit IgE abhängigen Allergien mit 20,6% (88/428) einen höheren Anteil an Sensibilisierten gegen α -Gal auf als Patienten mit nicht-IgE abhängigen Erkrankungen (12,2%, 75/614).

Die Unterschiede der Prävalenzen einer epidemiologischen Sensibilisierung reichen von 8,7% bei den Nicht-Nahrungsmittelallergikern bis zu 23,1% bei den Insektenstichallergikern und sind somit signifikant (Chi Quadrat, $p < 0,001$).

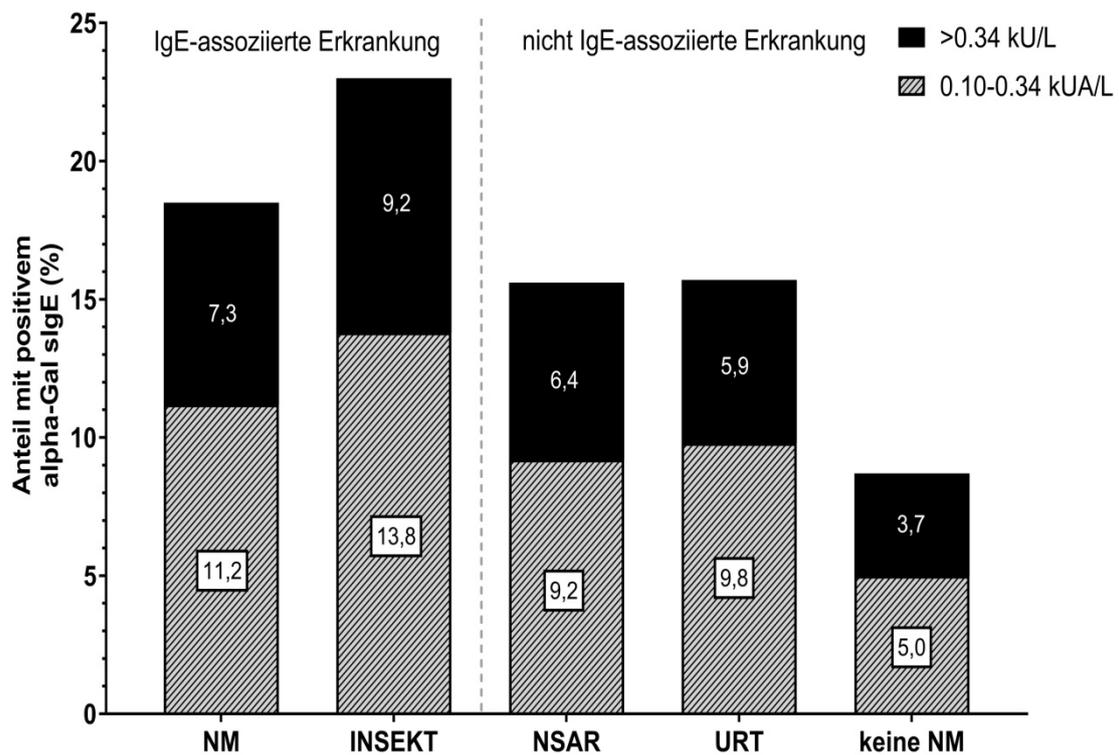


Abbildung 6 Prävalenzen α -Gal Sensibilisierung in Diagnosegruppen.

Das Säulendiagramm zeigt den prozentualen Anteil der jeweiligen Kohorten mit einer fraglichen (grau schraffierte Fläche) und einer definitiven Sensibilisierung (schwarze Fläche) gegen α -Gal. Die gesamte Fläche entspricht dem gesamten Anteil der sensibilisierten Patienten. Die Darstellung ist aufgeteilt in allergische Erkrankungen, die IgE vermittelt auftreten und solche, die nicht durch IgE ausgelöst werden.

Der absolute Spiegel des IgE gegen α -Gal weist nur bei den Patienten mit α -Gal Syndrom im Median eine Sensibilisierung auf. Der Median der anderen Gruppen liegt unter der Grenze eines Sensibilisierungsnachweises (Tab. 5).

	α -Gal	NM	Insekt	NSAR	URT	Keine NM
Median IgE α-Gal <i>in kU/L</i>	14,5	0,03	0,03	0,02	0,03	0,02

Tabelle 5 Median des absoluten IgE-Spiegel gegen α -Gal nach Gruppen.

Im Gegensatz zu den Patienten mit α -Gal Syndrom zeigen sich in den weiteren Gruppen durchschnittlich keine sichere Sensibilisierung gegen α -Gal (Abb. 7). Patienten mit einer unspezifischen Nahrungsmittelallergie sind durchschnittlich nicht sensibilisiert, bei den anderen allergologischen Erkrankungen ist durchschnittlich zumindest eine fragliche Sensibilisierung nachweisbar.

Die Höhe des Spiegels des sIgE gegen α -Gal zeigt eine hohe Variabilität. Trotz der signifikanten Strukturunterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Prävalenz und der sIgE-Spiegel weisen alle Gruppen sensibilisierte Patienten und zumindest auch vereinzelt Patienten mit hohen sIgE Werten auf.

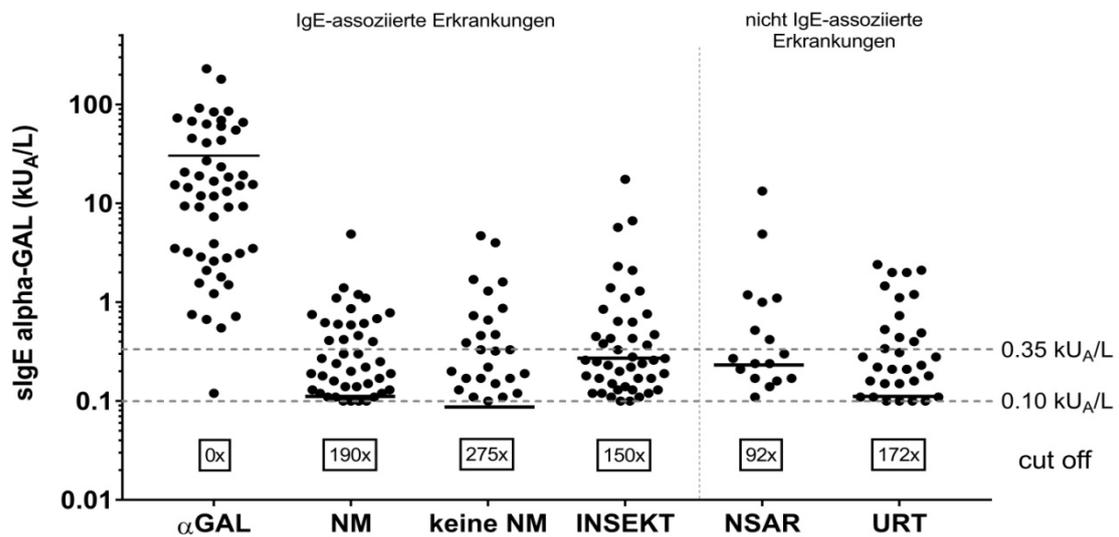


Abbildung 7 sIgE-Spiegel gegen α -Gal in Diagnosegruppen.

Die Scatter Plots zeigen die sIgE-Spiegel der Patienten in den jeweiligen Kohorten an. Der schwarze Balken markiert den durchschnittlichen Spiegel der Gruppen. Die weiße Box stellt die Anzahl der Patienten ohne Sensibilisierung dar.

3.4 Auswertung Fragebogen

3.4.1 Erfassung Rücksendekollektiv

Den Patienten des Gesamtkollektivs wurde der Fragebogen zugesandt. Der Fragebogen wurde von 563 Patienten beantwortet und an die Hautklinik zurückgesendet, was einem Recall von 51,1% entspricht. 57,9% (326/563) des Rücksendekollektivs sind weiblich, 42,1% (237/563) sind männlich.

Das Durchschnittsalter des Rücksenderkollektivs beträgt 46,3 Jahre (Standardabweichung 17,9), wobei das Altersspektrum der Patienten von 4 bis 89 Jahre reicht. Die männlichen Rücksender sind durchschnittlich 47,0 Jahre (Standardabweichung 17,8) alt, die weiblichen bilden einen Altersdurchschnitt von 45,7 Jahren (Standardabweichung 17,9).

3.4.2 Vergleich Rücksender und Nicht-Rücksender

Das Durchschnittsalter der Rücksender (46,3 Jahre, SD 17,9) ist signifikant höher als das Durchschnittsalter der Patienten, von denen kein Fragebogen (38,8 Jahre, SD 16,9) vorliegt (T-Test, $p < 0,001$). Im Rücksendekollektiv ist mit 23,8% (134/563) ein signifikant höherer Anteil der Patienten gegen α -Gal sensibilisiert (Chi Quadrat, $p = 0,001$) als im Gesamtkollektiv mit 15,7% (84/534). Bezüglich der Geschlechterverteilung (Chi Quadrat, $p = 0,068$) und der Prävalenz der Atopie (Chi Quadrat, $p = 0,058$) besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Rücksendern und dem restlichen Kollektiv.

3.4.3 Zeckenexposition

Ein Großteil der Patienten gibt im Fragebogen an, schon mit Zecken Kontakt gehabt zu haben. Von den 563 Rücksendern bestätigen 73,2% (412/563), schon einmal von einer Zecke gestochen worden zu sein. Eine Impfung gegen FSME weisen 50,4% (284/551) auf.

18,3% (103/551) der Patienten erinnern sich an Zeckenstiche im Zeitraum von 12 Monaten vor der Blutentnahme in der Hautklinik.

Der größte Anteil der Patienten jedoch hat in den 12 Monaten vor Blutentnahme keinen Zeckenstich wahrgenommen. Von den 18,3% mit Zeckenstichen sind etwa zwei Drittel (68%, 65/95) von ein bis zwei Stichen betroffen (Abb. 8).

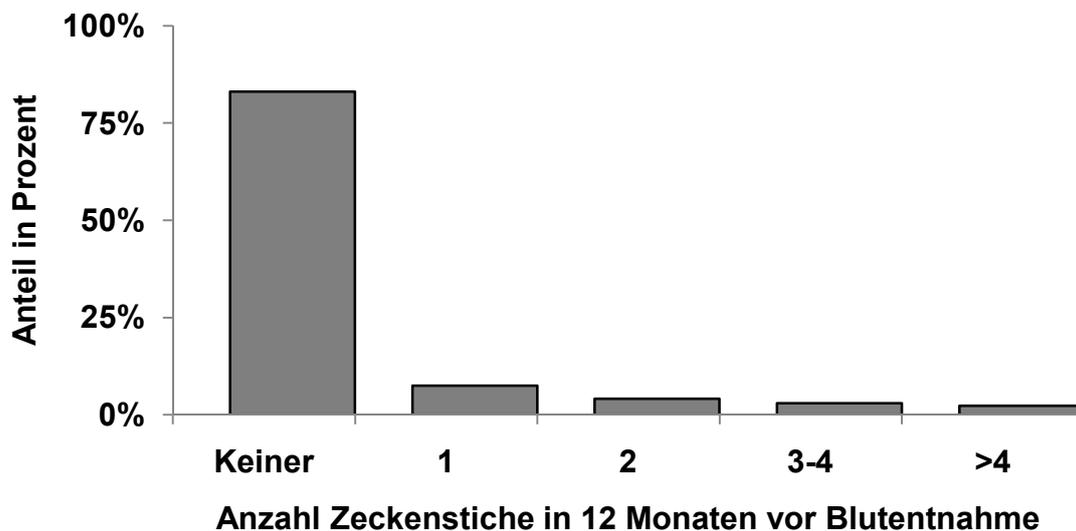


Abbildung 8 Prozentuale Verteilung nach Anzahl der Zeckenstiche in den 12 Monaten vor Blutentnahme in der Hautklinik.

3.4.4 Risikofaktoren für Zeckenstiche

Zeckenstiche sind ein zentraler Punkt in der Entstehung des α -Gal Syndroms. Dieses Kapitel soll Risikofaktoren für Zeckenstiche untersuchen, die einerseits abhängig vom Patienten bestehen, andererseits aus der Zeckenexposition resultieren.

Im Alltag bestehen für die Patienten vielfältige Kontaktmöglichkeiten zu Zecken. 52,6% (296/530) der Patienten treiben Sportaktivitäten in künstlichen Sportstätten. 70,3% (396/530) geben an, in der Freizeit direkten Kontakt mit der Natur zu haben, 41,2% (232/559) halten Haustiere, 55,6% (313/521) bewirtschaften einen Nutz- oder Ziergarten. 6,7% (38/343) arbeiten sogar beruflich in der freien Natur.

Die Prävalenz von Zeckenstichen ist dabei in den höheren Altersgruppen größer. Altersabhängig zeigen sich auch signifikante Unterschiede bezüglich des Aufenthalts an der freien Natur (Abb. 9).

Die Bewirtschaftung der Nutz- oder Ziergärten und somit die Zeckenexposition nimmt in den höheren Altersgruppen signifikant zu (Chi Quadrat, $p < 0,001$).

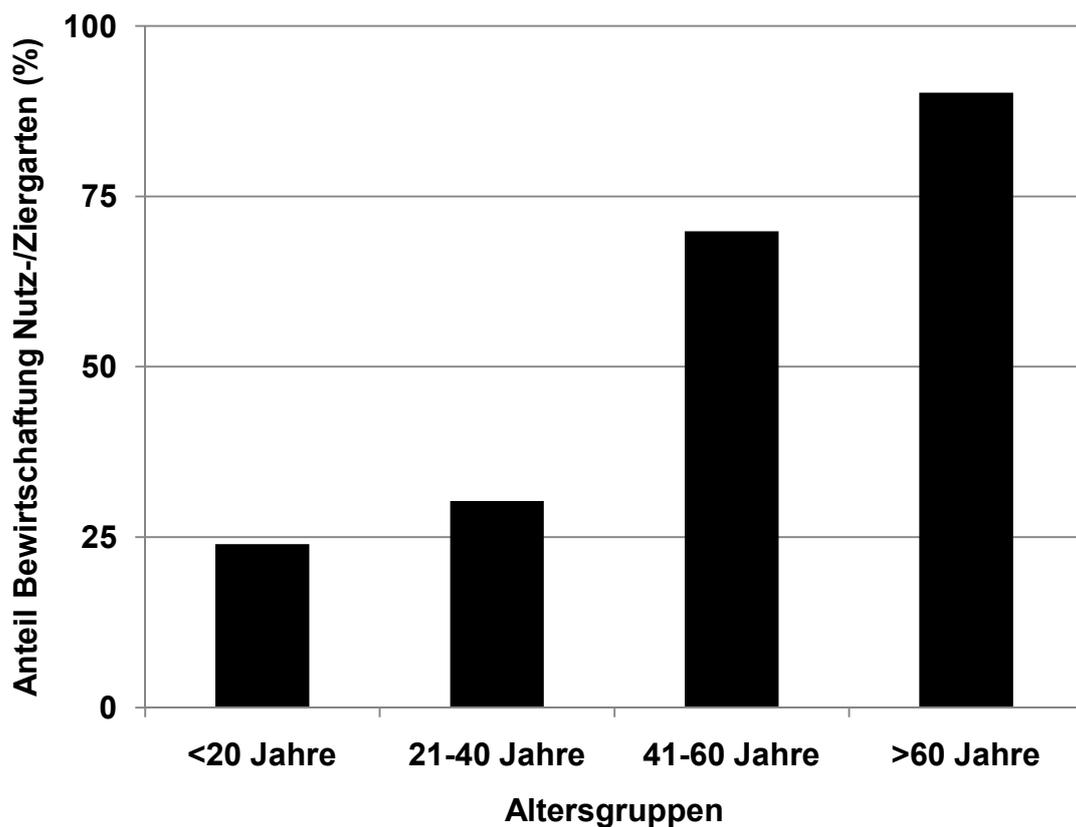


Abbildung 9 Bewirtschaftung Nutz- oder Ziergarten in Altersgruppen.

Die Grafik zeigt einzelne Altersgruppen und deren prozentualen Anteil an Patienten, die angeben, einen Nutz- oder Ziergarten zu bewirtschaften.

Die Untersuchung der Zeckenexposition nach Diagnosegruppen zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den Kohorten (Chi Quadrat, $p < 0,001$); der größte Anteil an Patienten mit Zeckenstichen im Zeitraum von 12 Monaten vor Blutentnahme besteht in der Gruppe α -Gal Syndrom mit 52,5% (21/40) gefolgt von den Insektengiftallergikern mit 21,2% (28/132). In den restlichen Kohorten sind zwischen 9,8% (5/51; „Arzneimittel“) und 19,0% (24/126; „Keine NM“) betroffen.

Zwischen den einzelnen Kohorten bestehen ebenso signifikante Unterschiede bezüglich des Vegetationskontaktes, etwa bei den Anteilen an Patienten, die einen Garten bewirtschaften (Chi Quadrat, $p = 0,027$). In den Kohorten α -Gal-Syndrom (89,7%; 35/39) bzw. Insektengiftallergie (72,2%, 96/133)

bewirtschaften im Vergleich zu den anderen Diagnosegruppen ein größerer Anteil der Patienten einen Nutz- oder Ziergarten (Abb. 10). Auch bezüglich des beruflichen Aufenthalts an der Natur bestehen signifikante Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen (Chi Quadrat, $p=0,001$). Der größte Anteil an Patienten mit beruflicher Tätigkeit an der freien Natur zeigt sich ebenso in den Gruppen α -Gal Syndrom (36,8%; 7/19) und Insektenstichallergie (16,5%; 15/91) (Abb. 10).

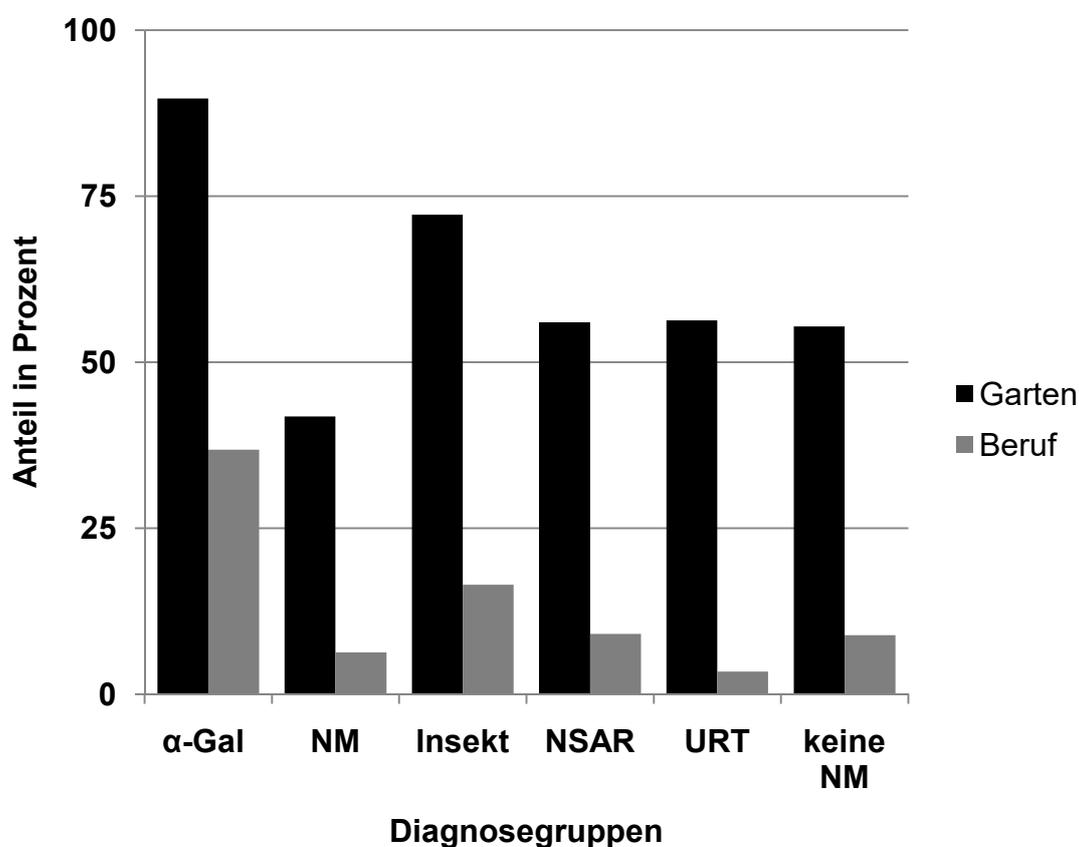


Abbildung 10 Bewirtschaftung Nutz- oder Ziergarten in Diagnosegruppen.

Die Säulen zeigen den prozentualen Anteil an Patienten der einzelnen Kohorten, die angaben, einen Nutz- oder Ziergarten zu bewirtschaften (schwarze Säule) oder beruflich in der Natur tätig zu sein (graue Säule).

Zur Untersuchung der potenziellen Personen und Aktivitäten abhängigen Risikofaktoren für das Erleiden von Zeckenstichen wird die Multivariatanalyse angewandt (Tab. 6).

Die Analyse patientenbezogener Faktoren zeigt, dass das Geschlecht ($p=0,546$) keine signifikanten Auswirkungen auf das Erleiden von Zeckenstichen hat, das gilt auch für ein zunehmendes absolutes Gesamt-IgE ($p=0,337$).

Die Prävalenz von Zeckenstichen (Zeitraum 12 Monate vor Blutentnahme) ist in höheren Altersgruppen signifikant größer (Chi Quadrat $p=0,011$); während 12,5% (7/56) der Patienten unter 20 Jahren Zeckenstiche im genannten Zeitraum beobachtet haben, sind 21,4% (58/271) der 41- bis 60-jährigen und sogar 26,5% (22/83) der Patienten über 65 Jahre betroffen. Das Alter wird entsprechend in der Multivariatanalyse als Risikofaktor bestätigt. Das steigende Patientenalter erhöht pro Lebensjahr das Risiko für Zeckenstiche um 3,6% ($p=0,036$).

Der Aufenthalt an der Natur erhöht die Zeckenexposition. Anhand der Multivariatanalyse wird das Risiko für Zeckenstiche für verschiedene Aktivitäten untersucht.

Klassische Sportarten ($p=0,262$), die in nicht-natürlichen Sportstätten ausgeführt werden, erhöhen nicht das Risiko für Zeckenstiche.

Ebenso stellen sowohl eine Katzen- ($p=0,764$) als auch eine Hundehaltung ($p=0,188$) kein signifikantes Risiko für Zeckenstiche dar.

Der generelle Aufenthalt an der Natur führt zu einer erhöhten Zahl an Zeckenstichen: 21,8% (84/385) der Patienten, die sich in der Freizeit an der freien Natur aufhalten, sind im Beobachtungszeitraum von 12 Monaten durch Zecken gestochen worden, von den Patienten, die nach eigenen Angaben keine Zeit an der freien Natur verbringen, sind nur 13,4% (18/134) betroffen. Der Vegetationskontakt kann jedoch in der Multivariatanalyse nicht als signifikanter Risikofaktor bestätigt werden ($p=0,362$).

24,9% (76/305) der Patienten mit Garten sind von Zeckenstichen betroffen, auf der anderen Seite sind es nur 8,8% (18/205) der Patienten ohne Garten. Die Bewirtschaftung eines Zier- oder Nutzgartens stellt ein in der Multivariatanalyse

nachgewiesenes erhöhtes Zeckenstichrisiko dar ($p=0,025$). Das relative Risiko ist für Patienten, die einen Garten bewirtschaften, mehr als zweimal höher.

Die Ausübung eines Berufs an der freien Natur ($p=0,008$) erhöht das Risiko, durch Zecken gestochen zu werden, fast um das Dreifache. 39,5% (15/38) der Patienten mit Berufen an der freien Natur haben im Zeitraum von 12 Monaten vor Blutentnahme Zeckenstiche erlitten, im Gegensatz dazu waren nur 14,7% (44/299) der Patienten ohne beruflichen Kontakt mit der Vegetation betroffen.

	Signifikanzniveau	Odd`s Ratio	Konfidenzintervall
Geschlecht <i>m</i>	0,546	1,102	0,804 – 1,511
Gesamt-IgE	0,337	0,999	0,998 – 1,001
Alter <i>numerisch</i>	0,036	1,032	1,002 – 1,064
Aufenthalt Natur	0,362	1,507	0,624 – 3,643
Klassische Sportaktivitäten	0,262	0,703	0,380 – 1,301
Hundehaltung	0,188	1,626	0,788 – 3,352
Katzenhaltung	0,764	0,891	0,418 – 1,898
Nutz-/Ziergarten	0,025	2,311	1,110 – 4,812
Beruf in Natur	0,008	2,947	1,325 – 6,555

Tabelle 6 Multivariatanalyse der Einflussfaktoren für Zeckenstiche im Zeitraum 12 Monate vor Blutentnahme.

3.4.5 Zeckenstiche als Risikofaktoren für α -Gal Sensibilisierung

Zeckenstiche sind ursächlich für eine Sensibilisierung gegen α -Gal. Inwieweit das Risiko einzuschätzen ist, zeigen die Ergebnisse der binär logistischen Regression in Tabelle 7.

Patienten, die nach eigenen Angaben in ihrem Leben schon von Zecken gestochen worden sind, haben ein etwa doppeltes Risiko für eine Sensibilisierung.

Zeckenstiche innerhalb des Zeitraums von 12 Monaten vor Blutentnahme erhöhen signifikant das Risiko eines sIgE Spiegels gegen α -Gal CAP $>0,1$ kU/l. Das Risiko steigt pro Stich um 23,5%.

	Signifikanzniveau	Odd`s Ratio	Konfidenzintervall
Zeckenstiche 12 Monate <i>numerisch</i>	0,009	1,235	1,055 - 1,446
Erinnerliche Zeckenstiche im Leben <i>positiv</i>	0,004	2,310	1,299 – 4,108

Tabelle 7 Multivariatanalyse der Einflussfaktoren für α -Gal Sensibilisierung.

Ein signifikant erhöhtes Risiko gilt für die jeweiligen Einflussfaktoren ab einem Signifikanzniveau $<0,05$. Die Multivariatanalyse umfasste desweiteren Alter, Geschlecht, Gesamt IgE und eine Atopie (Kap. 3.1.2).

4 Diskussion

4.1 Kollektiv

Im Gesamtkollektiv unserer Studie liegt ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen den Geschlechtern vor.

Die Altersspanne umfasst ein breites Spektrum. Die annähernde Normalverteilung der Patienten bezüglich des Alters und ein Durchschnittsalter von 42,6 Jahren zeigen, dass das Gesamtkollektiv eine Bevölkerung repräsentiert, die aktiv im Leben steht.

Im Allgemeinen steigt in den letzten Jahren das Bewusstsein für durch Zecken übertragene Erkrankungen, was sich auch an den konstant steigenden Impfraten gegen die Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) widerspiegelt. Im Zeitraum unserer Datenerhebung in den Jahren 2012 bis 2014 ist keine auffällige Entwicklung der Impfquoten in Deutschland zu beobachten [68]. Insgesamt besteht also kein Anhalt für eine Verzerrung des Kollektivs durch eine erhöhte Aufmerksamkeit für Zeckenstiche.

Das Kollektiv der Studie wurde retrospektiv aus einem Patientenpool erfasst, das die allergologische Abteilung der Universitätshautklinik Tübingen zur Abklärung oder zur Behandlung von Symptomen einer Allergie aufsuchte. Aus diesem Grund findet eine Selektion aus der Gesamtbevölkerung statt; es handelt sich um eine Risikopopulation in Bezug auf allergologische Erkrankungen. Die Selektion hat Auswirkungen auf einige Faktoren, etwa die Prävalenz einer Atopie. Diese ist in unserem Gesamtkollektiv mit 43,8% deutlich höher im Vergleich zur Studie von Gonzalez-Quintela et al. mit einem Kollektiv aus der Normalbevölkerung, bei der nur 30,9% von einer Atopie betroffen sind [31]. Das allergologisch vorbelastete Patientengut in unserer Studie führt zu einer Verstärkung einiger berechneter Faktoren.

Ein starker Recall von 51,1% (563/1097) ermöglicht die Auswertung des Fragebogens aus einem breiten Kollektiv mit einem Durchschnittsalter von 46,3 Jahren und einem Spektrum von vier bis 89 Jahren.

Das Rücksendekollektiv unserer Studie unterscheidet sich jedoch durch ein höheres Durchschnittsalter und eine größere Prävalenz einer Sensibilisierung gegen α -Gal signifikant von den restlichen Patienten der Studie. Die beim Rücksendekollektiv deutlich höhere Prävalenz der Sensibilisierung gegen α -Gal ist möglicherweise durch eine größere Teilnahmebereitschaft der von Zeckenstichen betroffenen Patienten und der Patienten in höherem Alter zu erklären; Zeckenstiche und Alter wurden in unserer Studie als Risikofaktoren für eine Sensibilisierung erfasst. Die daraus resultierende Selektion hat Auswirkungen auf die Fragebogenauswertung und könnte einige berechnete Risikofaktoren verstärkt haben.

4.2 Sensibilisierung α -Gal

Mit Etablierung des α -Gal Syndroms im Klinikalltag durch Einführung diagnostischer Mittel und Zunahme der Aufmerksamkeit für die Erkrankung in der Bevölkerung wird das α -Gal Syndrom in Zukunft voraussichtlich auch über die Universitätsklinik hinaus an Bedeutung zunehmen.

In unserem Kollektiv ist die Mehrheit der Patienten mit α -Gal Syndrom männlich. Die Diagnose wurde bei keinem Minderjährigen gestellt, was den Ergebnissen aus anderen europäischen Studien entspricht [45, 69]. Nur in den USA wurden bisher in einer Studie von Kennedy et al. Minderjährige mit einem α -Gal Syndrom diagnostiziert [43]. Da aber bereits Sensibilisierungen gegen α -Gal bei Minderjährigen beschrieben [70] und nun auch in unserem Kollektiv nachgewiesen wurden, besteht die Möglichkeit, dass im Laufe der Zeit weitere Fälle von α -Gal Syndrom bei Minderjährigen diagnostiziert werden. Andererseits wäre auch ein Einfluss äußerer Umstände während der Sensibilisierung denkbar, der trotz Sensibilisierung eine späte Erstmanifestation des Krankheitsbilds im Erwachsenenalter bedingt; das beschriebene Auftreten im Kindesalter würde eine Ausnahme darstellen [71]. Weitere epidemiologische Studien werden für eine genauere Betrachtung notwendig sein.

Die Prävalenz einer α -Gal Sensibilisierung mit CAP > 0,1kU/L ist in unserem Gesamtkollektiv mit 19,9% deutlich höher verglichen mit den Ergebnissen der Studie von Gonzalez-Quintela et al. aus der dänischen und spanischen Allgemeinbevölkerung [31], da das Gesamtkollektiv unserer Untersuchung eine allergologische Risikogruppe ist. Die epidemiologische Studie aus Dänemark und Spanien schätzt die durchschnittliche Prävalenz (CAP > ,01kU/L) in Europa zwischen 5,5% und 8,1%, wobei von einer großen regionalen Variabilität ausgegangen wird [31].

Die Prävalenz einer sicheren Sensibilisierung mit CAP > 0,35kU/L mit 10,8% in unserer Studie entspricht den Ergebnissen aus zwei amerikanischen Studien (0,6% und 19%), die die Daten ebenfalls aus einem allergologischen Risikokollektiv erfassten [2, 70].

Das Kollektiv der vorliegenden Studie stammt überwiegend aus dem Landkreis Tübingen. Damit ist unser Kollektiv auch einem regional hohen Zeckenvorkommen und folglich einem größeren Risiko einer Sensibilisierung gegen α -Gal ausgesetzt [64]. Villalta et al. untersuchte die Einwohner eines ländlichen Dorfs in den italienischen Voralpen, einem Risikogebiet für die Zeckenart *Ixodes ricinus*. Entsprechend ist die Prävalenz einer Sensibilisierung von 24,7% im italienischen Dorf mit unseren Ergebnissen vergleichbar (CAP>0,1kU/L: 19,9%) [30]. In einer deutschen Studie von Fischer et al. wird ein Kollektiv aus Jägern und Förstern untersucht. Bei dem Kollektiv handelt es sich aufgrund der durch den Beruf beziehungsweise die Freizeitaktivität bedingten Zeckenexposition um ein Hochrisikokollektiv für eine Sensibilisierung gegen α -Gal. Entsprechend sind die von Fischer et al. beschriebenen Prävalenzen unter den Jägern und Förstern höher (CAP >0,1KU/L: 35,0%; CAP >0,35kU/L: 19,3%) [72].

Die Sensibilisierungen sind in der vorliegenden Studie nicht auf einzelne Risikogruppen beschränkt. Trotz der signifikanten Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen unseres Kollektivs bezüglich Alter, Geschlechterverteilung, atopischer Diathese oder Aufenthalt an der Natur wurden in allen Gruppen sensibilisierte Patienten mit teilweise hohen Titern nachgewiesen. Die Antikörperbildung gegen α -Gal betrifft nicht nur prädisponierte Patienten eines

bestimmten Alters oder Geschlechts, sondern die gesamte Breite des Kollektivs.

4.3 Bevölkerungsabhängige Faktoren

Eine atopische Diathese begünstigt in unserer Studie signifikant eine Sensibilisierung gegen α -Gal; das Risiko ist für Atopiker mehr als dreimal so hoch. Gonzalez-Quintela et al. (spanisches Kollektiv) und Fischer et al. beschreiben ebenfalls ein mehr als dreimal höheres Risiko für Atopiker [31, 72]. Auch das dänische Kollektiv von Gonzalez-Quintela et al. bestätigt einen signifikanten Einfluss der Atopie [31]. In der Studie von Villalta et al. sind 44,4% der Atopiker sensibilisiert, während nur 19,3% der Nicht-Atopiker betroffen sind [30].

Eine Atopie stellt nachweislich eine Prädisposition für die Entwicklung allergischer Reaktionen gegen Proteinallergene dar [73, 74]. Offensichtlich gilt dies auch, wenn Oligosaccharide das Ziel der IgE Antikörper sind. Bei Atopikern besteht eine verstärkte Neigung, Antikörper vom Typ IgE gegen α -Gal zu bilden. Andersherum kann auch eine spezifische Sensibilisierung trotz niedriger Titer ein erhöhtes Gesamt-IgE bedingen und somit den Zusammenhang zwischen Atopie und Sensibilisierung erklären [73].

Das zunehmende Alter ist in unserer Studie signifikant mit einer Sensibilisierung assoziiert; pro Lebensjahr steigt das Risiko um 2,2% bis 4,3%. Das α -Gal Syndrom manifestiert sich in unserem Kollektiv durchschnittlich erst im höheren Alter (Durchschnittsalter Erstmanifestation 59,1 Jahre). In bisherigen Studien ist die Rolle des Alters als Einfluss auf eine Sensibilisierung nicht sicher geklärt. Gonzalez-Quintela et al. beschreiben für das dänische Kollektiv ähnlich unserer Ergebnisse auch einen signifikanten Einfluss des Alters mit einer Zunahme des Risikos von 1,0% bis 4,4% pro Lebensjahr [31]. Andererseits ist im spanischen Kollektiv von Gonzalez-Quintela et al. sowie bei Villalta et al. und Fischer et al. kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Prävalenz von Sensibilisierungen und einem hohen Patientenalter nachzuweisen [30, 31, 72].

Das zunehmende Alter als möglicher Risikofaktor kann durch Lebensumstände bedingt sein, etwa durch eine gesteigerte Zeckenexposition aufgrund des bei älteren Patienten in unserer Studie nachgewiesenen signifikant vermehrten Aufenthalts an der Natur. Andererseits wäre auch eine Veränderung der Reaktion des Körpers auf Allergene denkbar.

Das männliche Geschlecht ist in unserer Untersuchung kein signifikanter Risikofaktor für eine Sensibilisierung gegen α -Gal. Die bisherige Datenlage bezüglich des Geschlechts als Risikofaktor ist nicht eindeutig. Fischer et al. und das spanische Kollektiv der Studie von Gonzalez-Quintela et al. beschreiben keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern [31, 72]. Dagegen wird im dänischen Kollektiv von Gonzalez-Quintela et al. und bei Villalta et al. ein signifikanter Risikoeinfluss des männlichen Geschlechts nachgewiesen [30].

Die leicht erhöhte Prävalenz der Sensibilisierung bei den männlichen Patienten in unserem Kollektiv kann durch den signifikant größeren Anteil an männlichen Atopikern bedingt sein.

Eine Tierhaltung, wie etwa die eines Hundes oder einer Katze, hat in der vorliegenden Studie keinen relevanten Einfluss auf einen positiven sIgE Spiegel gegen α -Gal [70, 72]. Bisher wurde einmalig von Gonzalez-Quintela et al. eine Katzenhaltung als Risikofaktor eingestuft [31]. Diese kann einerseits mit der durch die Katzenhaltung erhöhten Zeckenexposition zusammenhängen; auch Parasiten, welche Katzen als Wirt tragen, kämen als mögliche Auslöser einer Sensibilisierung gegen α -Gal in Betracht [75]. Andererseits wird das α -Gal auch in Katzenhaaren und von Immunglobulinen vom Typ IgA der Katze exprimiert; bei einigen sensibilisierten Katzenhaarallergikern ist dieses α -Gal nachweislich das auslösende Allergen [76, 77]. So könnte eine Sensibilisierung gegen α -Gal über die Luft durch Katzenhaare erfolgen [78]. Für die Einschätzung eines möglichen direkten Einflusses durch Tiere müssen weitere gezielte Studien erfolgen.

4.4 Zeckenstich

Van Nunen et al. erkannten erstmals den Zusammenhang zwischen Zeckenstichen und der durch α -Gal induzierten Säugetierfleischallergie [55]. Durch den mittlerweile beschriebenen Anstieg des α -Gal Spiegels nach Zeckenstich sowie den Nachweis von α -Gal im Gastrointestinaltrakt der Zecke gilt der Zeckenstich nach aktuellem Stand der Forschung als wichtigster bekannter Induktor einer Sensibilisierung gegen α -Gal [21, 22]. In der aktuellen Studie von Gonzalez-Quintela et al. berichten drei Viertel der sensibilisierten Patienten von Zeckenstichen in der Vorgeschichte, während nur ein Drittel der nicht sensibilisierten Probanden von Stichen betroffen ist [31]. Auch in unserer Studie sind Zeckenstiche deutlich mit einer Sensibilisierung gegen α -Gal assoziiert, was das Verständnis der Zecken als Auslöser unterstreicht. Aus unserem Kollektiv sind etwa vier Fünftel der sensibilisierten Patienten ($CAP > 0,1 kU/l$) mit Zeckenstichen in Kontakt gekommen, wobei noch ein höherer Anteil Zeckenstiche erlitten haben könnte, ohne diese bemerkt zu haben. Die Diagnosegruppen mit der durch den Fragebogen erfassten höchsten Zeckenexposition durch Beruf oder Freizeit (α -Gal Syndrom Patienten; Insektengiftallergiker) weisen auch die höchsten Prävalenzen auf. Die Multivariatanalyse bestätigt die Korrelationen: Das Risiko einer Sensibilisierung ist für Patienten mit Zeckenstichen in der Vorgeschichte mehr als doppelt so hoch.

Das Klima und die geografische Infrastruktur einer Region, ob etwa ländlich oder urban, haben einen wichtigen Einfluss auf die Zeckenart und das Zeckenvorkommen und folglich auf die daraus resultierende Zeckenexposition [30]. Die Zeckenexposition wiederum ist eine wichtige Ursache für die regionalen Unterschiede der Prävalenzen einer Sensibilisierung gegen α -Gal [2, 21, 70]. Die vorliegende Studie untersuchte nun die Abhängigkeit der Zeckenexposition von unterschiedlichen Aktivitäten an der Natur. Dabei weisen die Gruppen (α -Gal Syndrom Patienten, Insektengiftallergiker) mit den höchsten Prävalenzen einer Sensibilisierung gegen α -Gal auch die größten Anteile an Patienten auf, die sich regelmäßig an der Natur aufhalten.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass sowohl eine berufliche Tätigkeit an der freien Natur als auch die Bewirtschaftung eines Nutz- oder Ziergartens in der Freizeit signifikante Risikofaktoren für eine Sensibilisierung gegen α -Gal sind. Das Ausüben klassischer Sportarten in künstlich angelegten Sportstätten hat durch ein vermutlich geringeres Zeckenaufkommen keinen signifikanten Einfluss auf eine Sensibilisierung.

Der sIgE Spiegel sinkt nachweislich saisonal bei Abwesenheit von Zecken ab, was die Relevanz der Zecken als wichtigsten bekannten Sensibilisierungsweg verdeutlicht [21, 30, 72]. Villalta et al. und Fischer et al. beschreiben einen zeitlichen Zusammenhang zwischen Sensibilisierung und Zeckenstichen; sie fanden eine signifikant erhöhte Prävalenz für Patienten mit Zeckenstichen innerhalb eines Zeitraums von 12 Monaten vor der Blutentnahme [30, 72]. Auch in der vorliegenden Studie sind Zeckenstiche, die bis zu 12 Monate vor der Blutentnahme erlitten werden, ein signifikantes Risiko für die α -Gal Sensibilisierung. Die Bedeutung der Stichzahl wurde durch Fischer et al. untersucht. Dabei hatte die absolute Anzahl der Stiche im genannten Zeitraum interessanterweise keinen signifikanten Einfluss auf die Prävalenz der Sensibilisierung gegen α -Gal [72].

Zecken gelten zwar als zentraler Punkt des α -Gal Syndroms, jedoch wurden auch in schwedischen Gebieten ohne typisches Zecken- oder Parasitenvorkommen Sensibilisierungen gegen α -Gal nachgewiesen [70]. Die Prävalenz einer Sensibilisierung in Regionen ohne Zecken oder Parasiten lässt an andere Wege einer Sensibilisierung denken. Der genaue Ursprung des α -Gal in der Zecke ist auch unklar und kann in der Zukunft Aufschluss über die anderen Wege der Sensibilisierung geben. Das Auftreten von Sensibilisierungen in Nichtrisikogebieten verdeutlicht die globale Relevanz des α -Gal als Allergen.

4.5 Therapieaussichten α -Gal Syndrom

Wie bereits beschrieben kommt es nach Zeckenstichen zu einem Anstieg des α -Gal Spiegels und umgekehrt bei Ausbleiben von weiteren Stichen zu einem Absinken des α -Gal Spiegels. Nach Fallberichten von Kennedy et al. konnten Patienten mit α -Gal Syndrom nach einer Phase von ein bis zwei Jahren strikter Meidung von Zeckenstichen wieder Säugetierfleisch konsumieren, ohne dass Symptome auftraten [43]. Für Patienten mit α -Gal Syndrom würde sich dadurch eine kausale Therapiemöglichkeit öffnen; jedoch müssen die Beobachtungen weiter epidemiologisch bestätigt werden.

Das Auftreten von Symptomen beim α -Gal Syndrom wird nachweislich durch äußere Umstände wie sportliche Aktivitäten, Einnahme von Nichtsteroidalen Antirheumatika oder Alkoholkonsum bei Allergenexposition beeinflusst [35, 42]. Somit gehört das α -Gal Syndrom zu den Erkrankungen, die entsprechend einer food-dependent, exercise-induced anaphylaxis (FDEIA) durch körperliche Betätigung induziert werden können. Das Vorliegen eines oder mehrerer der genannten Faktoren bewirkt wahrscheinlich physiologische Veränderungen, etwa eine erhöhte Permeabilität der Darmwand oder eine Umverteilung des Blutflusses, die die Aufnahme des Säugetierfleisches und somit auch des α -Gal in die Blutbahn beeinflussen [79, 80]. Die Theorie passt zu den beschriebenen Beobachtungen, dass die Symptomatik bei an α -Gal Syndrom erkrankten Patienten nicht immer reproduzierbar ist [42, 49]. Therapiekonzepte könnten in der Zukunft auf eine Lebensstilanpassung bezüglich Ernährung und Bewegung aufbauen.

Eine quantitative Reduzierung des Säugetierfleischkonsums reicht bei den meisten Patienten aus, um Symptome zu vermeiden. Eine komplette Abstinenz führte nach Berichten einzelner Patienten zu einer vergleichsweise verstärkten Immunantwort bei erneuter Aufnahme von Säugetierfleisch. Dabei reichten untypischerweise bereits kleinste Mengen Fleisch aus, um anaphylaktische Reaktionen auszulösen [35, 42]. Eine regelmäßige Zufuhr von α -Gal im Sinne einer Hyposensibilisierung könnte daher das passende Ernährungskonzept für die Patienten werden.

Bei einer Patientin mit α -Gal Syndrom ist für das Chemotherapeutikum Cetuximab bereits ein erfolgreicher Versuch einer Hyposensibilisierung beschrieben; nach Anaphylaxie bei der erstmaligen Infusion von Cetuximab konnte die Symptomatik im Verlauf bei langsamer Dosissteigerung des Medikaments auf eine Hautreaktion reduziert werden [81].

Durch die möglichen schweren anaphylaktischen Reaktionen bei intravenöser Gabe α -Gal haltiger Arzneimittel sollte dennoch, sofern möglich, auf Alternativen ausgewichen werden [54, 82]. Desweiteren ist die Ausstattung der betroffenen Patienten mit einem Notfallset mit einem Adrenalin Autoinjektor, oralen Antihistaminika und Glukokortikoiden sowie die Ausstellung eines Allergikerausweises, das vor Einnahme α -Gal haltiger Arzneimittel warnt, zu empfehlen [42].

4.6 Zusammenfassung

Das α -Gal ist ein tierisches Allergen, das bei Sensibilisierung zu einem komplexen Krankheitsbild aus Nahrungsmittel-, Arzneimittel- und Zeckenstichallergie führen kann [20, 83]. Besonders gefährdet für eine Sensibilisierung gegen α -Gal sind Menschen mit atopischer Diathese oder hoher Zeckenexposition, da Zeckenstiche eine Sensibilisierung induzieren können. Durch eine kaum vermeidbare Zeckenexposition in den gemäßigten und tropischen Klimazonen der Welt ist das α -Gal Syndrom nicht auf eine Region begrenzt; es handelt sich um ein globales Problem. Sensibilisierungen gegen α -Gal wurden entsprechend bereits in Australien [27], USA [84], Deutschland [50], Frankreich [45], Spanien [69], Schweden [22, 32], Japan [85], Korea [86], Costa Rica [87] und Kenia beschrieben. Andererseits sind auch Regionen betroffen, die nicht als Risikogebiete bezüglich des Zeckenvorkommens gelten, weshalb weitere Sensibilisierungswege wahrscheinlich sind. Das α -Gal-Syndrom wird in Zukunft mit zunehmender

Bekanntheit in der Bevölkerung und Etablierung diagnostischer Mittel einen bedeutenden Stellenwert im allergologischen Alltag einnehmen.

5 Literaturverzeichnis

1. Bonner, J.A., et al., *Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck*. N Engl J Med, 2006. **354**(6): p. 567-78.
2. Chung, C.H., et al., *Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose*. N Engl J Med, 2008. **358**(11): p. 1109-17.
3. Chung, K.Y., et al., *Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry*. J Clin Oncol, 2005. **23**(9): p. 1803-10.
4. Biedermann, T. and M. Rocken, *[Delayed appearance of symptoms in immediate hypersensitivity: type I sensitization to galactose-alpha-1,3-galactose]*. Hautarzt, 2012. **63 Suppl 1**: p. 76-9.
5. Han, P.D. and R.D. Cohen, *Managing immunogenic responses to infliximab: treatment implications for patients with Crohn's disease*. Drugs, 2004. **64**(16): p. 1767-77.
6. Pichler, W.J., *Adverse side-effects to biological agents*. Allergy, 2006. **61**(8): p. 912-20.
7. Qian, J., et al., *Structural characterization of N-linked oligosaccharides on monoclonal antibody cetuximab by the combination of orthogonal matrix-assisted laser desorption/ionization hybrid quadrupole-quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry and sequential enzymatic digestion*. Anal Biochem, 2007. **364**(1): p. 8-18.
8. Galili, U., et al., *Demonstration of a natural antigalactosyl IgG antibody on thalassemic red blood cells*. Blood, 1983. **61**(6): p. 1258-64.
9. Macher, B.A. and U. Galili, *The Galalpha1,3Galbeta1,4GlcNAc-R (alpha-Gal) epitope: a carbohydrate of unique evolution and clinical relevance*. Biochim Biophys Acta, 2008. **1780**(2): p. 75-88.
10. Spiro, R.G. and V.D. Bhoyroo, *Occurrence of alpha-D-galactosyl residues in the thyroglobulins from several species. Localization in the saccharide chains of the complex carbohydrate units*. J Biol Chem, 1984. **259**(15): p. 9858-66.

11. Koike, C., et al., *Functionally important glycosyltransferase gain and loss during catarrhine primate emergence*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. **104**(2): p. 559-64.
12. Galili, U., *The alpha-gal epitope and the anti-Gal antibody in xenotransplantation and in cancer immunotherapy*. Immunol Cell Biol, 2005. **83**(6): p. 674-86.
13. Thall, A. and U. Galili, *Distribution of Gal alpha 1----3Gal beta 1----4GlcNAc residues on secreted mammalian glycoproteins (thyroglobulin, fibrinogen, and immunoglobulin G) as measured by a sensitive solid-phase radioimmunoassay*. Biochemistry, 1990. **29**(16): p. 3959-65.
14. Wolver, S.E., et al., *A peculiar cause of anaphylaxis: no more steak? The journey to discovery of a newly recognized allergy to galactose-alpha-1,3-galactose found in mammalian meat*. J Gen Intern Med, 2013. **28**(2): p. 322-5.
15. Galili, U., et al., *A unique natural human IgG antibody with anti-alpha-galactosyl specificity*. J Exp Med, 1984. **160**(5): p. 1519-31.
16. Simon, P.M., et al., *Intravenous infusion of Galalpha1-3Gal oligosaccharides in baboons delays hyperacute rejection of porcine heart xenografts*. Transplantation, 1998. **65**(3): p. 346-53.
17. Sung Jeong, W., et al., *The Immune Responses and Calcification of Bioprostheses in the alpha1,3-Galactosyltransferase Knockout Mouse*. J Heart Valve Dis, 2016. **25**(2): p. 253-261.
18. Commins, S.P., et al., *Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose*. J Allergy Clin Immunol, 2009. **123**(2): p. 426-33.
19. Hawkins, R.B., et al., *Premature Bioprosthetic Aortic Valve Degeneration Associated with Allergy to Galactose-Alpha-1,3-Galactose*. J Card Surg, 2016. **31**(7): p. 446-8.
20. van Nunen, S., *Tick-induced allergies: mammalian meat allergy, tick anaphylaxis and their significance*. Asia Pac Allergy, 2015. **5**(1): p. 3-16.

21. Commins, S.P., et al., *The relevance of tick bites to the production of IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose-alpha-1,3-galactose*. J Allergy Clin Immunol, 2011. **127**(5): p. 1286-93.e6.
22. Hamsten, C., et al., *Identification of galactose-alpha-1,3-galactose in the gastrointestinal tract of the tick Ixodes ricinus; possible relationship with red meat allergy*. Allergy, 2013. **68**(4): p. 549-52.
23. Graft, D.F., et al., *A prospective study of the natural history of large local reactions after Hymenoptera stings in children*. J Pediatr, 1984. **104**(5): p. 664-8.
24. Gauci, M., et al., *Allergic reactions to the Australian paralysis tick, Ixodes holocyclus: diagnostic evaluation by skin test and radioimmunoassay*. Clin Exp Allergy, 1989. **19**(3): p. 279-83.
25. Beaudouin, E., et al., *Unusual manifestations of hypersensitivity after a tick bite: report of two cases*. Ann Allergy Asthma Immunol, 1997. **79**(1): p. 43-6.
26. O'Neil, B.H., et al., *High incidence of cetuximab-related infusion reactions in Tennessee and North Carolina and the association with atopic history*. J Clin Oncol, 2007. **25**(24): p. 3644-8.
27. Mullins, R.J., et al., *Relationship between red meat allergy and sensitization to gelatin and galactose-alpha-1,3-galactose*. J Allergy Clin Immunol, 2012. **129**(5): p. 1334-1342.e1.
28. Apostolou, E., et al., *Anaphylaxis to Gelofusine confirmed by in vitro basophil activation test: a case series*. Anaesthesia, 2006. **61**(3): p. 264-8.
29. Takahashi, H., et al., *Laminin gamma-1 and collagen alpha-1 (VI) chain are galactose-alpha-1,3-galactose-bound allergens in beef*. Allergy, 2014. **69**(2): p. 199-207.
30. Villalta, D., et al., *High prevalence of sIgE to Galactose-alpha-1,3-galactose in rural pre-Alps area: a cross-sectional study*. Clin Exp Allergy, 2016. **46**(2): p. 377-80.

31. Gonzalez-Quintela, A., et al., *IgE antibodies to alpha-gal in the general adult population: relationship with tick bites, atopy, and cat ownership*. Clin Exp Allergy, 2014. **44**(8): p. 1061-8.
32. Hamsten, C., et al., *Red meat allergy in Sweden: association with tick sensitization and B-negative blood groups*. J Allergy Clin Immunol, 2013. **132**(6): p. 1431-4.
33. Steinke, J.W., T.A. Platts-Mills, and S.P. Commins, *The alpha-gal story: lessons learned from connecting the dots*. J Allergy Clin Immunol, 2015. **135**(3): p. 589-96; quiz 597.
34. Platts-Mills, T.A., et al., *Delayed Anaphylaxis Involving IgE to Galactose-alpha-1,3-galactose*. Curr Allergy Asthma Rep, 2015. **15**(4): p. 12.
35. Fischer, J., A.S. Yazdi, and T. Biedermann, *Clinical spectrum of alpha-Gal syndrome: from immediate-type to delayed immediate-type reactions to mammalian innards and meat*. Allergo J Int, 2016. **25**: p. 55-62.
36. Maier, S., et al., *A retrospective analysis of cross-reacting cetuximab IgE antibody and its association with severe infusion reactions*. Cancer Med, 2015. **4**(1): p. 36-42.
37. Sampson, H.A., et al., *Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report*. J Allergy Clin Immunol, 2005. **115**(3): p. 584-91.
38. Magdelaine-Beuzelin, C., et al., *Structure-function relationships of the variable domains of monoclonal antibodies approved for cancer treatment*. Crit Rev Oncol Hematol, 2007. **64**(3): p. 210-25.
39. Vidal, C., et al., *Vaginal Capsules: An Unsuspected Probable Source of Exposure to alpha-Gal*. J Investig Allergol Clin Immunol, 2016. **26**(6): p. 388-389.
40. Stone, C.A., Jr., et al., *Anaphylaxis after zoster vaccine: Implicating alpha-gal allergy as a possible mechanism*. J Allergy Clin Immunol, 2017. **139**(5): p. 1710-1713.e2.
41. Pinson, M.L. and K.H. Waibel, *Safe administration of a gelatin-containing vaccine in an adult with galactose-alpha-1,3-galactose allergy*. Vaccine, 2015. **33**(10): p. 1231-2.

42. Caponetto, P., J. Fischer, and T. Biedermann, *Gelatin-containing sweets can elicit anaphylaxis in a patient with sensitization to galactose-alpha-1,3-galactose*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2013. **1**(3): p. 302-3.
43. Kennedy, J.L., et al., *Galactose-alpha-1,3-galactose and delayed anaphylaxis, angioedema, and urticaria in children*. Pediatrics, 2013. **131**(5): p. e1545-52.
44. Fischer, J., et al., *Galactose-alpha-1,3-galactose sensitization is a prerequisite for pork-kidney allergy and cofactor-related mammalian meat anaphylaxis*. J Allergy Clin Immunol, 2014. **134**(3): p. 755-759.e1.
45. Morisset, M., et al., *Anaphylaxis to pork kidney is related to IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose*. Allergy, 2012. **67**(5): p. 699-704.
46. Commins, S.P., et al., *Delayed clinical and ex vivo response to mammalian meat in patients with IgE to galactose-alpha-1,3-galactose*. J Allergy Clin Immunol, 2014. **134**(1): p. 108-15.
47. Rydberg, L., et al., *Extracorporeal ("ex vivo") connection of pig kidneys to humans. II. The anti-pig antibody response*. Xenotransplantation, 1996. **3**(4): p. 340-53.
48. Michel, S., et al., *Skin prick test and basophil reactivity to cetuximab in patients with IgE to alpha-gal and allergy to red meat*. Allergy, 2014. **69**(3): p. 403-5.
49. Wolbing, F., et al., *About the role and underlying mechanisms of cofactors in anaphylaxis*. Allergy, 2013. **68**(9): p. 1085-92.
50. Jappe, U., *Update on meat allergy*. Der Hautarzt, 2012. **63**(4): p. 299-306.
51. Jacquenet, S., D.A. Moneret-Vautrin, and B.E. Bihain, *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, 2009. **124**(3): p. 603-5.
52. Biedermann, T., J. Fischer, and A. Yazdi, *Mammalian meat allergy: a diagnostic challenge*. Allergo J Int, 2015. **24**(3): p. 81-83.

53. Cunningham, D., et al., *Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer*. N Engl J Med, 2004. **351**(4): p. 337-45.
54. Pointreau, Y., et al., *Fatal infusion reactions to cetuximab: role of immunoglobulin e-mediated anaphylaxis*. J Clin Oncol, 2012. **30**(3): p. 334; author reply 335.
55. Van Nunen, S.A., et al., *An association between tick bite reactions and red meat allergy in humans*. Med J Aust, 2009. **190**(9): p. 510-1.
56. Chinuki, Y., et al., *Haemaphysalis longicornis tick bites are a possible cause of red meat allergy in Japan*. Allergy, 2016. **71**(3): p. 421-5.
57. Araujo, R.N., et al., *Amblyomma sculptum tick saliva: alpha-Gal identification, antibody response and possible association with red meat allergy in Brazil*. Int J Parasitol, 2016. **46**(3): p. 213-220.
58. Barker, S.C. and A. Murrell, *Systematics and evolution of ticks with a list of valid genus and species names*. Parasitology, 2004. **129 Suppl**: p. S15-36.
59. Weygoldt, P., *Chelicerata, Spinnentiere*, in *Spezielle Zoologie. Teil 1: Einzeller und Wirbellose Tiere*, W. Westheide and R. Rieger, Editors. 1997, Gustav Fischer: Stuttgart; Jena. p. 449.
60. Francischetti, I.M., et al., *The role of saliva in tick feeding*. Front Biosci (Landmark Ed), 2009. **14**: p. 2051-88.
61. Fontaine, A., et al., *Implication of haematophagous arthropod salivary proteins in host-vector interactions*. Parasites & Vectors, 2011. **4**(1): p. 187.
62. Llatser, R., et al., *Alimentary allergy to pork. Crossreactivity among pork kidney and pork and lamb gut*. Clin Exp Allergy, 1998. **28**(8): p. 1021-5.
63. Commins, S.P. and T.A. Platts-Mills, *Allergenicity of carbohydrates and their role in anaphylactic events*. Curr Allergy Asthma Rep, 2010. **10**(1): p. 29-33.
64. Dobler, G., et al., *Epidemiology and distribution of tick-borne encephalitis*. Wien Med Wochenschr, 2012. **162**(11-12): p. 230-8.

65. Jappe, U., et al., *Allergy to red meat/innards is associated with IgE to a new mammalian cross-reactive carbohydrate determinant also found in Cetuximab and cat IgA. Session: Highlights in Molecular Allergology.*, in *Abstracts of the XXIX EAACI Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology*. 2010: London.
66. Palosuo, K., et al., *A novel wheat gliadin as a cause of exercise-induced anaphylaxis*. *J Allergy Clin Immunol*, 1999. **103**(5 Pt 1): p. 912-7.
67. Wolbing, F. and T. Biedermann, *Anaphylaxis: opportunities of stratified medicine for diagnosis and risk assessment*. *Allergy*, 2013. **68**(12): p. 1499-508.
68. Robert-Koch-Institut, *FSME: Risikogebiete in Deutschland*, in *Epidemiologisches Bulletin*. 2014: Berlin.
69. Nunez, R., et al., *Delayed mammalian meat-induced anaphylaxis due to galactose-alpha-1,3-galactose in 5 European patients*. *J Allergy Clin Immunol*, 2011. **128**(5): p. 1122-4.e1.
70. Commins, S.P., et al., *Galactose-alpha-1,3-galactose-specific IgE is associated with anaphylaxis but not asthma*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012. **185**(7): p. 723-30.
71. Sears, M.R., et al., *A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood*. *N Engl J Med*, 2003. **349**(15): p. 1414-22.
72. Fischer, J., et al., *Prevalence of type I sensitization to alpha-gal in forest service employees and hunters*. *Allergy*, 2017. **72**(10): p. 1540-1547.
73. Erwin, E.A., et al., *Contribution of dust mite and cat specific IgE to total IgE: relevance to asthma prevalence*. *J Allergy Clin Immunol*, 2007. **119**(2): p. 359-65.
74. Gelber, L.E., et al., *Sensitization and exposure to indoor allergens as risk factors for asthma among patients presenting to hospital*. *Am Rev Respir Dis*, 1993. **147**(3): p. 573-8.
75. Arkesteal, K., et al., *Impaired allergy diagnostics among parasite-infected patients caused by IgE antibodies to the carbohydrate epitope galactose-alpha 1,3-galactose*. *J Allergy Clin Immunol*, 2011. **127**(4): p. 1024-8.

76. Adedoyin, J., et al., *Cat IgA, representative of new carbohydrate cross-reactive allergens*. J Allergy Clin Immunol, 2007. **119**(3): p. 640-5.
77. Gronlund, H., et al., *The carbohydrate galactose-alpha-1,3-galactose is a major IgE-binding epitope on cat IgA*. J Allergy Clin Immunol, 2009. **123**(5): p. 1189-91.
78. Linneberg, A., et al., *Pets in the home and the development of pet allergy in adulthood. The Copenhagen Allergy Study*. Allergy, 2003. **58**(1): p. 21-6.
79. Barg, W., W. Medrala, and A. Wolanczyk-Medrala, *Exercise-induced anaphylaxis: an update on diagnosis and treatment*. Curr Allergy Asthma Rep, 2011. **11**(1): p. 45-51.
80. Robson-Ansley, P. and G.D. Toit, *Pathophysiology, diagnosis and management of exercise-induced anaphylaxis*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2010. **10**(4): p. 312-7.
81. Jerath, M.R., et al., *A desensitization protocol for the mAb cetuximab*. J Allergy Clin Immunol, 2009. **123**(1): p. 260-2.
82. Caponetto, P., et al., *Panitumumab: A safe option for oncologic patients sensitized to galactose-alpha-1,3-galactose*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2015. **3**(6): p. 982-3.
83. Commins, S.P., et al., *Delayed anaphylaxis to alpha-gal, an oligosaccharide in mammalian meat*. Allergol Int, 2016. **65**(1): p. 16-20.
84. Platts-Mills, T.A. and S.P. Commins, *Emerging antigens involved in allergic responses*. Curr Opin Immunol, 2013. **25**(6): p. 769-74.
85. Sekiya, K., et al., *Delayed anaphylactic reaction to mammalian meat*. J Investig Allergol Clin Immunol, 2012. **22**(6): p. 446-7.
86. Lee, J.H., et al., *Delayed mammalian meat-induced anaphylaxis confirmed by skin test to cetuximab*. J Dermatol, 2013. **40**(7): p. 577-8.
87. Wickner, P.G. and S.P. Commins, *The First 4 Central American Cases Of Delayed Meat Allergy With Galactose-Alpha-1,3-Galactose Positivity Clustered Among Field Biologists In Panama*. Journal of Allergy and Clinical Immunology. **133**(2): p. AB212.

6 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitäts-Hautklinik Tübingen unter Betreuung von Herrn Dr. med. Jörg Fischer durchgeführt.

Das Studiendesign wurde von mir gemeinsam mit Herrn Dr. med. Jörg Fischer erstellt.

Die Durchsicht der Krankenakten, die Erhebung der Daten sowie die Auswertung der Fragebögen habe ich eigenhändig durchgeführt. Die statistische Auswertung wurde von mir vorgenommen, unterstützt durch das Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen und Herrn Dr. med. Jörg Fischer.

Ich versichere, dass ich das Manuskript selbstständig verfasst habe und dass keine weiteren als die angegebenen Quellen verwendet werden.

Herr Dr. med. Jörg Fischer unterstützte mich bei der Verfassung des Textes und der Erstellung der Grafiken.

7 Abbildungen, Tabellen und Fragebogen

7.1 Abbildungen

Abbildung 1 Komplexität des α -Gal Syndrom.	6
Abbildung 2 Prävalenzen Anaphylaxie nach Cetuximabgabe.	9
Abbildung 3 Geographischer Zusammenhang α -Gal und Zecken.	11
Abbildung 4 Prävalenzen α -Gal Sensibilisierung.	22
Abbildung 5 Geschlechterverteilung in Diagnosegruppen.	27
Abbildung 6 Prävalenzen α -Gal Sensibilisierung in Diagnosegruppen.	29
Abbildung 7 sIgE-Spiegel gegen α -Gal in Diagnosegruppen.	31
Abbildung 8 Prozentuale Verteilung nach Anzahl der Zeckenstiche in den 12 Monaten vor Blutentnahme in der Hautklinik.	33
Abbildung 9 Bewirtschaftung Nutz- oder Ziergarten in Altersgruppen.	35
Abbildung 10 Bewirtschaftung Nutz- oder Ziergarten in Diagnosegruppen.	36

7.2 Tabellen

Tabelle 1 Prävalenzen α -Gal Sensibilisierung.....	21
Tabelle 2 Multivariatanalyse der Einflussfaktoren für α -Gal Sensibilisierung. .	23
Tabelle 3 Kohorte α -Gal Syndrom.....	24
Tabelle 4 Eigenschaften der Kohorten mit anderen allergologischen Krankheitsbildern als α -Gal Syndrom.....	26
Tabelle 5 Median des absoluten sIgE-Spiegel gegen α -Gal nach Gruppen.....	30
Tabelle 6 Multivariatanalyse der Einflussfaktoren für Zeckenstiche im Zeitraum 12 Monate vor Blutentnahme.	38
Tabelle 7 Multivariatanalyse der Einflussfaktoren für α -Gal Sensibilisierung. .	39

7.3 Fragebogen

Forschungsprojekt Allergie & Zecken

Studienleiter: Dr. med. J. Fischer (Tel. 07071-29-86873)

Universitäts-Hautklinik, Liebermeisterstraße 25, 72076 Tübingen

Einverständniserklärung ID: __ - _ _ _ _

Mit Unterschrift und Rückgabe des ausgefüllten Fragebogens erkläre ich mich bereit, an der Umfrage zur Exposition gegenüber Zecken teilzunehmen. Mir ist bekannt, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde die über mich erhoben wurden, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen in pseudonymisierter Form.

.....

Ort, Datum Unterschrift der Teilnehmerin/ des Teilnehmer

Patientendaten aufkleben

 Die Einverständniserklärung wird im Studienzentrum abgetrennt 

Umfrage – Exposition gegenüber Zecken ID: __ - _ _ _ _

- Frage 1:** **Wurden Sie jemals in Ihrem Leben von einer Zecke gestochen?**
 JA NEIN (→ weiter mit Frage 7)
- Frage 2:** **Wurden Sie in den letzten 12 Monaten vor der Blutabnahme in der Hautklinik von einer Zecke gestochen?**
 JA NEIN (→ weiter mit Frage 4)
- Frage 3:** **Falls JA – Wie häufig wurden Sie in den letzten 12 Monaten gestochen?**
_____ - mal
- Frage 4:** **Wie viele Zeckenstiche haben Sie geschätzt in den LETZTEN 10 JAHREN gehabt?**
- | | |
|---------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> keine Stiche | <input type="checkbox"/> 21-30 Stiche |
| <input type="checkbox"/> 1-5 Stiche | <input type="checkbox"/> 31-50 Stiche |
| <input type="checkbox"/> 6-10 Stiche | <input type="checkbox"/> 51-100 Stiche |
| <input type="checkbox"/> 11-20 Stiche | <input type="checkbox"/> >100 Stiche |
- Frage 5:** **Wurden Sie jemals nach einem Zeckenstich bei Verdacht auf Borreliose mit einem Antibiotikum behandelt oder waren an Borreliose erkrankt?**
 JA NEIN

Frage 6: Sind bei Ihnen zu irgendeinem Zeitpunkt eine oder mehrere der u.g. Beschwerden örtlich an der Stichstelle einer Zecke oder am gesamten Körper aufgetreten? (mehrfache Nennung möglich)

- Kurzfristige Rötung, Juckreiz an der Stichstelle bis maximal 7 Tage
- Chronische Rötung, Juckreiz an der Stichstelle 7 Tage bis 4 Wochen
- Allergische Reaktion (z.B. Nesselausschlag, Atemnot, Kreislaufschwäche oder Bewusstlosigkeit) innerhalb von 6 Stunden nach Zeckenstich
- Es kommt zu keiner der o.g. gesundheitlichen Beschwerden

Frage 7: Sind Sie gegen Frühsommer- Meningoenzephalitis (FSME) geimpft?

- JA
- NEIN

Frage 8: Für berufstätige Teilnehmer: Stellt die Arbeit in freier Natur einen wesentlichen Bestandteil Ihrer aktuellen beruflichen Tätigkeit dar?

- berufstätig
- JA
 - NEIN
 - Nicht zutreffend, weil nicht

Frage 9: Bewirtschaften Sie einen Nutz- oder Ziergarten?

- JA
- NEIN

Frage 10: Halten Sie ein Tier zu hause?

- JA
- NEIN (→ weiter mit Frage 12)

Frage 11: Falls JA – Was für ein Tier halten Sie zuhause? (Mehrfachnennung möglich)

- Hund
- Katze
- Kaninchen, Hase
- Meerschweinchen, Hamster
- Mäuse, Ratten
- Vögel (z.B. Wellensittich)
- Pferd
- Fische
- Reptilien (z.B. Leguan)
- andere: _____

Frage 12: Halten Sie sich in Ihrer Freizeit regelmäßig in freier Natur auf?

- JA
- NEIN

Frage 13: Welchen Freizeitaktivitäten gehen Sie regelmäßig in der Natur nach? (Mehrfachnennung möglich)

- Wandern
- Spaziergehen
- Ausführen eines Hundes
- Joggen
- Radfahren/Mountainbiking
- Reiten
- Golfen
- Grillen/Picknick
- Schwimmen in Naturgewässern
- Angeln
- Kanu-/Bootfahren
- Camping
- Pilze/Beeren sammeln
- Imkerei
- Naturbeobachtung
- andere: _____

Frage 14: Haben Sie in den letzten 12 Monaten Rind-/Schweinefleisch gegessen?

- JA
- NEIN

Frage 15: Haben Sie in den letzten zwölf Monaten Niere (z.B. saure Nieren), Leber oder andere Innereien von Rind, Schwein oder Wild gegessen?

JA NEIN

Frage 16: **Haben Sie in den letzten zwölf Monaten nach Verzehr von Rind-/Schweinefleisch oder Niere, Leber bzw. anderen Innereien gesundheitliche Beschwerden bekommen?** (Mehrfachnennung möglich)

- Juckreiz und Tränen der Augen
- Brennen und Jucken des Hals-/Rachenraums
 - Niesanfalle, Naselaufen und Behinderung der Nasenatmung
 - Husten oder Atemnot
 - Hautausschläge (Quaddeln) an Haut oder Gesicht
 - Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen oder Durchfall
 - Kreislaufprobleme oder Bewusstlosigkeit
- Nein – es kommt zu keinen gesundheitlichen Beschwerden

VIELEN DANK FÜR IHRE TEILNAHME!