

Allergie gegen Humaninsulin

Kasuistik über drei Patienten

Christine Nagel, M. Talaucar, I. Humbert und B. Willms

Fachklinik für Diabetes und Stoffwechselkrankheiten, Bad Lauterberg im Harz (Leitender Arzt: Prof. Dr. B. Willms), und Städtische Kliniken Oldenburg

Bei drei Patienten wurde eine Allergie gegen Humaninsuline nachgewiesen, ohne daß eine Behandlung mit tierischen Insulinen vorausgegangen war. Die Allergie trat bei allen drei Patienten innerhalb weniger Wochen bis Monate nach Beginn der Insulintherapie auf und konnte durch Intrakutantests und Bestimmung der insulinspezifischen IgE-Antikörper gesichert werden. In einem Fall war eine Desensibilisierungsbehandlung erforderlich, in den beiden anderen Fällen konnten die allergischen Erscheinungen durch lokale Maßnahmen zum Abklingen gebracht werden. Zwei Patienten werden derzeit erfolgreich mit Humaninsulinen behandelt, der dritte Patient wird noch desensibilisiert. In der deutschsprachigen Literatur wurde bisher noch nicht über derartige Fälle von primärer Allergie gegen Humaninsuline berichtet.

Allergy against human insulin in three patients

Allergy against human insulin was demonstrated in three diabetics who had not previously been treated with animal-derived insulin. In all three patients the allergy developed within a few weeks or months of starting insulin treatment. The diagnosis was confirmed by intracutaneous tests and determination of insulin-specific IgE antibodies. Desensitisation was necessary in one patient, in the other two the allergic symptoms were successfully treated by local measures. Two of the patients are at present well controlled on human insulin, while the third is still undergoing desensitisation. Such cases of primary allergy against human insulin have not previously been reported in the German medical literature.

Allergische Reaktionen gegen subkutan applizierte Insulinpräparationen sind seit langem bekannt. Es handelt sich in erster Linie um lokale allergische Reaktionen vom Sofort- oder Spättyp, seltener wurden auch systemische Allergien beschrieben. Verunreinigungen der Insulinpräparationen mit Fremdeiweiß und speziesspezifische Unterschiede der Insulinstruktur von Rinder- und Schweine-Insulin waren die Ursache für die Immunogenität der Insulinpräparate. Mit der Entwicklung und Einführung von Humaninsulin sah man das Antigenitätsproblem als gelöst an. Zwar wurden gelegentlich noch Fälle von allergischen Hautreaktionen nach Humaninsulin bekannt, es handelte sich jedoch fast immer um Patienten, die mit tierischen Insulinen vorbehandelt worden waren (1, 5, 6, 10). In der amerikanischen Literatur ist in jüngster Zeit vereinzelt über eine Insulinallergie bei alleiniger Behandlung mit Humaninsulinen berichtet worden (7). Innerhalb des deutschen Sprachraums berichten wir im folgenden erstmals über drei in unserer Klinik beobachtete Fälle mit nachgewiesener Allergie gegen Humaninsulin ohne vorherige Behandlung mit Rinder- oder Schweine-Insulin.

Kasuistik

Fall 1: 50jähriger Patient mit Typ-II-Diabetes und Sulfonylharnstoff-Sekundärversagen (Größe 178 cm, Gewicht 80,6 kg). Diabetesdauer 7 Jahre. Begleiterkrankungen: rezidivierende Gastritiden, 1984 Hörsturz (stationär behandelt im Krankenhaus Oldenburg). Bekannte Penicillinallergie. Keine medikamentöse Therapie außer Glibenclamid. Die Ersteinstellung auf Insulin erfolgte im September 1986 in unserer Klinik mit 14/10 IE Depot-H15-Insulin Hoechst®. Nach der Entlassung, etwa zwei Wochen nach Therapiebeginn, bemerkte der Patient lokale Indurationen an den Spritzstellen mit Rötung, Schwellung und Juckreiz. Die Veränderungen traten wenige Minuten post injectionem auf. Ein hausärztlicherseits vorgenommener Umstellungsversuch auf Depot-CS erbrachte die gleichen Reaktionen. Der Patient wurde zur allergologischen Testung und Weiterbehandlung erneut zu uns und später in sein Heimatkrankenhaus in Oldenburg eingewiesen.

Fall 2: 72jähriger Patient mit Typ-II-Diabetes und Sulfonylharnstoff-Sekundärversagen (Größe 178 cm, Gewicht 82,4 kg). Diabetesdauer 20 Jahre. Begleiterkrankungen: Herzinsuffizienz bei koronarer Herzkrankheit; Zustand nach Knochen- und Weichteiltuberkulose der Hand 1952; Zustand nach Resektion eines Blasen tumors 1975 (stationär im Nephrologischen Zentrum Hann.-Münden); Zustand nach Entfernung eines Basalioms am Kopf 1981 (Universitätsklinik Göttingen). Keine bekannten Allergien. Weitere Medikation: Methyldigoxin, Nitro-Präparate, Flurazepam. Die Einleitung der Insulinbehandlung erfolgte im September 1986 in unserer Klinik mit Huminsulin Profil® I, und zwar 20/18 IE. Etwa sechs Monate nach Behandlungsbeginn bemerkte der Patient wenige Minuten post injectionem Rötung, Schwellung und Juckreiz an den Injektionsstellen, die mehrere Stunden anhielten. Ein ambulanter Therapieversuch mit Depot-H-Insulin Hoechst® führte zur gleichen Reaktion. Der Patient wurde zur Weiterbehandlung erneut zu uns eingewiesen.

Tab. 1. Sofortreaktion und Spätreaktion nach intrakutaner Testung mit verschiedenen Insulinen, Verzögerungs- und Konservierungsstoffen bei drei Patienten mit Allergie nach Humaninsulin

Testsubstanz	Sofortreaktion (0–60 min)			Spätreaktion (24–48 h)		
	Fall 1	Fall 2	Fall 3	Fall 1	Fall 2	Fall 3
NaCl	–	–	–	–	–	–
Huminsulin Normal	++	+	+	+	–	–
Huminsulin Basal	+	++	+	+	(+)	–
H-Insulin Hoechst	+	++	+	+	+	–
Depot-H Hoechst	+	++	+	+	+	–
Actrapid HM	++	++	+	(+)	–	–
Monotard HM	+	++	+	(+)	(+)	–
Rapitard	++	++		++	(+)	
Novo Lente	++	++		++	(+)	
Velasulin H	+	++	+	+	–	–
Insulatard H	+	++	+	+	+	–
Depot CS	+	++		+	++	
Depot CR	+	++		+	++	
Profil I		+			–	
Surfen	(+)	–		(+)	++	
Phenol	–	–	+	–	–	–
Kresol + Phenol	–	–	+	–	–	(+)
Glycerol + Phenol + Kresol	–	–	+	–	–	–
Phosphat + Phenol + Kresol + Glycerol	–	–	+	–	–	–
Protaminsulfat + Phenol + Kresol + Glycerol + Phosphat	–	++	+	–	++	–

Fall 3: 85jährige Patientin mit Sulfonharnstoff-Sekundärversagen bei Typ-II-Diabetes (Größe 161 cm, Gewicht 59 kg). Diabetesdauer 10 Jahre. Begleiterkrankungen: Herzinsuffizienz bei koronarer Herzkrankheit und Hypertonus; Zustand nach Hinterwandinfarkt 1976; Zustand nach Anteroseptalinfarkt mit Re-Infarkt 1986 (stationär behandelt im Krankenhaus Höxter); Zustand nach Herpes zoster am linken Rücken 1981. Keine bekannten Allergien. Weitere Medikation: Methylgloxin, Nitro-Präparate, Nifedipin, Furosemid, Hydrochlorothiazid, Allopurinol, Flunitrazepam. Die Patientin wurde Anfang 1986 in einem auswärtigen Krankenhaus auf Insulin Mixtard® human eingestellt, zu Beginn etwa 20 IE pro Tag. Im Dezember 1986 wurde die Patientin wegen einer Herzinsuffizienz erneut im selben Krankenhaus aufgenommen und klagte jetzt über Schmerzen an den Insulin-Injektionsstellen sowie Rötung und Schwellung der Injektionsstellen, etwa 12 bis 24 Stunden post injectionem. Der genaue Zeitpunkt des Symptombeginns war nicht zu eruieren. Nach Abschluß der Akutbehandlung wegen der kardialen Insuffizienz wurde die Patientin zu uns eingewiesen.

Ergebnisse

Bei allen drei Patienten wurden allergologische Untersuchungen durchgeführt. Im Intrakutantest wurde die Hautreaktion auf die in Tabelle 1 angegebenen Insuline bzw. Hilfs- und Verzögerungsstoffe in einer Dosis von jeweils 0,1 ml getestet. Bei einem Patienten (Fall 3) wurde auf die Testung von tierischen Insulinen und Surfen verzichtet. Als Kontrolle diente die Injektion von NaCl-Lösung. Die Testreaktion wurde nach 1 Stunde, nach 12 Stunden, nach 24 und nach 48 Stunden abgelesen.

Fall 1: Bei sämtlichen getesteten Insulinen trat eine positive Hautreaktion mit Rötung, Schwellung und Juckreiz innerhalb der ersten Stunde auf. Eine geringere Reaktion wurde auch nach Surfen beobachtet. Die später durchgeführte Intrakutantestung mit Protaminsulfat, Phenol, Kresol, Phosphat und Glycerol im Städtischen Klinikum Oldenburg erbrachte keinerlei Hautreaktion. Die Insulin-Injektionsstellen waren 48 Stunden post injectionem noch deutlich gerötet und geschwollen.

Fall 2: Nach intrakutaner Applikation der Insulinpräparationen erfolgte eine Sofortreaktion innerhalb weniger Minuten mit Rötung, Schwellung und Juckreiz auf alle Insuline. Nach 48 Stunden hatten sich die Erscheinungen an einigen Injektionsstellen zurückgebildet, waren jedoch bei einigen anderen, darunter auch denen mit Humaninsulinen, weiterhin vorhanden. Auf Surfen erfolgte eine deutliche Spätreaktion nach 48 Stunden, jedoch keine Frühreaktion. Die Testung auf Protaminsulfat war sowohl bei Sofortbeurteilung als auch nach 48 Stunden deutlich positiv. Auf NaCl, Phenol, Kresol, Phosphat und Glycerol erfolgte keine Reaktion.

Fall 3: Bei dieser Patientin war bereits im auswärtigen Krankenhaus eine Intrakutantestung durchgeführt worden, deren Ergebnis uns unbekannt war. Es war jedoch mit Sicherheit zumindest eine positive Hautreaktion nach

Tab. 2. Insulinbindende IgG- und insulinspezifische IgE-Antikörper bei drei Patienten mit Allergie gegen Humaninsulin

	insulin- bindende IgG-Antikörper*	insulin- spezifische IgE-Antikörper im RAST**	IgE-Antikörper (gesamt)
Fall 1	4,44 mE/ml	Klasse 2	nicht bestimmt
Fall 2	< 0,05 mE/ml	Klasse 3	124 U/ml (deutlich erhöht)
Fall 3	8,4 mE/ml	Klasse 2	nicht bestimmt

* IgG-Titer: < 0,05 mE/ml = unspezifisch
 0,05–1,0 mE/ml = gering
 1,0 –5,0 mE/ml = hoch
 > 5,0 mE/ml = sehr hoch

** IgG-RAST-Klasse: 0 = < 0,35 U/ml (negativ)
 1 = 0,35– 0,7 (niedriger Titer)
 2 = 0,7 – 3,5 (eindeutiger Titer)
 3 = 3,5 –17,5 (hoher Titer)
 4 = > 17,5 (sehr hoher Titer)

Humaninsulin vorhanden. Nach der Verlegung zu uns wurde erneut ein Intrakutantest mit den genannten Insulinen, Hilfs- und Verzögerungstoffen durchgeführt. Es zeigte sich bei allen getesteten Substanzen außer NaCl eine geringe Frühreaktion mit Rötung und Juckreiz, die jedoch nach 12, 24 und 48 Stunden nicht mehr nachweisbar war. Lediglich eine minimale Reaktion auf das Phenol-Kresol-Gemisch blieb bestehen.

Bei allen Patienten wurden die spezifischen insulinbindenden IgG- und IgE-Antikörper bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Bei der RAST-Klassen-Bestimmung wurde der Test im Fall 1 nur für Humaninsulin, im Fall 3 für Schweine- und Human-Insulin sowie im Fall 2 für Schweine-, Rinder- und Human-Insulin durchgeführt; diese Ergebnisse waren für alle Insulinarten vergleichbar.

Verlauf: Beim ersten Patienten wurde die Insulinmedikation zunächst vollständig abgesetzt. Der Patient war unter strenger diätetischer Führung noch mit oralen Antidiabetika einstellbar (2-0-1 Tabletten Euglucon® N und zweimal 1 Tablette Glucophage® retard). Gleichzeitig wurde eine Desensibilisierungsbehandlung gegen Humaninsulin eingeleitet, und zwar wurden Monotard® HM bzw. Actrapid® HM gewählt, da auf diese Insuline im Intrakutantest die geringste Spätreaktion erfolgt war. Die Desensibilisierungstherapie wurde ambulant im Strätischen Klinikum Oldenburg fortgesetzt. Die Konzentration des Insulins konnte inzwischen auf 1 : 5 gesteigert werden. Von dieser verdünnten Lösung erhält der Patient drei- bis viermal täglich 0,05 bis 0,1 ml. Bei dieser Verdünnung zeigt sich auch jetzt noch, nach 9 Monaten, eine schwache Hautreaktion in Form einer minimalen Rötung mit geringfügigem Juckreiz in der ersten Stunde post injectionem.

Der zweite Patient erwies sich als mit oralen Antidiabetika nicht mehr befriedigend einstellbar. Er hatte selbst die Beobachtung gemacht, daß die allergische Reaktion

nicht an allen Injektionsstellen gleich stark verlief und am Bauch am wenigsten ausgeprägt war. Deswegen wurde die Behandlung mit Huminsulin Profil® I fortgesetzt, jedoch wurde die Spritzstelle von Oberschenkel und Oberarm auf den Bauch verlagert. Bei dieser Behandlung nahm die Hautreaktion im Laufe weniger Wochen ab. Der Patient ist derzeit mit Huminsulin Profil® I gut eingestellt und weist keinerlei Hautreaktionen mehr auf.

Im dritten Fall wurde ohne Unterbrechung in steigender Dosierung mit Mixtard-H®-Nordisk weiterbehandelt, da eine Umstellung auf orale Antidiabetika wegen sehr stark erhöhter Blutzuckerwerte nicht möglich war. Es wurde jedoch bereits im auswärtigen Krankenhaus versucht, die Hautreaktion durch vorheriges Spülen der Insulinspritzen mit Clemastin (Tavegil®) zu mildern, was auch gelang. Bei der unter fortlaufender Insulintherapie hier durchgeführten Intrakutantestung war mit Ausnahme einer geringen Sofortreaktion auf die Testsubstanzen, die als unspezifisch anzusehen ist, keine Hautreaktion mehr nachweisbar. Die Patientin konnte mit Mixtard-H®-Nordisk weiterbehandelt werden. Eine Kontrolle der IgE-RAST-Klasse ergab einen absinkenden Antikörpertiter (0,89 U/ml gegenüber 1,47 U/ml in RAST-Klasse 2).

Diskussion

Seit Einführung der Humaninsuline in die Diabetestherapie vor einigen Jahren wird ein Großteil der frisch entdeckten Diabetiker von Anfang an mit Humaninsulinen behandelt. Auch etliche vorher mit tierischen Insulinen behandelte Patienten wurden auf Humaninsuline umgestellt. Die Hoffnungen, die mit der Neueinführung von Humaninsulinen verknüpft waren, nämlich eine ausgezeichnete Verträglichkeit und eine Reduktion der Allergieprobleme im Vergleich zu tierischen Insulinen, haben sich im Prinzip erfüllt. Jedoch konnten schon frühzeitig auch bei mit Humaninsulin behandelten Patienten insulinspezifische IgE- und IgG-Antikörper im Serum nachgewiesen werden (3, 4). Diese Antikörper konnten sowohl bei Patienten, die vorher mit tierischen Insulinen behandelt wurden, als auch bei Patienten, die von Anfang an Humaninsuline erhielten, beobachtet werden. Unter primärer Humaninsulintherapie war die Häufigkeit einer Antikörperentwicklung jedoch geringer, und die Antikörperspiegel waren niedriger (9). Klinische Manifestationen in Form einer lokalen oder systemischen Allergie oder einer Insulinresistenz waren mit den erhöhten Antikörperspiegeln nicht verbunden. Eine Insulinresistenz, die aufgrund der Produktion größerer Mengen insulinbindender Antikörper der Immunglobulinklasse IgG zu erwarten wäre, wird auch in größeren Patientengruppen nur in etwa 0,1% der Fälle beobachtet (8), obwohl in Abhängigkeit von der angewandten Insulinpräparation (Rinder-, Schweine- oder Human-Insulin, hochgereinigt oder nicht) zwischen 14 und 92% der Patienten IgG-Antikörper aufweisen (9). Offenbar muß die Bindungs-

kapazität der IgG-Antikörper sehr hoch sein, ehe Resistenzprobleme auftreten. In der Literatur finden sich Angaben von bis zu 10 000 IE/l Bindungskapazität (2), während die Bindungskapazität der IgG bei der überwiegenden Mehrzahl der insulinbehandelten Patienten kaum mehr als 10 IE/l beträgt. In praxi kommt eine Insulinresistenz am ehesten nach Boosterung mit tierischen Insulinen, einem darauffolgenden therapiefreien Intervall und späterer Wiederaufnahme der Insulintherapie zustande.

Demgegenüber ist bereits häufiger die Beobachtung gemacht worden, daß bei Patienten mit bekannter Allergie auf tierische Insuline auch nach Umstellung auf Humaninsuline allergische Symptome auftraten. Bei diesen Allergien handelt es sich im wesentlichen um eine lokale Allergie vom Sofort- und Spättyp. Bei entsprechend untersuchten Patienten konnten erhöhte insulin-spezifische IgE- und IgG-Antikörper nachgewiesen werden. Dabei wurden erwartungsgemäß bei Patienten mit einer Allergie vom Soforttyp vorwiegend IgE-, bei Patienten mit einer Allergie vom Spättyp auch IgG-Antikörper gefunden.

Allergien auf Humaninsuline ohne vorangegangene Behandlung mit tierischen Insulinen sind bisher in der Literatur nur ganz vereinzelt beschrieben worden. Sie können jedoch, wie unsere Beobachtungen zeigen, durchaus vorkommen. In allen drei Fällen wurde sowohl aufgrund der Ergebnisse im Intrakutantest als auch aufgrund der deutlich bis massiv erhöhten insulinspezifischen Antikörper eine echte, primäre Allergie gegenüber Humaninsulin nachgewiesen. Bei zwei unserer Patienten (Fall 1 und 2) lag eine lokale Sofortreaktion, im dritten Fall eine Spätreaktion vor, die allerdings bei der späteren Testung nicht mehr nachweisbar war. Das Ergebnis der Antikörperbestimmung zeigte bei einem Patienten (Fall 2) einen sehr hohen IgE-Titer bei nicht nachweisbaren IgG-Antikörpern, bei den beiden anderen Patienten einen geringeren, aber deutlich nachweisbaren IgE-Titer bei gleichzeitigem Vorliegen von IgG-Antikörpern, letzterer war bei der Patientin (Fall 3) am höchsten.

Über die Ursache der nachgewiesenen Allergie kann lediglich spekuliert werden. Es scheint jedoch möglich, daß die unphysiologische subkutane Applikationsform und die Depotform des Insulins eine Rolle spielen.

In allen drei Fällen war der weitere Verlauf letztlich gutartig. Bei zwei Patienten (Fall 2 und 3) war ein Absetzen der Insulinmedikation nicht erforderlich, son-

dern es gelang durch zusätzliche Maßnahmen (Wechsel der Spritzstelle, Spülen der Insulinspritze mit Clemastin), die lokale Reaktion im Laufe relativ kurzer Zeit zum Verschwinden zu bringen. Trotz des Vorliegens von IgG-Antikörpern in den Fällen 1 und 3 konnte bei beiden Patienten eine gute Diabeteseinstellung mit relativ geringen Mengen von Humaninsulin erreicht werden. Lediglich beim ersten Patienten war wegen fortbestehender Reaktionen eine Desensibilisierungsbehandlung erforderlich.

Hautallergien sind bei primärer Therapie mit Humaninsulin außerordentlich selten, ihr Auftreten kann jedoch nicht von vornherein ausgeschlossen werden.

Literatur

- 1 Child, D. F., S. G. O. Johansson: IgE antibody studies in a case of generalized allergy reaction to human insulin. *Allergy* 39 (1984), 630.
- 2 Ditschuneit, H., K. Federlin: Beitrag zur Pathogenese der Insulinresistenz. *Dtsch. med. Wschr.* 91 (1966), 853.
- 3 Faltholt, K., et al.: Insulin-specific IgE in serum of 67 diabetic patients against human insulin (Novo), porcine insulin, and bovine insulin. *Diab. Care* 6 (1983), 61.
- 4 Fireman, P., S. E. Fineberg, J. A. Galloway: Development of IgE antibodies to human (recombinant DNA), porcine, and bovine insulins in diabetic subjects. *Diab. Care* 5 (1982), 119.
- 5 Gossain, V., D. R. Rovner, K. Mohan: Systemic allergy to human (recombinant DNA) insulin. *Ann. Allergy* 55 (1985), 116.
- 6 Grammer, L. C., B. Metzger, R. Patterson: Cutaneous allergy to human (recombinant DNA) insulin. *J. Amer. med. Ass.* 251 (1984), 1459.
- 7 Grammer, L. C., M. Roberts, T. A. Buchanan, R. Fitzsimons, B. E. Metzger, R. Patterson: Specificity of immunoglobulin E and immunoglobulin G against human (recombinant DNA) insulin in human insulin allergy and resistance. *J. Lab. clin. Med.* 109 (1987), 141.
- 8 Kerp, L., H. Kasemir, F. Kielsing: Insulinbindende Antikörper und Insulinbedarf bei Diabetikern. *Klin. Wschr.* 46 (1968), 376.
- 9 Scherthaner, G., M. Borkenstein, M. Fink, W. R. Mayr, J. Menzel, E. Schober: Immunogenicity of human insulin (Novo) or pork monocomponent insulin in HLA-DR-typed insulin-dependent diabetic individuals. *Diab. Care* 6 (1983), 43.
- 10 Small, P., S. Lerman: Human insulin allergy. *Ann. Allergy* 53 (1984), 39.
- 11 Wiles, P. G., R. Guy, S. M. Watkins, W. G. Reeves: Allergy to purified bovine, porcine, and human insulins. *Brit. med. J.* 287 (1983), 531.

Dr. Christine Nagel, Dr. M. Talaucar, Prof. Dr. B. Willms
Fachklinik für Diabetes und Stoffwechselkrankheiten
Kirchberg 21
3422 Bad Lauterberg

Dr. I. Humbert
Städtische Kliniken
Dr.-Eden-Str. 10
2900 Oldenburg