

Protaminallergie vom Spättyp und Insulinallergie vom Soforttyp

A. Köllner, H. Senff, L. Engelmann, K. J. Kalveram, H.-G. Velcovsky und E. Haneke

Klinik für Dermatologie und Allergologie (Chefarzt: Dr. J. Kunze), St.-Barbara-Hospital Duisburg, Poliklinik für Allergologie und Gewerbedermatologie (Direktor: Prof. Dr. G. Forck) der Universität Münster, Klinik Seltersberg (Chefarzt: Prof. Dr. H.-G. Velcovsky), Gießen, und Hautklinik (Direktor: Prof. Dr. E. Haneke) der Städtischen Kliniken Wuppertal

Eine 63jährige Patientin, die seit 1967 an Diabetes mellitus Typ II leidet, wurde bei unzureichender Blutzuckereinstellung unter Sulfonylharnstoffen im Mai 1989 mit einer Kombination von Sulfonylharnstoffen und humanem Depot-Insulin behandelt. Bereits 3 Monate später traten 12–24 Stunden nach der Insulingabe knotige Hautreaktionen an der Injektionsstelle auf. Im Intrakutantest konnte eine Spättyp-Allergie (Typ IV nach Coombs und Gell) gegen Protamin nachgewiesen werden. Spezifische IgE- oder IgG-Antikörper fanden sich nicht. Nach zunächst reaktionslos vertragener Einstellung auf ein protaminfreies humanes Verzögerungsinsulin entwickelten sich urtikarielle Rötungen an den Injektionsstellen, die auf eine Soforttyp-Allergie (Typ I nach Coombs und Gell) gegen Humaninsulin zurückzuführen waren. Unter Fortführung der Insulinbehandlung traten keine weiteren Komplikationen auf, nach etwa 6 Wochen waren auch keine Lokalreaktionen mehr nachweisbar. Bei Verdacht auf eine allergische Reaktion gegen eine Insulinzubereitung sollte eine sorgfältige allergologische Diagnostik durchgeführt werden, um eine sichere Diabetes-Einstellung ohne Gefährdung des Patienten zu ermöglichen.

Delayed hypersensitivity to protamine and immediate hypersensitivity to insulin

A 63-year-old female, with type II diabetes mellitus, diagnosed in 1967, was started on combination therapy with sulphonylureas and human depot insulin in May 1989, because of inadequate blood sugar control with sulphonylureas alone. Within 3 months she began to develop nodular skin reactions at the site of injection, 12–24 hours after insulin injections. Intradermal testing demonstrated delayed (Gell and Coombs type IV) hypersensitivity to protamine. No specific IgE or IgG antibodies were demonstrable. She was changed to protamine-free human delayed action insulin. After an initial reaction-free period, red urticarial lesions, attributable to immediate (Gell and Coombs type I) hypersensitivity to human insulin, appeared at the injection sites. There were no other complications with continued insulin therapy, and after about 6 weeks no further local reactions were detectable. When an allergic reaction to an insulin preparation is suspected, careful immunological investigation should be performed, to ensure adequate treatment without risk to the patient.

Allergische Reaktionen gegen Insulin sind seit Einführung der hochgereinigten tierischen Insuline selten geworden. Auch bei den semi-synthetischen oder gentechnisch hergestellten Humaninsulinen treten allergische Nebenwirkungen auf, wenngleich schwere Allgemeinreaktionen nur noch in Ausnahmefällen beobachtet werden. Insulinallergien zeigen sich zumeist in Form einer lokalen Typ-IV-Reaktion mit Bildung von nur mäßig ausgeprägten Infiltrationen 12–24 Stunden nach der Injektion (5,

9, 18). Die Insulinresorption kann dadurch erheblich verändert werden mit der Folge einer unsicheren Diabeteseinstellung.

Daneben kann es aber auch zu allergischen Soforttyp-Reaktionen kommen: Innerhalb von wenigen Minuten entstehen – meist lokalisiert an der Injektionsstelle – Erytheme oder urtikarielle Hautveränderungen. In sehr seltenen Fällen bilden sich anaphylaktische Reaktionen wie Bronchospasmus, Kreislaufdepression, Quincke-Ödem oder eine generalisierte Urtikaria aus (22). Hilfsstoffe wie Phenol, Cresol, Methyl-4-Hydroxybenzoat, Zink, Surfen oder Protamin müssen bei Insulin-Unverträglichkeit eben-

falls als auslösendes Agens in Betracht gezogen werden (2, 16). Am häufigsten führt Surfen (Aminoquinorid) zu Nebenwirkungen in Form einer granulomatösen Lokalreaktion (3, 20).

Protaminallergien sind in den letzten Jahren vermehrt im Zusammenhang mit anaphylaktischen und anaphylaktoiden Reaktionen nach intravenöser Gabe zur Heparin-Inaktivierung beschrieben worden (1, 12, 13). Über Protaminallergien bei subkutaner Gabe von Protamin-Insulin-Zubereitungen wurde bislang nur vereinzelt berichtet. In allen Fällen handelte es sich um Soforttyp-Reaktionen (14, 15). Im folgenden berichten wir über eine 63jährige insulinpflichtige Patientin, die eine Spättyp-Allergie (Typ IV nach Coombs und Gell) gegen Protaminsulfat und eine Soforttyp-Allergie (Typ I nach Coombs und Gell) gegen Humaninsulin mit Kreuzreaktionen gegen Rinder- und Schweineinsulin aufwies.

Kasuistik

Anamnese. Die 63jährige Patientin leidet seit 1967 an einem Diabetes mellitus Typ II. Bei unzureichender Diabetes-Einstellung unter Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid) wurde im Mai 1989 eine Kombinationsbehandlung mit humanem Depot-Insulin (Depot-H-Insulin Hoechst®) und Sulfonylharnstoffen eingeleitet. Vorherige Insulin-Injektionen sind der Patientin nicht erinnerlich.

Seit August 1989 traten etwa 12–24 Stunden nach der Insulin-Injektion schmerzhaft, knotige Hautreaktionen an der Injektionsstelle auf. Im November 1989 wurde eine Protaminallergie vom Spättyp nachgewiesen. Protaminfreies Human-Insulin (Insulin Monotard® HM) vertrug die Patientin zunächst reaktionslos. In der Folgezeit zeigten sich jedoch flüchtige Rötungen mit Juckreiz und Schmerzhaftigkeit an den Injektionsstellen. Im Januar 1990 wurden in einer auswärtigen Klinik verschiedene Alt- und Verzögerungsinsuline ge-

ben. Hochgereinigtes Schweineinsulin löste bereits bei der ersten Injektion eine lokale urtikarielle Sofortreaktion aus, chromatographisch gereinigtes Rinderinsulin wurde über 5 Tage getragen, bis es ebenfalls zu urtikariellen Lokalreaktionen kam.

Untersuchungsbefunde. Mit Ausnahme einer mäßigen Adipositas (Größe 165 cm, Gewicht 77 kg) fand sich bei der körperlichen Untersuchung und der apparativen Diagnostik (Röntgen-Thorax, EKG, Oberbauchsonographie) kein pathologischer Befund. An den Injektionsstellen waren keine Hautveränderungen, keine subkutanen Knötchen oder Knoten oder lipatrophischen Veränderungen sicht- oder tastbar. Wenige Minuten nach Insulingabe (Insulin Ultratard® HM, 10 I. E. subkutan) entstand eine flüchtige Rötung mit leichtem Juckreiz an der Injektionsstelle.

Klinisch-chemische Befunde. Alle Routineparameter lagen im Normbereich. Die Blutzuckerwerte betrugen nüchtern zwischen 70 und 110 mg/dl, postprandial zwischen 80 und 130 mg/dl. Im Urin war keine Zuckerausscheidung nachweisbar. Die Acetonprobe blieb negativ. Der HbA_{1c}-Wert war nicht erhöht.

Allergologische Diagnostik. Im Prick-Test zeigte sich auf eine Auswahl der wichtigsten aerogenen Allergene der normalen Umwelt (Gräser- und Baumpollen, Schimmelpilze, Hausstaubmilben, Tierepithelien) bei regulärer Histaminquaddel und negativer Kochsalzprobe keine positive Reaktion.

Epikutane Läppchen-Tests mit der Europäischen Standardreihe, der Desinfektions- und Konservierungsmittelreihe (Hermal, Reinbek) sowie der verwendeten Insuline ergaben keinen Anhalt für eine Kontaktsensibilisierung. Im Anschluß wurden verschiedene Insuline und Trägerlösungen der Firmen Novo und Hoechst sowie alle Inhaltsstoffe von Depot-H-Insulin Hoechst® einzeln und in Kombination intrakutan getestet.

Dabei wurden jeweils 0,02–0,03 ml der betreffenden Lösung streng intrakutan an der Unterarmbeuge-

i.c.-Testung	20 Minuten	Reaktionen nach 24 Stunden
Human Actrapid*	+++	0
Porcine Actrapid*	+++	0
Bovine Actrapid*	+++	0
Monotard medium*	+ / ++	0
Actrapid medium*	0	0
USP medium*	+ / ++	0
Protaphane medium*	0	0
Protaminsulfat*	++	+++ dermale Knötchen
Insulin Ultratard® HM 40	++	0
Depot-H-Insulin Hoechst®	++	+++ dermale Knötchen
H-Insulin Hoechst®	+++	0
Insulin Hoechst® CR	++	0
Insulin S Hoechst® CS	++	0
Depot-H-Trägerlösung**	++	++ dermale Knötchen
Depot-H-Trägerlösung ohne Protamin**	0	0
Protaminsulfat**	++	+++ dermale Knötchen
Zinkchlorid	+ / ++	0
Zinkacetat	+ / ++	0
NaCl	0	0
Histamin	+++	0

Tab. 1 Protaminallergie vom Spättyp und Insulinallergie vom Soforttyp. Ergebnis der intrakutanen Tests mit verschiedenen Insulinen und Trägerlösungen der Firmen Novo* und Hoechst**

seite der Patientin appliziert. Die Konzentration der Inhaltsstoffe entsprach dabei der Konzentration in den Originalzubereitungen (Tabelle 1). Die nicht in der Tabelle genannten Einzelsubstanzen waren im Intrakutan-Test negativ.

Bei allen Insulinen zeigten sich – unabhängig von der Herkunft (Human-, Rinder- und Schweineinsuline) – der Histaminquaddel entsprechende Sofortreaktionen. Protaminhaltiges Insulin führte wie Protaminsulfat allein innerhalb von 24 Stunden zu einem dermalen Knötchen mit maximaler Größe nach 36 Stunden (Abbildung 1). Auffällig war ebenfalls eine ein- bis zweifach positive Testreaktion nach 20 Minuten auf wäßrige Zinkchlorid- und Zinkacetatlösungen sowie auf zinkhaltige Trägerlösungen. Zinkchlorid bzw. Zinkacetat führte auch bei nicht-diabetischen Kontrollprobanden zu ein- bis zweifach positiven Testreaktionen, so daß hier von einer unspezifischen Reaktion ausgegangen werden kann.

Serologische Untersuchungen. Mit dem Papier-Radio-Immuno-Sorbent-Test (PRIST) wurde eine Gesamt-IgE-Konzentration von 14 kU/l festgestellt. Spezifische IgE-Antikörper ließen sich im Radio-Allergo-Sorbent-Test (RAST) gegen Humaninsulin (RAST-Klasse 2), Rinderinsulin (RAST-Klasse 1–2) und Schweineinsulin (RAST-Klasse 1–2) nachweisen, nicht jedoch gegen Protamin oder gegen andere Fischproteine (unter anderem Lachs, Forelle, Dorsch, Thunfisch). Die Bestimmung von spezifischen IgG-Antikörpern gegen die verschiedenen Insuline und gegen Protamin verlief negativ.

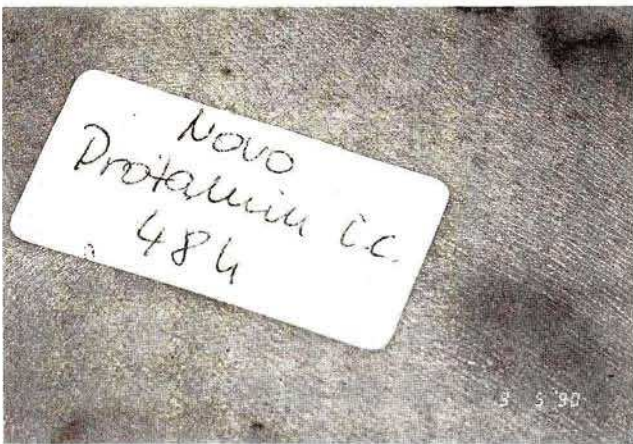


Abb. 1 Protaminallergie vom Spättyp: Reaktion im Protamin-Intrakutan-Test nach 48 h.

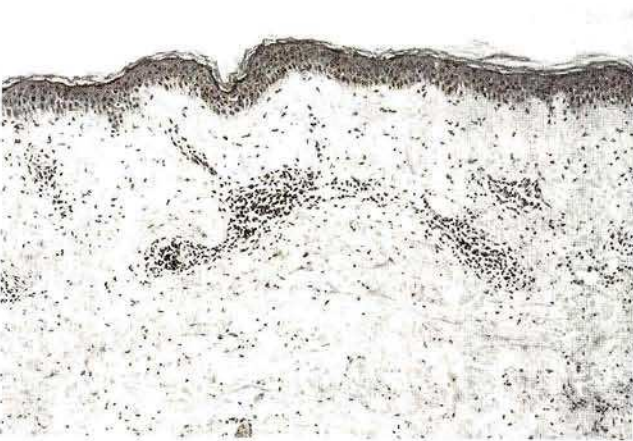


Abb. 2 Intrakutan-Test mit Protamin nach 24 h. Histologischer Befund der Biopsie aus dem Testareal. Hämatoxylin-Eosin, 40:1.

Histologie. Die histologische Untersuchung von Hautbiopsien aus Protamin-Intrakutan-Testarealen, entnommen 24, 48 und 96 Stunden nach dem Test (Abbildungen 2–4), zeigte unter einer unauffälligen Epidermis bis zur Subcutis-Grenzzone reichende, perivaskulär angeordnete Infiltrate aus Lymphozyten und Histiozyten mit rundlich-bogiger Begrenzung. Es bestanden keine wesentlichen Gefäßwandalterationen, keine Leukozytenstase und keine Leukozytenkaryorrhexis.

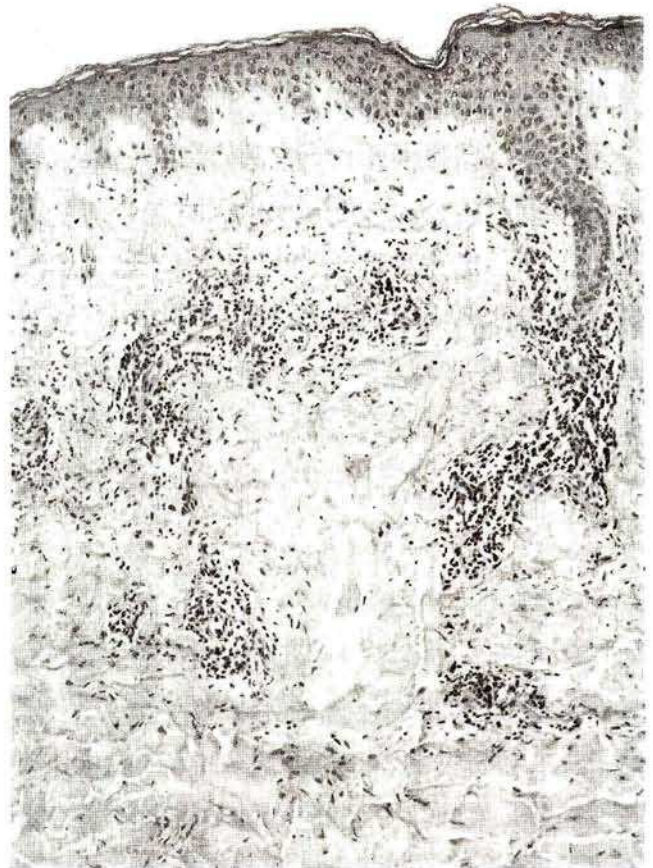


Abb. 3 Intrakutan-Test mit Protamin nach 48 h. Histologischer Befund der Biopsie aus dem Testareal. Hämatoxylin-Eosin, 40:1.

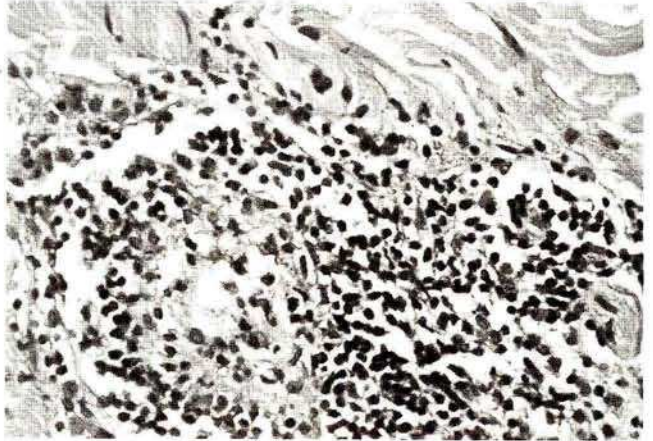


Abb. 4 Intrakutan-Test mit Protamin nach 96 h. Histologischer Befund der Biopsie aus dem Testareal: »lymphozytare« Vaskulitis. Hämatoxylin-Eosin, 100:1.

In den späteren Biopsien wurden scharf begrenzte, manschettenartige perivaskuläre lymphohistiozytäre Infiltrate mit zeitlich zunehmender Einwanderung von neutrophilen und eosinophilen Granulozyten nachgewiesen. Die Befunde sind gut vereinbar mit einer allergischen Reaktion vom Spättyp.

Verlauf. Unter Fortsetzung der Behandlung mit Humaninsulin (Insulin Ultratard® HM) waren nach etwa 6 Wochen keine allergischen Reaktionen nach der Insulingabe mehr nachweisbar.

Unsicherheiten in der Blutzuckereinstellung ergaben sich während der gesamten Beobachtungszeit nicht. Bei einer Diabetes-Diät mit 12 Broteinheiten reichten Insulinmengen von 10 bis maximal 16 I.E. Depot-Insulin aus, um Blutzuckerwerte über 140 mg/dl zu vermeiden. Symptome einer Hypoglykämie traten nicht auf.

Diskussion

Protamine sind eine heterogene Gruppe stark basischer Polypeptide mit einer relativen Molekülmasse von 1000–5000, deren Basencharakter auf dem hohen Gehalt der basischen Aminosäure Arginin beruht. Die Protamine sind in Samenzellen mit der DNS fest zu Nucleoproteinen verbunden und bilden somit das Chromatin der Spermien. Zu medizinischen Zwecken verwendetes Protamin wird zur Zeit aus den Gonaden der männlichen Lachse gewonnen. Das hochgereinigte Protamin ist eine homogene Fraktion von Polypeptidketten aus 30 Aminosäuren mit einem Argininanteil von 67% und einer relativen Molekülmasse von 4500 (6).

Klinisch wird Protamin als Depotträger für Verzögerungsinsuline und als Heparinantagonist bei Herzkatheteruntersuchungen, herzchirurgischen Eingriffen, der Hämodialyse und bei der Plasmapherese eingesetzt. Entsprechend der steigenden Gesamtzahl dieser Behandlungen oder Untersuchungen wurden in den letzten Jahren vermehrt Nebenwirkungen beschrieben, insbesondere nach intravenöser Applikation. Sie umfassen den reversiblen Blutdruckabfall nach schneller intravenöser Applikation, anaphylaktische Reaktionen mit generalisierter Urtikaria, Bronchospasmus, Ödemen und Kreislaufdepressionen sowie anaphylaktoide Reaktionen mit zum Teil massiver Ödembildung und ausgeprägter pulmonaler Vasokonstriktion (1, 7, 17, 21). Nebenwirkungen bei subkutaner Gabe in Protamin-Insulin-Zubereitungen sind selten. Kern und Langner (11) berichteten über 104 Patienten mit Hautreaktionen auf ein Protamin-Zink-Insulin; dabei hatte jedoch Protamin allein in keinem Fall Hautreaktionen ausgelöst. Des weiteren gibt es eine Reihe von Einzelfallbeschreibungen über lokale und systemische Typ-I-Reaktionen auf protaminhaltiges Insulin oder Protamin allein. Über Typ-IV-Reaktionen wurde unseres Wissens bislang noch nicht berichtet. An der Universitätsklinik in Gießen wurden in den Jahren 1980–1987 bei insgesamt 48 Patienten Allergien auf Insulin oder Begleitsubstanzen festgestellt, aber nur bei drei Patienten konnte die allergische Reaktion auf

Protamin zurückgeführt werden. In allen drei Fällen zeigte sich eine allergische Typ-I-Reaktion (19). Im Zusammenhang mit schweren anaphylaktischen Reaktionen nach intravenöser Protamingabe zur Heparin-Antagonisierung wird in jüngster Zeit vermehrt auf die Bedeutung einer vorherigen Sensibilisierung der Patienten durch protaminhaltiges Insulin hingewiesen (12, 21). Da das im Handel befindliche Protamin aus Fischgonaden isoliert wird, sind auch Assoziationen einer Fischeiweiß-Allergie mit einer Protaminsensibilisierung beschrieben worden (Zitat nach 6). Die Vermittlung von Nebenwirkungen über spezifische Antikörper dürfte jedoch nur ein Teil des Spektrums der Protaminnebenwirkungen sein. Protamin führt an der Mastzelle zur direkten Histaminfreisetzung, es kann die Komplementkaskade aktivieren und induziert die Freisetzung von verschiedenen Mediatorsubstanzen wie Thromboxan A₂ (6).

Bei unserer Patientin führte die Behandlung mit protaminhaltigem Insulin zu einer knötigen lokalen allergischen Spätreaktion im Sinne einer Typ-IV-Allergie nach Coombs und Gell. Unsicherheiten in der Diabeteseinstellung, wie sie bei Spättyp-Allergien gegen Insulin bekannt sind, ergaben sich nicht. Das mag zum einen daran liegen, daß die Patientin nur geringe Insulindosen benötigte, zum anderen wurde bereits kurz nach dem erstmaligen Auftreten von Lokalreaktionen eine entsprechende Diagnostik durchgeführt und auf protaminfreies Insulin umgestellt. Eine weitere Besonderheit ist die zusätzliche Typ-I-Sensibilisierung gegen Humaninsulin mit Kreuzreaktionen zu Rinder- und Schweineinsulin (8). Die primäre Sensibilisierung erfolgte mit großer Wahrscheinlichkeit gegen Humaninsulin, da vor dem Auftreten der allergischen Reaktionen keine Schweine- oder Rinderinsuline gegeben worden waren.

Inwieweit Protamin eine Rolle beim Erwerb einer Insulinallergie bei entsprechender Prädisposition (weibliche Patienten, Assoziation mit HLA B7) spielt, ist nicht geklärt (4, 12). Bei hochgradigen Typ-I-Allergien gegen Insulin kann es in sehr seltenen Fällen zu schweren anaphylaktischen Reaktionen kommen. In diesen Fällen kann eine Hyposensibilisierungsbehandlung, analog dem Vorgehen bei Wespen- und Bienengiftallergien, versucht werden. Eine begleitende Gabe von Antihistaminika und Glucocorticoiden ist in manchen Fällen hilfreich, bei höheren Glucocorticoid-Dosen ist jedoch wiederum eine Anpassung der Insulinmenge notwendig (10, 19, 22).

Bei unserer Patientin ging die Fortführung der Insulintherapie ebenfalls mit einer Hyposensibilisierung einher: Nach etwa 6 Wochen waren keine allergischen Reaktionen nach der Insulingabe mehr nachweisbar. Insulinbehandlungspausen oder sprunghafte Dosiserhöhungen wurden vermieden,

da sie zu einer potentiellen Gefährdung, zum Beispiel durch Rebound-Phänomene, führen können. Eine Verminderung oder Schwankung der Insulinwirkung wurde bislang bei der Patientin nicht festgestellt.

Wir danken den Firmen Hoechst und Novo für die Bereitstellung der Testlösungen.

Literatur

- 1 Doolan, L., I. McKenzie, J. Krafchek, B. Parsons, B. Buxton: Protamine sulfate hypersensitivity. *Anaesth. intens. Care* (Edgecl.) *Care* 9 (1981), 147–149.
- 2 Feinglos, M. N., B. V. Jegasothy: »Insulin« allergy due to zinc. *Lancet* 1979/I, 122.
- 3 Goerz, G., T. Ruzicka, N. Hofmann, H. Drost, D. Grünekle: Granulomatöse allergische Reaktion vom verzögerten Typ auf Surfen. *Hautarzt* 32 (1981), 187–190.
- 4 Grünekle, D., J. Bertrams, I. Cicmir: Frequency of HLA-antigens in insulin dependent diabetics with »insulin-allergy«. *Diabetologia* 12 (1976), 394.
- 5 Grünekle, D.: Die Insulinallergie. *Intern. Welt* 12 (1980), 442–450.
- 6 Horrow, J. C.: Protamine. A review of its toxicity. *Anesth. and Analg.* 64 (1985), 348–361.
- 7 Horrow, J. C.: Adverse reactions to protamine. *Int. Anesthesiol. Clin.* 23 (1985), 133–144.
- 8 Kalveram, K. H., C. J. M. Kalveram, G. Forck, H. Kästner: Insulin allergy: Determination of cross-reacting antibodies in bovine, porcine and human insulin by RAST inhibition. *Arch. dermatol. Res.* 272 (1985), 407.
- 9 Kaplan, A. P.: *Allergy* (Churchill Livingstone: New York 1985), 492–495.
- 10 Kahn, C. R., A. S. Rosenthal: Immunologic reactions to insulin. Insulin allergy, insulin resistance and the autoimmune insulin syndrome. *Diabet. Care* 2 (1979), 283–295.
- 11 Kern, R. A., P. H. Langner: Protamine and allergy. *J. Amer. med. Ass.* 113 (1939), 198–200.
- 12 Levy, J. H., J. R. Zaidan, B. Faraj: Prospective evaluation of risk of protamine reactions in patients with NPH insulin-dependent diabetes. *Anesth. and Analg.* 65 (1986), 739–742.
- 13 Levy, J. H., I. M. Schwieger, J. R. Zaidan, B. Faraj, W. S. Weintraub: Evaluation of patients at risk for protamine reactions. *J. thorac. cardiovasc. Surg.* 98 (1989), 200–204.
- 14 Oswald-Mammosser, M., A. Dietemann-Molard, T. Oswald, M. C. Kopferschmitt-Kubler, G. Pauli: Allergie à la protamine. A propos de trois cas. *Rev. franç. Allerg.* 28 (1988), 173–175.
- 15 Plantin, P., B. Sassolas, M. H. Guillet, D. Tater, G. Guillet: Accidents cutanés allergiques aux insulines. Aspects actuels à propos de 2 cas. *Ann. Derm. Venereol.* 115 (1988), 813–817.
- 16 Ring, J.: Allergische und pseudoallergische Reaktionen durch Stabilisatoren und Zusatzstoffe in Proteinlösungen. *Allergologie* 5 (1982), 216–220.
- 17 Sharath, M. D., W. J. Metzger, H. B. Richerson et al.: Protamine-induced fatal anaphylaxis. *J. thorac. cardiovasc. Surg.* 90 (1985), 86–90.
- 18 Velcovsky, H.-G., K. Federlin: Allergien Insulin-behandelter Diabetiker. *Schwerpt Med.* 7 (1984), 32–41.
- 19 Velcovsky, H.-G., K. Federlin: Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber Insulin, auch Humaninsulin, bei Diabetikern. *Allergologie* 10 (1987), 287–296.
- 20 Wehrmann, W., B. Greulich: Lokale Typ-III-Unverträglichkeitsreaktion auf Surfen. *Akt. Derm.* 12 (1986), 194–196.
- 21 Weiss, M. E., D. Nyhan, Z. Peng, J. C. Horrow, E. Lowenstein, C. Hirshman, N. F. Adkinson: Association of protamine IgE and IgG antibodies with life-threatening reactions to intravenous protamine. *New Engl. J. Med.* 320 (1989), 886–892.
- 22 Wintermantel, C., N. Fischer, P. H. Müller, H.-G. Velcovsky, G. Lischka, M. Eggstein: Anaphylaktische Reaktion auf Humaninsulin. *Dtsch. med. Wschr.* 113 (1988), 1142–1145.

Dr. A. Köllner, Dr. H. Senff, Dr. L. Engelmann

Klinik für Dermatologie und Allergologie
St.-Barbara-Hospital
Barbarastr. 67
W-4100 Duisburg 11

Privatdozent Dr. K. J. Kalveram

Poliklinik für Allergologie und Gewerbedermatologie der
Universität
Von-Esmarch-Str. 56
W-4400 Münster

Prof. Dr. H.-G. Velcovsky

Klinik Seltersberg
Paul-Meimberg-Str. 5
W-6300 Gießen

Prof. Dr. E. Haneke

Hautklinik der Städtischen Kliniken
Arrenberger Str. 20–56
W-5600 Wuppertal 1