

Clinical Letter

Diagnostik und Therapie einer IgE-vermittelten Insulinallergie: zwei Fallberichte

Diagnosis and treatment of IgE-mediated insulin hypersensitivity: two case reports

DOI: 10.1111/ddg.13832

English online version on Wiley Online Library

Sehr geehrte Herausgeber,

in der Diabetes-Therapie war die Einführung der Insulinbehandlung in den 1920er Jahren ein großer Durchbruch. Damals wurden Insuline durch Extraktion aus Bauchspeicheldrüsen von Rind und Schwein gewonnen. Die heterologen Proteinstrukturen verursachten im Vergleich zu humanem Insulin oft Lokalreaktionen an den Injektionsstellen. Regelmäßig traten auch allergische Systemreaktionen auf. Durch Zusatzstoffe wie Protamin und Zink konnten die Resorption und die Wirkungsdauer therapeutisch günstig verlängert werden (Verzögerungsinsuline). Ende der 1970er Jahre gelang es erstmalig, über gentechnisch modifizierte Plasmide in *Escherichia coli* rekombinant Insulin mit humaner Aminosäuresequenz herzustellen. Das Auftreten allergischer Reaktionen konnte so in den letzten Dekaden von 5 % auf < 1 % gesenkt werden [1, 2], so dass die IgE-vermittelte Insulinallergie aktuell eine Rarität in der allergologischen Praxis darstellt.

Fall 1

Ein 79-jähriger Patient mit bekannter Herzinsuffizienz, Mitralklappeninsuffizienz, Vorhofflimmern, koronarer Herzkrank-

heit, arterieller Hypertonie, Niereninsuffizienz, Prostatakarzinom sowie einem seit drei Jahren bekannten insulinpflichtigen Diabetes mellitus Typ II wurde uns zur Abklärung einer chronischen Urtikaria überwiesen. Er berichtete über seit mehreren Monaten bestehenden Pruritus sowie zwei Episoden einer generalisierten Urtikaria, die sich auch an den Injektionsstellen von Insulin-Isophan (Protaphane®) manifestierte. Insulin glulisin (Apidra®) wurde anamnestisch nur an bestimmten Arealen der Bauchhaut toleriert, eine Umstellung auf Insulin glargin (Lantus®), 40 IE einmal täglich abends führte zu Kontakturtikaria an den Einstichstellen. Eine Pricktestung unter Berücksichtigung aller in Deutschland verfügbaren Insuline zeigte Reaktionen auf nahezu alle getesteten kurz-/intermediär- beziehungsweise langwirksamen Insuline (Tabelle 1).

Serologisch konnten spezifische IgE-Antikörper gegen Humaninsulin, Rinderinsulin und Schweineinsulin nachgewiesen werden, nicht jedoch gegen den Zusatzstoff Protamin (Tabelle 2). Zur weiteren Beurteilung einer möglichen Verträglichkeit von Insulin glargin, auf das der Patient in der Pricktestung keine Reaktion gezeigt hatte, wurde ein Basophilaktivierungstest mit Insulin glargin, Humaninsulin und Insulin-Isophan durchgeführt. Dabei zeigte sich auf zellulärer Ebene eine Sensibilisierung gegenüber den drei getesteten Insulinen, also auch auf Insulin glargin. In der Zusammenschau diagnostizierten wir eine IgE-vermittelte Soforttypallergie gegenüber Insulin.

Die Therapie mit Insulin glargin wurde unter dem Eindruck einer relativen Verträglichkeit beibehalten und auf viermal tägliche Injektionszeitpunkte mit blutzuckerabhängiger Dosierung angepasst. Unter dieser Therapie wurden Nüchternblutzuckerwerte von < 140 mg/dl erreicht, die in Anbetracht des Alters akzeptiert werden konnten. Ein Anaphylaxie-Notfallset bestehend aus Dimetinden-Tropfen, Betamethason-Tropfen sowie einem Adrenalin-Autoinjektor wurde rezeptiert, kam jedoch nicht zur Anwendung. Als allergologische Begleitmedikation wurden 10 mg Cetirizin

Tabelle 1 Übersicht über die individuellen Ergebnisse der Pricktestung der zwei vorgestellten Patienten. Die Testung erfolgte mit in Deutschland zu therapeutischen Zwecken zugelassenen Insulinen und wurde als positiv befunden, wenn die Quaddel ≥ 3 mm war.

		Patient 1	Patient 2
Normalinsulin	Humaninsulin, Metacresol (Actrapid®)	+	+
Kurz wirksame Insulinanaloga	Insulin glulisin (Apidra®)	+	n.t.
	Insulin lispro (Humalog®)	+	+
	Insulin aspart (NovoRapid®)	+	+
Intermediär-/NPH-Insuline	Insulin-Isophan/NPH, Protamin (Insuman Basal®)	+	+
	Insulin-Isophan/NPH, Protamin (Protaphane®)	+	+
Lang wirkende Insulinanaloga	Insulin glargin (Lantus®/Toujeo®)	Ø	+
	Insulin detemir (Levemir®)	+	+

Abk.: n.t., nicht getestet; Ø, negatives Testergebnis; +, positives Testergebnis.

Tabelle 2 Messung des Gesamt-IgE und spezifischer IgE-Antikörper gegen Insuline/Insulinbestandteile mittels ImmunoCAP.

	Patient 1		Patient 2	
	IgE [kU/l]	CAP-Klasse	IgE [kU/l]	CAP-Klasse
Gesamt-IgE	53,6		265	
Humaninsulin	1,78	2	12,7	3
Insulin (Rind)	1,37	2	16,0	3
Insulin (Schwein)	2,05	2	21,1	4
Protamin	< 0,10	0	< 0,1	0

oral verabreicht. Unter dieser Therapie nahmen die Kontaktquaddeln ab, und es traten weder Urtikaria noch Systemreaktionen auf, so dass der Patient einen Monat nach Anpassung beschwerdefrei war.

Fall 2

Ein 70-jähriger Patient mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus Typ II, arterieller Hypertonie und Hypercholesterinämie beobachtete regelmäßig nach der Injektion von Humaninsulin (Insuman basal solostar®), Insulin glargin (Toujeo solostar®) und Insulin detemir (Levemir®) Erytheme und einen Pruritus im Bereich der Injektionsstellen ohne generalisierte Urtikaria oder systemische Reaktion. Die Begleitmedikation bestand aus Candesartan, Sitagliptin, Metformin und einem Statin.

In der Prick-Testung konnten auch hier Sensibilisierungen gegenüber gängigen Insulinen nachgewiesen werden (Tabelle 1). Wiederum wurden spezifische IgE-Antikörper gegen Humaninsulin und Insuline tierischer Herkunft nachgewiesen (Tabelle 2). Eine Expositionstestung beziehungsweise eine Toleranzinduktion unter stationären Bedingungen lehnte der Patient ab. Ein Anaphylaxie-Notfallset bestehend aus Dimetinden-Tropfen, Betamethason-Tropfen sowie einem Adrenalin-Autoinjektor wurde rezeptiert, des Weiteren wurde die Diabetestherapie umgestellt auf das Glucagon-like peptide 1(GLP-1)-Analogon Liraglutid (Victoza®).

Diskussion

Die Soforttypallergie auf Insulin stellt die behandelnden Ärzte vor eine diagnostische und therapeutische Herausforderung. Für die allergene Potenz von Insulin ist möglicherweise das terminale Ende der β -Kette verantwortlich, in der sich die jeweiligen Insulinaloga unterscheiden und die zu unterschiedlicher Absorption führt [1, 2]. Spättypallergien gegenüber Insulinpräparaten sind in der Literatur ebenfalls beschrieben. Meist sind hierfür jedoch Zusatzstoffe wie Phenol, Kresol, Protaminsulfat und Zink ursächlich

und Lokalreaktionen an den Injektionsstellen das typische Erscheinungsbild [3].

Soforttypallergien sind durch generalisierte Systemreaktionen gekennzeichnet, die zeitlich im Verlauf der Therapie an Intensität zunehmen können. Bei der Anaphylaxie können Symptome wie Urtikaria, Angioödem, Atemnot, Blutdruckabfall und Schock bis hin zum Herz-Kreislaufstillstand auftreten [4]. Durch den Nachweis spezifischer IgE-Antikörper gegen Insuline bzw. Protamin ist die Diagnostik vereinfacht, jedoch sollte diese stets durch eine gezielte Diagnostik, beispielsweise durch eine Pricktestung mit sämtlichen aktuell zugelassenen Insulinen (Tabelle 1), komplettiert werden. Nur so können Rückschlüsse darauf gezogen werden, ob das allergologisch relevante Epitop die Insulingrundstruktur, ein spezifisches Kettenende oder möglicherweise ein Zusatzstoff wie Metakresol oder Protamin ist. Idealerweise lässt sich so bereits ein Insulinpräparat ermitteln, das voraussichtlich toleriert wird. Eine aktuelle Übersichtsarbeit empfiehlt ergänzende Pricktestungen mit Protamin, Kresol oder Latex beziehungsweise Intrakutantestungen mit 10–100fach verdünntem Protamin und Kresol [4]. Die genannten Allergene sind in Deutschland als Einzelsubstanzen in erforderlicher Reinheit sehr aufwendig zu beschaffen, sodass dieser diagnostische Ansatz in der klinischen Routine nicht realisierbar erscheint.

Bei unserem ersten Patienten zeigte sich in der Prick-Testung mit Insulin glargin (Lantus®) keine Reaktion, weshalb er – gewissermaßen als Sofortmaßnahme – auf eine Monotherapie mit Lantus® gesetzt wurde. Wie sich später nach durchgeführtem Basophilenaktivierungstest zeigte, schloss die Insulinallergie Insulin glargin mit ein. Negative Prick-Testungen mit Insulin glargin wurden auch bei anderen Insulin-allergischen Patienten beobachtet und sind entweder durch den geringeren Anteil von freiem Insulin durch die Komplexbildung von Insulin glargin oder aber durch ein vermindertes allergenes Potenzial bedingt [5].

Eine Pan-Insulin-Allergie stellt eine große therapeutische Herausforderung dar, da eine suffiziente Diabetestherapie fortgeführt werden muss. Der in der Literatur am häufigsten

beschriebene Therapieansatz, speziell für Typ-I-Diabetiker, ist eine Toleranzinduktion. Das Konzept der Toleranzinduktion ist, das Immunsystem durch repetitive Allergenexposition in einen nicht-reaktionsfähigen Zustand zu überführen und durch die fortgesetzte Gabe darin zu halten und so anaphylaktische Reaktionen zu verhindern [6]. Meist wurde hierfür Insulin glargin oder Insulin aspart eingesetzt, das jeweils nach einem Aufdosierungsschema entweder als kontinuierliche subkutane Infusion, als intrakutane Injektion oder als intravenöse Injektion verabreicht wurde [1, 5, 7, 8]. Insulin glargin bildet nach subkutaner Applikation Präzipitate, die sich wiederum langsam und konstant auflösen. So kann das Antigen präsentiert werden, vergleichbar mit einer kontinuierlichen subkutanen Infusion [8]. Des Weiteren wird vermutet, dass die spezifische Aminosäuresequenz von Insulin glargin die Immunreaktion inhibieren könnte [8]. An unserem Fallbericht des ersten Patienten wird deutlich, dass bereits die Umstellung der Applikation von Insulin glargin auf viermal täglich ein pragmatisches Therapiekonzept darstellen kann.

Für allergische Typ-II-Diabetiker, die sich eine Toleranzinduktion nicht vorstellen können, gibt es heutzutage gegebenenfalls wie bei unserem zweiten Patienten einen insulinfreien Therapieansatz. Hier stellten die betreuenden Diabetologen eine suffiziente Diabetestherapie durch Verordnung von Liraglutid sicher. Dieses Medikament wirkt als GLP-1-Analogon über den Inkretin-Effekt (oral aufgenommene Glukose führt zu stärkerer Insulinsekretion als intravenös applizierte) und verstärkt so die glukoseabhängige Freisetzung von Insulin aus den β -Zellen des Pankreas. Gleichzeitig begünstigt es eine Gewichtsabnahme und senkt damit das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen [9].

Fazit

Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus und nachgewiesener Insulinallergie stellen therapeutisch eine besondere Herausforderung dar, da ein kontinuierlicher Insulinbedarf besteht. Eine Toleranzinduktion durch Monotherapie mit Insulin glargin ist eine sinnvolle Therapiemöglichkeit zur Behandlung einer IgE-vermittelten Typ-I-Sensibilisierung gegen Insulin. Eine Therapiealternative könnte in Ausnahmefällen die Therapie mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten sein.

Interessenkonflikt

Keiner.

**Katharina I. Belge^{1,2}, Jörg Fischer²,
Gwendolyn Glatthaar², Katharina Pietschke²,
Amir S. Yazdi^{2,3}**

(1) Praxis Reinacherhof, Reinach (BL), Schweiz

(2) Universitäts-Hautklinik, Eberhard-Karls-Universität
Tübingen, Tübingen, Deutschland

(3) Klinik für Dermatologie und Allergologie, Uniklinik RWTH
Aachen, Aachen, Deutschland

Korrespondenzanschrift

Dr. med. Jörg Fischer
Universitäts-Hautklinik Tübingen

Liebermeisterstraße 25
72076 Tübingen

E-Mail: joerg.fischer@med.uni-tuebingen.de

Literatur

- 1 Ghazavi MK, Johnston GA. Insulin allergy. *Clin Dermatol* 2011; 29(3): 300–5.
- 2 Scherthner G. Immunogenicity and allergenic potential of animal and human insulins. *Diabetes Care* 1993; 16(Suppl 3): 155–65.
- 3 Brandt O, Bircher AJ. Delayed-type hypersensitivity to oral and parenteral drugs. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017; 15(11): 1111–32.
- 4 Bavbek S, Lee MJ. Subcutaneous injectable drugs hypersensitivity and desensitization: insulin and monoclonal antibodies. *Immunol Allergy Clin North Am* 37(4): 761–71.
- 5 Rojas J, Villalobos M, Martínez MS et al. Successful management of insulin allergy and autoimmune polyendocrine syndrome type 4 with desensitization therapy and glucocorticoid treatment: a case report and review of the literature. *Case Reports Immunol* 2014; 2014: 394754.
- 6 Hasselmann C, Pecquet C, Bismuth E et al. Continuous subcutaneous insulin infusion allows tolerance induction and diabetes treatment in a type 1 diabetic child with insulin allergy. *Diabetes Metab* 2013; 39(2):174–7.
- 7 Asai M, Yoshida M, Miura Y. Immunologic tolerance to intravenously injected insulin. *N Engl J Med* 2006; 354(3): 307–9.
- 8 Hara M, Izumida Y, Sato N et al. Successful desensitization by glargine administration in a patient with insulin allergy: a case report. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 84(3): e48–9.
- 9 Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18(3): 203–16.