

Clinical Letter

Nicht IgE-vermittelte Hypersensitivität auf Macrolog 6000

Non-IgE-dependent hypersensitivity to macrolog 6000

DOI: 10.1111/ddg.13479

English online version on Wiley Online Library

Sehr geehrte Herausgeber,

Macrolog (Polyethylenglykol, PEG) wird als Medikament und Wirkstoffträger in der Pharmazie sowie in der kosmetischen Industrie häufig eingesetzt. Anaphylaktoide und anaphylaktische Reaktionen auf Macrolog sind selten und wurden bisher nur vereinzelt veröffentlicht. Wir möchten über folgenden Fall berichten: Bei einer 42-jährigen Patientin kam es nach der Einnahme von Wick Medinait® Erkältungssaft nach wenigen Minuten zu einer Anaphylaxie Grad III mit Tachykardie, Dyspnoe, ungewolltem Harnabgang und Bewusstlosigkeit. Zu einer weiteren zweitgradigen anaphylaktischen Reaktion mit Urtikaria, Tachykardie und Dyspnoe kam es unabhängig davon nach der Einnahme von GeloRevoice® Lutschtabletten. Im weiteren Verlauf beschrieb die Patientin das Auftreten von Kontakturtikaria nach Anwendung des Rasiergels Hawaii Feeling® und der Erkältungssalbe Eucabal S® Balsam. Die Patientin hatte keine kardiovaskulären Vorerkrankungen [1]. Anamnestisch wurde eine Rhinokonjunktivitis allergica im Sommer bei bekannter Sensibilisierung auf Roggenpollen angegeben.

Die Prick-zu-Prick-Testungen mit den angeschuldigten Produkten waren positiv. Zur weiterführenden Diagnostik wurden die Einzelinhaltsstoffe beim Hersteller angefordert und geliefert. Hierbei zeigte sich eine positive Reaktion auf 5%iges Macrolog 6000 in der Verdünnung 1 : 10 (10 mm/30 mm) und 1 : 100 (8 mm/30 mm) (Abbildung 1a, b). Die in Klammern gesetzten Zahlenwerte geben den maximalen Durchmesser der Quaddel und des Erythems an. Das Rasiergel Hawaii Feeling® führte im Reibtest nach zehn Minuten zu einer Kontakturtikaria im Testfeld (Abbildung 1c). Die Aussagekraft der Prick-Testung wurde durch eine Urtikaria factitia (Prick-Testreaktion NaCl 3 mm/7 mm) eingeschränkt. Diese war der Patientin nicht bekannt und hatte keine klinische Relevanz im Alltag. Um eine unspezifische, irritative Hautreaktion auf Macrolog 6000 auszuschließen, erfolgte die Pricktestung ebenso bei einer Kontrollperson (Klinikmitarbeiter). Hier zeigte sich eine negative Reaktion auf 5%iges Macrolog 6000 1 : 10 und 1 : 100 verdünnt.

Der Basophilenaktivierungstest in den Verdünnungsstufen 2,5 %, 0,25 %, 0,025 % und 0,0025 % mit Macrolog 6000 blieb negativ. Die Positivkontrollen FcR (Anti-IgE 85,2 % CD63-positiver basophiler Granulozyten, Referenzwert > 10 %) und fMLP (49,3 % CD63-positiver basophiler Granulozyten, Referenzwert > 10 %) erbrachten eine normale Stimulierbarkeit. Somit stellte sich ein valides Testergebnis dar.

Das Gesamt-IgE lag bei 270 kU/l, die Mastzelltryptase bei 6,1 µg/l. Zur Verifizierung der vermuteten Macrologunverträglichkeit wurde stationär eine orale, doppelblinde, placebokontrollierte Provokationstestung mit Macrolog 6000 durchgeführt. Bei einer kumulativen Gesamtdosis von 0,3 g (Einzeldosen 0,1 g und 0,2 g im Abstand von 1 h) wurde die Provokation aufgrund der Entwicklung einer generalisierten Urtikaria (Abbildung 2) abgebrochen. Nach



Abbildung 1 Prick-zu-Prick-Test mit Macrolog 6000 5 % 1 : 10 (a) und 1 : 100 (b) sowie Kontakturtikaria durch Rasiergel Hawaii Feeling® im Reibtest (c).



Abbildung 2 Generalisierte Urtikaria nach 0,3 g Macroglol 6000 bei oraler Provokationstestung.

intravenöser Gabe von 4 mg Dimetindenmaleat und kumulativ 500 mg Prednisolon waren die Symptome vollständig rückläufig. In Zusammenschau der Anamnese, der klinischen Symptomatik, der Diagnostik und der positiven oralen Provokationstestung mit Macroglol 6000 diagnostizierten wir bei unserer Patientin eine durch Macroglol 6000 ausgelöste, nicht IgE-vermittelte Hypersensitivitätsreaktion.

Die Patientin erhielt einen Allergiepass und ein Notfallset [2]. Dieses bestand aus einem Adrenalin-Autoinjektor (Fastjekt® 300 µg), einem macroglolfreien Antihistaminikum (Lorano® 10 mg) und einem Glukokortikosteroid (Prednisolon GALEN® 50 mg). Ebenfalls wurde sie über das Vorkommen von Macroglol in Medikamenten, Kosmetika und Industrieprodukten aufgeklärt.

Macroglol ist ein lineares, langkettiges, wasserlösliches, nicht toxisches Polymer aus Ethylenoxid-Gruppen mit einem Molekulargewicht von 200 bis 35 000 g/mol [3]. Für höhermolekulare Verbindungen wird die Bezeichnung Polyethylenoxid verwendet. In Abhängigkeit von der Kettenlänge liegt es als flüssige, pastenartige oder feste Substanz vor. Es wird in der Medizin als Laxans und Abführmittel vor einer Koloskopie (Macroglol 3350), als Bindemittel und Hilfsstoff in Medikamenten und als wasserlösliche Salbengrundlage „Macroglolsalbe DAC“ eingesetzt. Darüber hinaus ist es in zahlreichen Kosmetikprodukten enthalten. Industriell finden Macroglole Anwendungen als Lösungsmittel, Schmiermittel und Weichmacher [4, 5].

Auch in handelsüblichen Antihistaminika und Steroiden ist Macroglol enthalten [6, 7]. Dies stellt für Patienten mit anaphylaktischen oder anaphylaktoiden Reaktionen auf Macroglol ein enormes Risiko bei vermeintlich antiallergischer Therapie dar.

Sowohl kurz- als auch langkettiges Macroglol scheint bei der Entstehung von Hypersensitivitätsreaktionen und anaphylaktoiden Reaktionen eine Rolle zu spielen. Bereits geringere Mengen können zu schweren Reaktionen führen [4]. Neben einer Komplementfaktor-C3b-abhängigen Komplementaktivierung [6, 8] wird auch die Induktion einer spezifischen IgE-vermittelten Immunantwort diskutiert. Der

Nachweis von spezifischem IgE gegen Macroglol konnte bisher nicht geführt werden [4, 8].

In einer 2016 veröffentlichten Übersichtsarbeit von Wenande und Garvey wurde von 74 Soforttyp-Reaktionen durch Polyethylen glykol aus 37 publizierten Fallberichten seit dem Jahr 1977 berichtet [4]. Die Altersspanne der Patienten lag zwischen 24 und 86 Jahren. Anaphylaktische bzw. anaphylaktoide Systemreaktionen erfolgten nach oraler Einnahme sowie nach intraartikulären, intramuskulären oder intravenösen Injektionen. Neben palmoplantarem Juckreiz, generalisierter Urtikaria und Angioödem traten Kreislaufreaktionen bis hin zu dritt- und viertgradigen Reaktionen mit Larynxödem, Bewusstlosigkeit und anaphylaktischen Schock auf. Schwere Reaktionen wurden in ca. 20 % der Fälle berichtet. Topische Applikationen an Haut und Schleimhäuten führten zum Auftreten einer alleinigen Kontakturtikaria. In vielen Fällen konnte eine positive Prick- oder Intrakutantestreaktion nachgewiesen werden. Der Basophilenaktivierungstest zeigte in zwei Fällen ein positives Ergebnis [9, 10]. Histaminfreisetzungstests waren negativ. Spezifisches IgE gegen Ethylenoxid konnte in keinem der genannten Fälle nachgewiesen werden.

Im europäischen Anaphylaxie-Register mit aktuell 8541 registrierten Fällen wurden bisher drei durch Macroglol ausgelöste Hypersensitivitätsreaktionen gemeldet [11].

Insgesamt ergibt sich für den klinischen Alltag folgendes Fazit: Bei ungeklärten anaphylaktischen Reaktionen auf chemisch nicht verwandte Medikamente sollte an eine Unverträglichkeit von Hilfsstoffen gedacht werden und eine weiterführende Diagnostik erfolgen.

Interessenkonflikt

Keiner.

Katja Berndt, Marvin Kuske, Stefan Beissert, Petra Spornraft-Ragaller, Andrea Bauer

Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden

Korrespondenzanschrift

Katja Berndt
 Klinik und Poliklinik für Dermatologie
 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
 Technische Universität Dresden
 Fetscherstraße 74
 01307 Dresden
 E-Mail: katja.berndt@uniklinikum-dresden.de

Literatur

- 1 Worm M, Babina M, Hompes S. Causes and risk factors for anaphylaxis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11 (1): 44–50.
- 2 Werner-Busse A, Zuberbier T, Worm M. The allergic emergency – management of severe allergic reactions. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014; 12 (5): 379–87.
- 3 Henning T. Polyethylene glycols (PEGs) and the pharmaceutical industry. *PharmaChem* 2002; 1: 57–9.
- 4 Wenande E, Garvey LH. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. *Clin Exp Allergy* 2016; 46: 907–22.
- 5 Schiffter-Weinle H. PEG – das Multitalent, Polyethylenglykol in der Rezeptur. *Deutsche Apotheker Zeitung* 2015; 26: 38.
- 6 Hyry H, Vuorio A, Varjonen E et al. Two cases of anaphylaxis to macrogol 6000 after ingestion of drug tablets. *Allergy* 2006; 61: 1021.
- 7 Bordere A, Stockman A, Boone B et al. A case of anaphylaxis caused by macrogol 3350 after injection of a corticosteroid. *Contact Dermatitis* 2012; 67: 376–8.
- 8 Knop K, Hoogenboom R, Fischer D et al. Poly (ethylene glycol) in drug delivery: pro and cons as well as potential alternatives. *Angew Chem Int Ed* 2010; 49: 6288–308.
- 9 Bommarito L, Mietta S, Nebiolo F et al. Macrogol hypersensitivity in multiple drug allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 107: 542–3.
- 10 Wenande E, Skov P, Mosbech H et al. Inhibition of polyethylene glycol-induced histamine release by monomeric ethylene an diethylene glycol: a case of probable polyethylene glycol allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1425–7.
- 11 Wylon K, Dölle S, Worm M. Polyethylene glycol as a cause of anaphylaxis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016; 12: 67.