

M. Fischer  
E. Fiedler  
W. C. Marsch  
J. Wohlrab

## Hypersensitivitätsreaktion auf Insulin

### *Insulin Hypersensitivity*

#### Zusammenfassung

**Einleitung:** Unerwünschte Arzneimittelreaktionen auf Insuline können bei Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus ein diagnostisches und therapeutisches Dilemma sein.

**Kasuistik:** 63-jähriger Patient mit langjährigem Diabetes mellitus Typ II. Seit sechs Monaten war die Zuckerkrankheit insulinpflichtig. An den Einstichstellen des Insulins entwickelten sich nach wenigen Stunden jeweils urtikarielle Erytheme, die histologisch das Bild einer Hypersensitivitätsreaktion mit ausgeprägter Gewebeeosinophilie zeigten. Im Intrakutantest fanden sich positive Reaktionen auf Human- und Schweineinsulin sowie eine positive Spätreaktion auf Protaminsulfat. Laborchemisch ließen sich spezifische IgE-Antikörper für Human-, Rinder- und Schweineinsulin nachweisen (jeweils RAST-Klasse 2). Trotz der offensichtlichen Sensibilisierung erwiesen sich dennoch in der Expositionstestung verschiedene humane und porcine Verzögerungsinsuline als verträglich.

**Diskussion:** Unerwünschte Arzneimittelreaktionen auf Insulin bzw. Insulinbestandteile bei Diabetes mellitus sind selten. Hierbei sollten insbesondere Hilfsstoffe wie Protaminsulfat beachtet werden.

**Schlussfolgerung:** In unklaren Fällen lokaler Unverträglichkeitsreaktionen auf Insuline sollte eine Expositionstestung angestrebt werden, da trotz positiver Testergebnisse in der In-vivo- und In-vitro-Testung einzelne Insulinsorten bei Exposition vertragen werden können.

#### Abstract

Case report of a 63 year old man with diabetes eliciting urticarious erythemas at the injection sides of insulin. A punch biopsy showed local hypersensitivity. Skin tests revealed positive type I-reactions to porcine and human insulins. Additionally specific IgE-antibodies against these insulins were found (RAST 2). Furthermore a positive late-type-reaction to protamine was seen. Nevertheless several human and porcine insulins were well tolerated in exposition testing. Though allergic reactions to insulins are rare they could be difficult to manage in single cases. Exposition testings could be useful in unclarified cases of local reaction to insulins even if an allergic reaction is suggested in in-vitro-tests.

#### Institutsangaben

Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle/Saale (Direktor: Prof. Dr. W. C. Marsch)

#### Korrespondenzadresse

Dr. M. Fischer · Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg · Ernst-Kromayer-Straße 5/6 · 06097 Halle/Saale  
E-mail: matthias.fischer@medizin.uni-halle.de

#### Bibliografie

Akt Dermatol 2001; 27: 372–375 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0340-2541

## Einleitung

Die Volkskrankheit Diabetes mellitus weist in den westlichen Industrienationen eine steigende Prävalenz auf. In den USA litten 1999 6,9% der Bevölkerung unter einem Diabetes [16]. Für Deutschland liegen die Häufigkeiten zwischen 4,7% (Männer) und 5,6% (Frauen), wobei jeder vierte Patient einer Behandlung mit Insulin bedarf [24]. Zur Behandlung werden kurzwirkende Insuline, Verzögerungsinsuline mit Protamin oder Zinksalzen als Depotfaktoren und Mischinsuline beider Darreichungsformen eingesetzt [13]. Trotz der enormen Zahl insulinpflichtiger Diabetiker sind unerwünschte Arzneimittelreaktionen auf Insuline selten. Dennoch sind wiederholt allergische, teilweise sogar anaphylaktische Reaktionen auf Insulin und -zusatzstoffe (besonders Protamin) beschrieben worden [17,21]. Im Falle der Notwendigkeit einer Insulintherapie kann es bei diesen Patienten schwierig sein, ein verträgliches Therapieregime zu ermitteln. Diese Problematik soll nachfolgend am Beispiel einer Hypersensitivitätsreaktion auf verschiedene Insuline dargelegt werden.

## Kasuistik

### Anamnese

Bei einem 63-jährigen Patienten war seit sieben Jahren ein Diabetes mellitus Typ II bekannt, der mit Sulfonylharnstoff-Präparaten behandelt wurde. Wegen zunehmend schlechter Stoffwechsellage wurde sechs Monate zuvor die Therapie auf Insulin (Präparat: Protaphan HM NovoLet®) umgestellt. Nach drei Wochen Insulintherapie traten an den Injektionsstellen mit einer Verzögerung von zwei bis drei Stunden stark juckende, urtikarielle Erytheme auf. Diese zeigten eine spontane Rückbildung innerhalb von ein bis drei Tagen. Allgemeinsymptome wie eine generalisierte Urtikaria, bronchiale Obstruktion oder gar Kreislaufdepression traten nicht auf. Ein erneuter Therapieversuch mit Sulfonylharnstoffen führte zwar zu einem vollständigen Abheilen der urtikariellen Erytheme, musste jedoch wegen unbefriedigender Blutzuckertagesprofile wieder abgebrochen werden. Die daraufhin erneut eingeleitete Behandlung mit Insulinen war trotz der Verwendung anderer Präparate (Insulin S.N.C. Berlin-Chemie® bzw. Huminsulin Basal®) von der erneuten Entwicklung urtikarieller Läsionen an den Einstichstellen begleitet.

### Erst-/Aufnahmebefund

Es zeigten sich an den Injektionsstellen periumbilikal und den Oberschenkeln bis 7 cm große, scharf begrenzte, urtikarielle Erytheme (Abb. 1). Subjektiv bestand ein ausgeprägter Juckreiz. Ein urtikarieller Dermographismus war nicht nachweisbar.

### Befunde diagnostischer Untersuchungen

Histologisch zeigte sich das Bild einer Hypersensitivitätsreaktion mit massiver, bis in die Subkutis reichender Infiltration durch eosinophile Granulozyten mit ausgeprägter Degranulation unter Ausbildung von Kollagennekrosen (sog. „Flammenfiguren“) durch die Ablagerung basischer Proteine (Abb. 2).

Laborchemisch ließ sich eine beschleunigte BSR (20/50 mm n. W.) und ein mäßig erhöhtes C-reaktives Protein von 17,3 mg/dl (NW: <5) nachweisen. Ferner fand sich eine Bluteosinophilie von 0,08 (NW: <0,05) bei einer grenzwertigen Leukozytose von 9,8 Gpt/l (NW: 3,8–9,8). Das HbA1c war mit 10,2% (NW:



Abb. 1 Urtikarielles Erythem 12 h nach Insulininjektion.

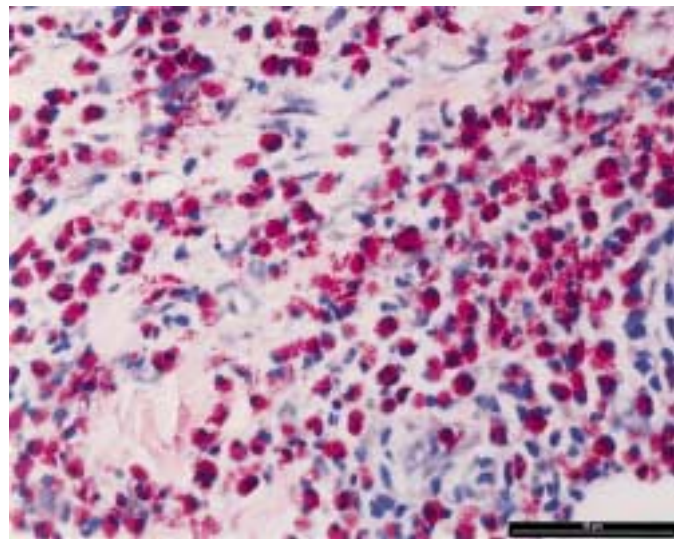


Abb. 2 Giemsa-Färbung. Hypersensitivitätsreaktion mit ausgeprägter Gewebeeosinophilie und Degranulation.

4,3–5,8) deutlich erhöht, das C-Peptid mit 3,5 ng/ml im Normbereich. Darüber hinaus bestand eine Hyperlipidämie mit einem Gesamt-Cholesteroll von 6,8 mmol/l (NW: <6,2) und Triglyceriden von 3,8 mmol/l (<2,3). Eine atopische Hautdiathese konnte mittels Erlanger Atopiascore [5] nicht nachgewiesen werden.

Die allergologische Diagnostik ist in Tab. 1 zusammengefasst. Die Hauttestungen wurden mit dem Testset der Firma novo nordisk® durchgeführt. Dabei wurden humanes und porcines Insulin (je 5 IU/ml), Paraben Medium, Phenol Medium, Metacresol Medium, Zink Medium, Isophane Medium und Protamine Medium getestet. Eine zusätzliche Latextestung war negativ. Epikutantestungen der DKG-Reihen Standard, Desinfektionsmittel und Externa/Grundlagen zeigten lediglich positive Reaktionen auf Perubalsam und Sorbinsäure, denen keine klinische Relevanz zugesprochen wurde.

Die Untersuchungsergebnisse wurden als Typ-I-Sensibilisierung gegenüber Human- und Schweineinsulin und Typ-IV-Sensibilisierung gegenüber Protamin gewertet. Da bei dem Patienten die Notwendigkeit einer Insulintherapie bestand, sollte vor einer etwaigen Hyposensibilisierung per Expositionstestung versucht werden, ein verträgliches Insulinpräparat zu ermitteln. Hierfür

Tab. 1 Fallbeispiel des diagnostischen Vorgehens bei Verdacht auf Insulinallergie

Procedere	Diagnostik	Kasuistik
Anamnese		
		urtikarielle Erytheme Injektionsstellen – Protaphan HM NovoLet®* – Insulin S.N.C. Berlin-Chemie® – Huminsulin Basal®* keine Systemreaktion
In-vitro-Testung		
	Histologie RAST	lokale Hypersensitivität Klasse 2: Human-, Schweine-, Rinderinsulin Klasse 0: Latex, Protamin
In-vivo-Testung		
Typ I	offen epikutan Prick Scratch intrakutan	sämtlich negativ (Latex, Insuline, Hilfsstoffe) sämtlich negativ (Insuline, Hilfsstoffe) negativ (Latex) unspezifisch positiv (Erytheme) für alle Testsubstanzen nach 20 min positiv für Human- und Schweineinsulin (jeweils Urticae)
Typ IV	Epikutantest Spätablebung Intrakutantest	keine relevanten Sensibilisierungen positiv für Protaminsulfat
Expositionstestung		
Humaninsulin	Insuman® Comb 25 40 IE/ml* Insuman® Basal 40 IE/ml* Monotard® HM 40 IE/ml Actrapid® HM Lispro (Humalog®)	urtikarielles Erythem an Injektionsstelle urtikarielles Erythem an Injektionsstelle keine Reaktion keine Reaktion keine Reaktion
Schweineinsulin	Novo Semilente® MC 40 IE/ml	keine Reaktion

\* = enthält Protaminsulfat

wurden ein porcines und drei humane Verzögerungsinsuline subkutan im Bereich der ventralen Oberschenkel appliziert. Die Dosis entsprach der zuletzt notwendigen Einzeldosis von 14 IE. Dabei zeigten sich die in Tab. 1 zusammengefassten Ergebnisse. Zusätzlich wurden das humane Normalinsulin Actrapid® HM und das synthetische Insulin Lispro (Humalog®) getestet, worunter sich keine Reaktionen zeigten.

### Therapie und Verlauf

Nach Abschluss der allergologischen Diagnostik wurde der Patient auf das in der Expositionstestung vertragene humane Insulin Monotard® HM eingestellt. Diese Behandlung wurde ohne jegliche lokale oder systemische Nebenwirkungen gut vertragen. Die Blutzuckerprofile lagen hierunter im hochnormalen Bereich.

### Diskussion

Obwohl allergische Reaktionen auf Insuline seit der Einführung der Humaninsuline seltener geworden sind [13,22], gibt es weiterhin sowohl lokale als auch systemische Reaktionen unter Insulintherapie [1,2,7]. Diese können sowohl durch das Insulin selbst, Zusatzstoffe wie Protaminsulfat, als auch andere Allergene aus dem Bereich des medizinischen Bedarfs (z.B. Desinfektionsmittel) verursacht sein.

Allergische Reaktionen auf die Proteinstruktur von Insulin sind in der Literatur nur in wenigen Fällen dokumentiert [9,21]. Nur ein geringer Teil sind systemische Reaktionen mit generalisierter Urtikaria und Kreislaufdepression [2]. Häufiger finden sich um-

schriebene urtikarielle Erytheme an den Injektionsstellen [12,15,22]. In einem Fall traten nach der Insulininjektion sogar gleichzeitig multiple Urticae an allen früheren Injektionsstellen auf [20]. Ob es sich dabei histologisch, wie im hier vorliegenden Fall, jeweils um Hypersensitivitätsreaktionen handelte, ist nicht beschrieben, allerdings lassen ähnliche klinische Verläufe dies möglich erscheinen. Die Ursache für diese immunologische Potenz, auch von humanem Insulin, ist unklar. Im Vergleich zu den akutereren Verläufen allergischer und hypersensitiver Reaktionen sind Spättypreaktionen auf Insuline sehr viel seltener. Als Ursache wird eine IgG-vermittelte lokalisierte Arthusreaktion angenommen, die überwiegend nach Applikation von tierischen Insulinen auftritt [22].

Viele Fälle einer angenommenen Insulinallergie sind eher Reaktionen auf Hilfsstoffe des Insulins oder allergische Phänomene auf Produkte des medizinischen Bedarfs (z.B. Latex). Dabei kommt Protaminsulfat als Auslöser anaphylaktischer Reaktionen eine besondere Beachtung zu [3,8,19]. Das aus Fischsperma gewonnene Protaminsulfat wird intermediären Verzögerungsinsulinen als Kristallbildner zugesetzt. Die Testergebnisse im hier vorgestellten Fall zeigen jedoch, dass neben akuten anaphylaktischen Reaktionen auch verzögerte Reaktionen auftreten können. Obwohl bei unserem Patienten die Verträglichkeit protaminfreier Insuline in der Expositionstestung für eine Auslösung der Hypersensitivitätsreaktion durch Protaminsulfat spricht, ließ sich dies durch die Hauttestung, die eher den Verlauf einer Typ-IV-Sensibilisierung mit Crescendosymptomatik zeigte, nicht beweisen. Ferner führten anamnestisch auch protaminfreie Insuline (Insulin S.N.C. Berlin-Chemie®) zu urtikariellen Erythemen.

Eine weitere Ursache für unerwünschte (Lokal-)Reaktionen auf Insuline kann eine Latexallergie sein [10], für deren Entwicklung insbesondere Diabetiker mit einer atopischen Disposition empfänglich zu sein scheinen [4]. Andere mögliche Kontaktallergene aus dem Bereich der Medizinprodukte sind Desinfektionsmittel und bei Trägern von Insulinpumpen Akrylate [11].

Therapeutisch ist der favorisierte Ansatz, das auslösende Allergen zu meiden, nur in wenigen Fällen einer Insulinallergie zu realisieren. Um ein verträgliches Insulin zu ermitteln, kann bei unklaren Fällen mit alleiniger Lokalreaktion eine Expositionstestung durchgeführt werden. Als wesentliche Kontraindikation sind, neben den üblichen Einschränkungen bei Expositionstestungen (z. B.  $\beta$ -Blocker), anamnestisch anaphylaktische Reaktionen zu nennen. Ein Vorschlag zum diagnostischen Vorgehen ist in Tab. 1 enthalten.

Als Alternative zur Expositionstestung wurde wiederholt eine Desensibilisierungsbehandlung durch kontinuierliche Insulinapplikation angestrebt [6,18]. Dabei werden die synthetischen Insuline Lispro [1,6,15] oder Glargin [17] bevorzugt, denen eine geringere allergene Potenz zugesprochen wird. Das geringere antigene Potenzial des Lispro basiert dabei vermutlich auf der geringeren Dissoziation des Moleküls, die wie der schnellere Wirkungseintritt auf dem Austausch zweier Aminosäuren an den Positionen B-28 und B-29 beruht [1]. Die Behandlung mit Lispro kann allerdings problematisch sein, da der schnelle Wirkungseintritt und die kürzere Wirkdauer eine intensivierte Einstellung der Patienten mit häufigen Blutzuckerselbstkontrollen und situationsadaptierten Injektionen erfordert. Zwar existieren mittlerweile auch Lispropräparate als Verzögerungsinsuline, diese enthalten jedoch Protamin und sind daher unter allergologischen Gesichtspunkten kritisch zu prüfen. Ob das neu eingeführte synthetische Insulin Glargin (Lantus®) mit Zink als Depotfaktor hier Vorteile bringt, kann derzeit noch nicht beurteilt werden.

Der hier vorgestellte Casus zeigt, dass trotz positiver In-vitro- und In-vivo-Testungen einzelne Insuline vertragen werden können. Ähnliche Erfahrungen liegen auch bei Lokalreaktionen auf Heparine vor [14]. Über die Ursache kann nur spekuliert werden. So wird eine geringere Häufigkeit allergischer Reaktionen bei Verzögerungsinsulinen einer Maskierung der Insulin-Antigene durch die Kristallbildner (z. B. Protamin, Zinkoxid) zugeschrieben [12,23]. In unserem Fall wurden aber sowohl Normal- als auch Verzögerungsinsuline vertragen, so dass dieser Effekt hier nicht anzunehmen ist.

Anhand des hier vorgestellten Falles kann zwar keine Erklärung für die geringere Antigenwirkung einzelner Insuline im Vergleich zu anderen gegeben werden, dennoch zeigt dieses Beispiel, dass insbesondere bei Patienten, die für eine intensivierte Insulineinstellung mit dem Ausweichpräparat Lispro ungeeignet sind, durch eine subtile Expositionstestung der verschiedenen Präparate ein verträgliches Therapieregime gefunden werden kann.

## Literatur

- 1 Abraham MR, al-Sharafi BA, Saavedra GA, Khardori R. Lispro in the treatment of insulin allergy. *Diabetes Care* 1999; 22: 1916–1917
- 2 Alvarez-Thull L, Rosenwasser LJ, Brodie TD. Systemic allergy to endogenous insulin during therapy with recombinant DNA (rDNA) insulin. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76: 253–256
- 3 Bollinger ME, Hamilton RG, Wood RA. Protamine allergy as a complication of insulin hypersensitivity: A case report. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 462–465
- 4 Danne T, Niggemann B, Weber B, Wahn U. Prevalence of latex-specific IgE antibodies in atopic and nonatopic children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20: 476–478
- 5 Diepgen TL, Fartasch M, Hornstein OP. Kriterien zur Beurteilung der atopischen Hautdiathese. *Dermatosen* 1991; 39: 79–83
- 6 Eapen SS, Connor EL, Gern JE. Insulin desensitization with insulin lispro and an insulin pump in a 5-year-old child. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 395–397
- 7 Gonzalo MA, de Argila D, Revenga F, Garcia JM, Diaz J, Morales F. Cutaneous allergy to human (recombinant DNA) insulin. *Allergy* 1998; 53: 106–107
- 8 Hakala T, Suojaranta-Ylinen R. Fatal anaphylactic reaction to protamine after femoropopliteal by-pass surgery. *Ann Chir Gynaecol* 2000; 89: 150–152
- 9 Hasche H, Haslbeck M, Bachmann W, Mehnert H. Verteilung allergischer Hautreaktionen bei Insulintherapie. *Dtsch Med Wochenschr* 1981; 106: 1451–1456
- 10 Hoffman RP. Latex hypersensitivity in a child with diabetes. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 281–282
- 11 Hove van den J, Jacobs MC, Tennstedt D, Lachapelle JM. Allergic contact dermatitis from acrylates in insulin pump infusion sets. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 108
- 12 Itoh M, Uchimura K, Makino M, Kobayashi T, Kakizawa H, Nagata M, Fujiwara K, Kato S, Itoh Y, Nagasaka A. Hypersensitivity to regular and intermediate, but not to crystallized, insulin as an aggravation factor for underlying bulimia nervosa in a patient with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1221–1224
- 13 Joost HG, Mengel K. Antidiabetika. In Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.) *Arzneiverordnungsreport 2000*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2001: 142–154
- 14 Kick G, Götz AE, Rupec R, Werfel S, Przybilla B. Heparintoleranz trotz Heparinallergie. *Z Hautkr* 2001; 76: S22–S23
- 15 Luch-Bernal M, Fernandez M, Herrera-Pombo JL, Sastre J. Insulin lispro, an alternative in insulin hypersensitivity. *Allergy* 1999; 54: 186–187
- 16 Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Nelson DE, Engelgau MM, Vinicor F, Marks JS. The continuing increase of diabetes in the US. *Diabetes Care* 2001; 24: 412
- 17 Moriyama H, Nagata M, Fujihira K, Yamada K, Chowdhury SA, Chakraborty S, Jin Z, Yasuda H, Ueda H, Yokono K. Treatment with human analog (GlyA21, ArgB31, ArgB32) insulin glargine (HOE901) resolves a generalized allergy to human insulin in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 411–412
- 18 Nagai T, Nagai Y, Tomizawa T, Mori M. Immediate-type human insulin allergy successfully treated by continuous subcutaneous insulin infusion. *Intern Med* 1997; 36: 575–578
- 19 Porsche R, Brenner ZR. Allergy to protamine sulfate. *Heart Lung* 1999; 28: 418–428
- 20 Sackey AH. Recurrent generalised urticaria at insulin injection sites. *BMJ* 2000; 321: 1449
- 21 Scheer BG, Sitz KV. Suspected insulin anaphylaxis and literature review. *J Ark Med Soc* 2001; 97: 311–313
- 22 Scherthaner G. Immunogenicity and allergenic potential of animal and human insulins. *Diabetes Care* 1993; 16: 155–165
- 23 Takatsuki H, Ishii H, Yamauchi T, Nakashima N, Nagase S, Hisatomi A, Umeda F, Nawata H. A case of insulin allergy: the crystalline human insulin may mask its antigenicity. *Diabetes Res Clin Pract* 1991; 12: 137–139
- 24 Thefeld W. Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands. *Gesundheitswesen* 1999; 61: 85–89