



In Zusammenarbeit
mit der Bayerischen
Landesärztekammer

Insulinallergie

Manchmal bleibt therapeutisch nur die Hyposensibilisierung

Nicolin Datz¹, Alisa Arens², Olga Kordonouri^{1,2} – ¹ Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Diabetologie, Endokrinologie und Klinische Forschung und ² Tagesklinik des Kinder- und Jugendkrankenhauses Auf der Bult, Hannover

Allergische Reaktionen auf Insulin sind seit der Einführung der Humaninsuline und der rekombinanten Insuline zwar selten, aber ein ernstzunehmendes Phänomen im diabetologischen Alltag. Neben der häufigeren lokalen Reaktion in Form von Urtikaria ist auch eine systemische Reaktion möglich. Die ärztliche Herausforderung besteht in der Fortführung der Insulintherapie. Nötig ist eine schnelle Diagnostik und das rasche Finden einer Therapiealternative. Anhand von zwei Kasustiken wollen wir ein mögliches strategisches Vorgehen beschreiben, das auch zur Beruhigung der Patienten führen kann.

Hintergrund

Seit Beginn der Insulinära in den 1920er Jahren wurden immer wieder allergische Reaktionen auf tierische Insuline (vom Schwein und Rind) nach subkutaner Injektion beschrieben. Seit der Einführung der Humaninsuline und der rekombinanten Insuline sind allergische Reaktionen zwar deutlich seltener geworden, treten aber vereinzelt im klinischen Alltag auf und sind dann eine große Herausforderung [1, 2, 3]. Die Prävalenz von Reaktionen auf Humaninsulin und auf rekombinantes Insulin

wird in der Literatur mit 0,1%–3% der mit Insulin behandelten Patienten angegeben [4]. Ursächlich für allergische Reaktionen können sowohl das Insulin selbst als auch die Zusatzstoffe in den Präparaten sein (z.B. Zink, Protamin, Metacresol) [5]. Als Auslöser werden ebenso mikrobielle Komponenten diskutiert. Die Mikroben wie spezielle Hefen oder Bakterien werden zur Herstellung des rekombinanten Insulins und der Insulinanaloga verwendet [6].

Pathophysiologisch können sowohl IgE-vermittelte Reaktionen vom Soforttyp (Typ-1-Reaktion), Typ-

3-Immunkomplex-Reaktionen [7, 8] oder auch verzögerte Reaktionen (Typ 4) [5] hinter einer allergischen Reaktion auf die Insulininjektion stecken. Am häufigsten werden IgE-vermittelte Reaktionen als ursächlich beschrieben [2]. Das klinische Erscheinungsbild IgE-vermittelter Reaktionen auf Insulin kann von der am häufigsten lokal auftretenden Urtikaria (►Abb.1) bis hin zu der sehr selten beschriebenen schwer verlaufenden Allgemeinreaktion reichen und somit auch lebensgefährlich werden. Allergische Symptome wie urtikarielle Hauterscheinungen haben jedoch eine hohe Inzidenz in der Normalbevölkerung und werden dadurch schnell als mögliche Insulinallergie fehlgedeutet. In einer retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass in 95% der Fälle mit Verdacht auf Insulinallergie keine allergische Komponente die Ursache der Symptome war [9].



1 Urtikaria im Gesäßbereich bei einem jungen Patienten mit Typ-1-Diabetes. Hat sie etwas mit der Insulininjektion zu tun?

Klinisches Management

Die ärztliche Herausforderung besteht in der Fortführung der Insulintherapie. Für Patienten mit Typ-1-Diabetes ist Insulin lebensnotwendig, sodass hier im Fall einer allergischen Reaktion eine schnelle Diagnostik und eine rasche Therapiealternative gefordert sind, um die weitere Versorgung mit Insulin sicherzustellen. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes ist eventuell ein Ausweichen auf eine orale Medikation möglich. Um zu entscheiden, ob z.B. Behandlungen mit Kortisonpräparaten oder Antihistaminika begleitend nötig sind, oder ein Austausch des Insulinpräparates reicht, muss durch eine strukturierte und effektive Diagnostik die allergische Ursache möglichst rasch geklärt werden.

Ein bereits aus dem Jahre 1967 in British Medical Journal veröffentlichter Fall macht eindeutig klar, wie essenziell die Diagnosestellung für den Patienten ist. Es wird von einer 49-jährigen Patientin berichtet, die ihren Typ-2-Diabetes mit Zinkinsulin be-

handelte und darunter schmerzhafte Schwellungen an den Einstichstellen entwickelte. Aufgrund einer nur schwachen Glukosetoleranzstörung konnte sie über mehrere Jahre erfolgreich mit Tolbutamid behandelt werden. Als sie jedoch 5 Jahre später insulinpflichtig wurde, kam es erneut zu den beschriebenen Symptomen. Die Mischung aus Hydrocortison und Insulin konnte die Reaktionen zurückdrängen und eine erfolgreiche Behandlung ermöglichen.

In der Regel finden sich in der Literatur nur Einzelfälle zum Thema Insulinallergie. Jaquier et al. [6] beschreiben in einer Übersichtsarbeit drei Fälle mit Insulinallergie unterschiedlicher Schweregrade. Sie entwickelten daraus den Vorschlag zu einem standardisierten Vorgehen bei Diagnostik und Therapie, das für den klinischen Alltag gut geeignet ist. Da für den klinisch tätigen Diabetologen die rasche Diagnosestellung wichtig ist, kann die dort beschriebene Vorgehensweise effektiv sein (►Tab.1).

Anamneseerhebung

Bei Patienten mit Verdacht auf Insulinallergie ist zunächst eine sorgfältige Erhebung der Anamnese wichtig. Der Typ der Reaktion (lokal, systemisch, kutan, anaphylaktisch) muss definiert werden. Der zeit-

T1 Vorschlag zum Vorgehen bei Verdacht auf Insulinallergie. Angelehnt an Jaquier et al 2013 [6].

Beurteilung (bei jedem Patienten)	Schweregrad	Untersuchung	Maßnahmen
Art der Reaktion? (lokal, systemisch, kutan, anaphylaktisch) Zeitlicher und örtlicher Zusammenhang mit der Insulininjektion? Veränderungen oder Abbruch der Insulintherapie? Allergologische Anamnese (Latexallergie?)	Mild	Reaktionen auf schadhafte Nadeln ausschließen Reaktion auf Insulin bestätigen	Austausch der Nadeln Austausch des Insulinpräparates Antihistaminikum bei Bedarf
Andere Erklärungen in Betracht ziehen: ► andere Medikamente? (ACE-Hemmer, NSAR) ► Ernährungsveränderungen? Kosmetika? ► andere Autoimmunerkrankungen? (Lupus erythematodes, M. Basedow)	Moderat	Zusätzlich: Gesamt IgE Insulinspezifisches IgE Latexspezifisches IgE Glukose und C-Peptid (bei Bedarf)	Regelmäßige Einnahme von nicht sedierenden Antihistaminika: Loratadin, Desloratadin, Cetirizin Topische Steroide Inhalierbare Beta-Agonisten bei Bronchospasmus
Diabetesdiagnose überdenken: Typ-1- vs. Typ-2-Diabetes: Kann das Insulin abgesetzt werden?	Schwer oder persistierend	Zusätzlich: Prick- oder intradermaler Hauttest Komplementfaktoren C ₁ -Inhibitor Virale und bakterielle Infektionen ausschließen (Hep B, CMV, EBV) Ggf. Dermatologen / Immunologen / Rheumatologen kontaktieren	H ₁ - und H ₂ -Antihistaminika (Loratadin + Ranitidin) Typ-2-Diabetes: Insulin absetzen Ggf. Insulin i.v. kurzzeitig Insulinpumpentherapie mit oder ohne Hydrocortison Hyposensibilisierung Leukotrienrezeptorantagonist Systemische Steroide Omalizumab (anti-IgE-monoklonale Antikörper) Systemische Immunsuppression Pankreastransplantation

kasuistik 1

Rätselhafte Urtikaria am Gesäß nach NPH-Insulininjektion

Anamnese: Der Patient ist 15-jähriger Junge, der im Alter von 13,5 Jahren an einem insulinpflichtigen Typ-1-Diabetes erkrankte. Es erfolgte die Insulinsubstitution mit einer intensivierten konventionellen Spritzentherapie (ICT) mit 2x täglich NPH-Insulin (Huminsulin Basal®) sowie Normalinsulin (Huminsulin Normal®) bzw. Insulin Lispro (Humalog®) zu den Mahlzeiten. Sechs Monate nach Manifestation zeigte sich erstmalig eine urtikarielle Reaktion lokal an der Einstichstelle des zuvor injizierten NPH-Insulins ohne weitere systemische Auffälligkeiten. Anschließend verliefen die Insulininjektionen ohne weitere Zwischenfälle. Ein zweites Ereignis dieser Art geschah etwa 3 Monate später. Die Reaktion trat nach Injektion des NPH-Insulins im Glutealbereich auf. Es entwickelten sich urtikarielle Effloreszenzen lokal (▶Abb. 2), des Weiteren kam es in der Nacht zu einer Hypoglykämie, deren Ursache unklar blieb.

In der Vorgeschichte besteht bei dem Jungen ein allergisches Asthma bronchiale bei bekannter Gräserpollenallergie. Seit 3 Jahren erfolgt eine Hyposensibilisierung. Die derzeitige Dauermedikation besteht aus Desloratadin 5 mg einmal täglich.

Befund: 15-jähriger Junge, BMI 22,3 kg/m² (75. Perzentile), RR 123/75 mmHg, regelrechter klinischer Untersuchungsbe- fund, unauffällige Spritzstellen.

Diagnostik: HbA_{1c} 6,3% (45 mmol/mol), Gesamt- IgE: 374 IU/ml (Richtwert <87), spezifisches IgE gegen Insulin 0,37 kU/l (Klasse 1) (Richtwert <0,35). Pricktest mit Humaninsulinen: alle negativ



© Konkonouri

2 Zum wiederholten Mal traten nach Injektion von NPH-Insulin lokal urtikarielle Effloreszenzen auf.

Intradermale Testung mit Huminsulin Normal®, Huminsulin Basal®, Aspart®, Actrapid®, Protaphane®, Levemir®, Humalog®, Apidra®, Insuman Rapid®, Insuman Basal®, Lantus®: alle negativ

Verlauf: Die nach dem Schema von Jaquier et al. durchgeführte intradermale Testung fiel bei allen Präparaten negativ aus. Damit konnte auch eine Reaktion auf Zusatzstoffe in den oben genannten Präparaten ausgeschlossen werden. Der Patient entwickelte im weiteren Verlauf keine Urtikaria oder allergischen Symptome mehr und konnte nach erneuter Einweisung in die Handhabung der Pens die bisherige Insulintherapie fortsetzen. Es konnte eine echte Insulinallergie bei ihm ausgeschlossen werden, sodass weder ein Wechsel der Präparate noch eine aufwendige Änderung der Therapie notwendig wurden.

liche Zusammenhang zur Insulingabe sowie die bereits verwendeten Insuline und ob kürzlich ein Präparatwechsel stattgefunden hat sind wichtige Informationen. Die atopische Belastung des Patienten muss geklärt werden, insbesondere, ob eine Latexallergie vorliegt, da durch die Kontamination mit den Gummiverschlüssen der Insulinampullen Latex in die Haut gelangen kann [10]. Ein Wechsel der Nadeln kann in diesem Fall dann sinnvoll sein. Nicht zu übersehen ist, dass weitere Medikamente ursächlich sein können. Die Erhebung des Schweregrades des Befundes ist ebenso wichtig für die weitere Therapieplanung wie die Überprüfung der Technik der Insulininjektion des Patienten. Ist sie fehlerhaft, kann es auch dadurch zu Hautirritationen kommen.

Diagnostik und Provokationstestung

Es sollte eine effektive laborchemische Diagnostik erfolgen: Die Bestimmung einer erhöhten Gesamt-IgE-Konzentration kann wegweisend sein, ein normales IgE schließt eine Insulinallergie aber nicht aus. Auf spezifisches IgE auf Latex sollte auch untersucht werden. IgG-Antikörper gegen Insulin hingegen finden sich bei fast allen mit Insulin behandelten Pati-

enten und haben in diesem Fall keine wegweisende Bedeutung. Der Goldstandard zu Bestätigung einer Insulinallergie ist die Hauttestung. Hier sollte entweder die subkutane Pricktestung oder vorzugsweise die intrakutane Testung durchgeführt werden [11]. In der allgemeinen Allergiediagnostik werden initial Pricktestungen vor intradermalen/intrakutanen Testungen durchgeführt, um schwere Allgemeinreaktionen zu verhindern [12]. Ein Pricktest gilt dann als positiv, wenn es nach 15–20 Minuten zu einer im Durchmesser >3 mm großen Schwellung kommt. Jaquier et al [6] beschreiben in ihrem Artikel die Durchführung intradermaler Testungen (▶s. Info-box 1) mit Insulinverdünnungen, da sie sensitiver als Pricktests seien [12, 13]. Der intradermale Test gehört allerdings in die Hände erfahrener Untersucher.

Die Rationale der Diagnostik besteht darin, dass zunächst mithilfe anamnestischer und laborchemischer Befunde andere Ursachen für die Reaktionen ausgeschlossen werden und im Anschluss eine spezifische Testung auf die verwendeten Insuline und mögliche Alternativpräparate erfolgt. Eine Testung auf die jeweiligen Inhalts- und Zusatzstoffe wäre sehr aufwendig und trotzdem möglicherweise nur

unvollständig in ihrer Aussage. Mit intradermaler Testung auf die verwendeten Insulinpräparate und die möglichen alternativ einsetzbaren Insuline in hoher Verdünnung kann sowohl das ursächliche Präparat getestet als auch ein Alternativpräparat zur Fortführung der Therapie gefunden werden.

Therapeutische Ansätze

Ist eine allergische Reaktion nachgewiesen, muss eine Alternative zur derzeitigen Therapie gefunden werden. Im Fall von Patienten mit Typ-2-Diabetes kann man möglicherweise auf orale Antidiabetika wechseln, bei Typ-1-Diabetes ist dies natürlich keine Option.

Die initiale Therapie bei insulinpflichtigen Patienten sollte die Gabe von Antihistaminika, sowie den Wechsel des Insulins beinhalten. ▶Tab. 2 zeigt eine Auflistung wichtiger Insulinzusätze, die Auslöser einer Insulinallergie sein können und kann hilfreich bei der Auswahl eines Alternativpräparates sein. Bei schwerwiegenderen Reaktionen müssen möglicherweise zusätzlich H₂-Antagonisten, oder sogar systemische Steroide verabreicht werden (▶ Infobox 2). Hierbei nimmt man allerdings einen Anstieg der Butzuckerwerte in Kauf. Ist dies alles nicht erfolgreich, muss über eine Hyposensibilisierung nachgedacht werden. Dazu gibt es verschiedene Protokolle. Jaquier et al [6] beschreiben ein an Grammer et al. [14] angelehntes Vorgehen, in dem Insulin in steigender Konzentration zunächst intradermal, dann subkutan verabreicht wird, um eine Hyposensibilisierung zu erreichen. Einige Autoren haben beschrieben, dass die kontinuierliche subkutane Gabe des Insulins per Insulinpumpe erfolgreich ist [15, 16]. Dabei scheint die kontinuierliche Gabe von minima-

infobox 1

Protokoll zur intradermalen Insulintestung bei Patienten mit Typ-1-Diabetes (modifiziert nach Jaquier J et al. [6])

Voraussetzungen

- ▶ Möglichkeiten zur Behandlung des anaphylaktischen Notfalls müssen verfügbar sein: z. B. Sauerstoff, Epinephrin (1:1000), intravenös zu verabreichende Flüssigkeit (z. B. Ringer-Lactat), Prednisolon (i.v.), Dimetinden (i. v.), inhalierbare Beta-Agonisten (z. B. Salbutamol)

Vorbereitung

- ▶ Die zu testenden Insulinpräparate sollten durch die Apotheke als sterile Präparate
- ▶ verdünnt 1:20 mit NaCl 0,9% zubereitet werden
- ▶ Der Patient erscheint nüchtern, Basalinsulin sollte abends und morgens vor der Testung verabreicht werden
- ▶ Antihistaminika, Kortison u. a. Antiallergika sollten mindestens 4 Tage vor dem Test abgesetzt werden

Überwachung

- ▶ Kapilläre Blutzuckermessungen und Vitalparameter halb- bis stündlich
- ▶ Hypoglykämien können sowohl mit oraler als auch mit intravenöser Glukosegabe behandelt werden

Durchführung der Testung

- ▶ Injektion von 50 µl des jeweiligen Präparates intradermal am Unterarm mit einer Standard U100-Insulinspritze (d.h. 5 Einheiten = 50 µl = 0,25 Einheiten Insulin)
- ▶ Injektion von 50 µl einer sterilen NaCl 0,9% Lösung als negative Kontrolle
- ▶ Injektion von 50 µl Histamin 0,01 mg/ml als positive Kontrolle
- ▶ Injektionen im Abstand von 2–3 cm
- ▶ Nach 15 Minuten Ablesung des Hauttests. Bei Verdacht auf eine verzögerte Reaktion Hauttest auch nach 6 und 24 Stunden beurteilen
- ▶ Beobachtungen dokumentieren
- ▶ Bei Verdacht auf Allergien wird aufgrund des Risikos schwerer allergischer Reaktionen normalerweise ein Pricktest vor der intradermalen Testung durchgeführt. Falls diese auf Insulin erwartet wird, sollte auch hier ein Pricktest vorgeschaltet werden.

T2 Insulinpräparate und ihre Zusätze (aus Heinzerling et al 2007 [5]).

Insulinname®	Insulintyp	Zusätze				Wirkdauer (in Stunden)
		Zink	Protamin	Kresol	Andere	
Actrapid	Human	X		X	Glyzerol	2-8
Berlinsulin H Normal	Human				Glyzerol	2-8
Huminsulin Normal	Human			X	Glyzerol	2-8
Insuman Rapid	Human			X	Glyzerol	2-8
Insulin B Braun	Human (enzymatisch aus Schweineinsulin hergestellt)			X	Glyzerol	2-8
Velosulin	Human	X		X	Glyzerol	2-8
Insulin S Berlin-Chemie	Schwein				Methyl-4-hydrxybenzoat	2-8
Insulin S.N.C. Berlin-Chemie	Schwein			X	Glyzerol	2-8
Novorapid	r-DNA Insulin Aspart	X		X	Phenol, Glyzerol	2-5
Apidra optiset	Analog (Glulisin)			X	Trometamol	2-5
Humalog	Analog (Lispro)	X		X	Glyzerol	2-5
Berlinsulin H	Humam	X	X	X	Phenol, Glyzerol	Bis 24
Huminsulin Basal für Pen	Human		X	X	Phenol, Glyzerol	Bis 24
Huminsulin Basal	Human	X	X	X	Phenol, Glyzerol	Bis 24
Protaphane	Human	X	X	X	Phenol	Bis 24
Insuman Basal	Human	X	X	X	Phenol, Glyzerol	Bis 24
Levemir	Insulindetemir	X		X	Phenol	Bis 24
Lantus	Insulingargin	X		X	Glyzerol	Bis 24

kasuistik 2

Verdacht auf Allergie gegen Basalinsulin-Analogon

Anamnese: 12,5 Jahre altes Mädchen, das vor 4,5 Jahren an einem Typ-1-Diabetes-mellitus erkrankte und seitdem eine intensivierete Insulintherapie mit Insulindetemir (Levemir®) 2x täglich und Normalinsulin (Actrapid®) sowie gelegentlich Aspartinsulin (Novorapid®) durchführte. Nach einem Jahr Umstellung der Therapie auf 3x täglich NPH-Insulin (Protaphane®) bei mäßiger Stoffwechsellage und wohl gelegentlicher Rötung der Haut nach Injektion des Detemir. Acht Monate später erfolgte aufgrund eines Dawn-Phänomens der Austausch des NPH-Insulins zur Nacht gegen Detemir. Darunter entwickelte die Patientin nach 10 Monaten anamnestisch rezidivierende urtikarielle Veränderungen ca. 2–5 Minuten nach der Injektion des Insulins. Es erfolgt die Umstellung auf Glargin (Lantus®). Da die Patientin auch hiermit wieder über gelegentliche Rötungen klagte und die Blutzuckereinstellung nicht zufriedenstellend war, erfolgte ein Jahr später ein erneuter Therapieversuch mit Detemir. Ca. 8 Wochen später kam es erneut zu urtikariellen Schwellungen wenige Minuten nach der Injektion. Da dies auch unter stationären Bedingungen teilweise zu eruieren war, entschlossen wir uns bei dieser Patientin zu einer Testung. Keine Allergien in der Eigenanamnese.

Befund: 12,5 Jahre altes Mädchen, BMI 23,2 kg/m² (90. Perzentile) RR 127/67 mmHg, regelrechter klinischer Untersuchungsbefund, unauffällige Spritzstellen.

Diagnostik: HbA_{1c} 8,7% (71,6 mmol/mol), Gesamt-IgE: 37,5 IU/ml (Richtwert <87), spezifisches Insulin IgE <0,35 kU/l (Richtwert <0,35), spezifisches Latex-IgE <0,35 kU/l (Richtwert <0,35).

Pricktest mit Humaninsulinen: negativ; intradermale Testung mit Huminsulin Normal®, Huminsulin Basal®, Aspart®, Actrapid®, Protaphane®, Levemir®, Humalog®, Apidra®, Insuman Rapid®, Insuman Basal®, Lantus®: alle negativ

Verlauf: Die standardisierte o. g. intradermale Insulintestung blieb unauffällig (▶Abb. 3). Auch eine intradermale Provokation mit unverdünntem Levemir® (eine Einheit) fiel negativ aus (▶Abb. 4), sodass eine echte Insulinallergie ausgeschlossen



3 Standardisierte intradermale Testung auf Insulinallergie bei einer 12-Jährigen mit negativem Ergebnis. Die Rötung am linken Arm stammt von Histaminprovokation (Nr. 12 und 13)



4 Auch die intradermale Provokationstestung mit unverdünntem Insulindetemir führte nicht zu einer allergischen Reaktion (Rötung = Histaminprovokation ???).

werden konnte. Der bereits durchgeführte aufwendige Wechsel der Präparate bzw. die Änderung der Therapie wären also bei früherer Testung nicht notwendig gewesen.

len Insulindosen (0,01 Einheiten/Stunde) eine effektive Methode zur Hyposensibilisierung zu sein. Je nachdem wie schnell die Dosen gesteigert werden, muss parallel dazu Insulin intravenös über einen Dauerperfusor gegeben werden, um eine ketoazidotische Entgleisung zu verhindern. Solch ein Vorgehen zur Desensibilisierung kann 5 bis 7 Tage dauern. Der hier postulierte Mechanismus ist die chronisch anhaltende Mastzelldegranulation in den insulininfundierten Bereichen und eine dadurch erreichte Blockade der immunologischen Reaktion in Form einer allergischen Reaktion. Matheu [17] beschreibt

ein etwas modifiziertes schnelleres Vorgehen zur Hyposensibilisierung mittels Insulinpumpe: angefangen bei einer Minimaldosierung von 0,001 Einheiten erfolgte die Gabe jeweils verdoppelter Insulindosen in 15-30 minütlichen Abständen als Bolus über insgesamt 16 Sitzungen mit 6-7 Dosen am Tag.

Radermecker et al [4] beschreiben in ihrem Review von 2007 zusammenfassend und sehr übersichtlich einige Patienten mit Insulinallergie, die mithilfe des Einsatzes von Insulinpumpen hyposensibilisiert werden und trotz zuvor diagnostizierter Insulinallergie erfolgreich und ohne weitere allergische Reak-

infobox 2

Therapieoptionen bei Insulinallergie insulinpflichtiger Patienten:

- ▶ Initial Antihistaminika, Wechsel des Insulins
- ▶ Bei schwerwiegenden Reaktionen zusätzlich H₂-Antagonisten oder systemische Steroide
- ▶ Bei ausbleibendem Erfolg muss über eine Hyposensibilisierung nachgedacht werden

tionen mit Insulin therapiert werden konnten.

Zusammenfassung und Ausblick

Die beschriebenen Kasuistiken 1 und 2 verdeutlichen die Problematik einer möglichen allergischen Reaktion auf Insulin, sowie deren Bandbreite im klinischen Alltag. Insgesamt sind Allergien gegen Insulin heutzutage aber ein seltenes Phänomen. Vermutliche allergische Reaktionen auf die Insulininjektion verursachen jedoch neben Schmerzen auch Ängste und Verunsicherung bei den Patienten und ihren Familien. Daher ist eine systematische, effektive und besonders auch rasche Diagnostik hilfreich zur Objektivierung der Symptome und Orientierung beim therapeutischen Vorgehen. Das von Jacquier et al [6] vorgeschlagene diagnostische Vorgehen konnten wir an zwei unserer Patientinnen erfolgreich einsetzen und somit eine rasche Diagnose stellen. Da es sich bei Hautreaktionen nach Insulininjektion häufig um passagere Phänomene handelt und nicht um eine Insulinallergie, empfehlen wir bei negativem Ausfall der Testung eine abwartende Haltung.

Literatur

1. Sola-Gazagnes A, Pecquet C, M'Bemba J, Larger E, Slama G. Type I and Type IV allergy to the insulin analogue detemir. *Lancet* 2007; 369:737-638.
2. Akinci B, Yener S, Bayraktar F, Yesil S. Allergic reactions to human insulin: a review of current knowledge and treatment options. *Endocrine* 2010; 37:33-39.
3. Castéra V, Dutour-Meyer A, Koeppel M, Petitjean C, Darmon P. Systemic allergy to human insulin and its rapid and long acting analogues: successful treatment by continuous subcutaneous insulin lispro infusion. *Diabetes Metab* 2005; 31:391-400.
4. Radermecker RP, Scheen AJ. Allergy reactions to insulin: effects of continuous subcutaneous insulin infusion and insulin analogues. *Diab Metab Res Rev* 2007; 23:348-355.
5. Heinzerling L, Raile K, Rochlitz H, Zuberbier T, Worm M. Insulin allergy: clinical manifestation and management strategies. *Allergy* 2008; 63:148-55.
6. Jacquier J, Chik CI, Senior PA. A practical, clinical approach to the assessment and management of suspected Insulin allergy. *Diabet Med* 2013; 30:977-985.
7. Darmon P, Castera V, Keoppel MC, Petitjean C, Dutour A. Type III Allergy to Insulin Detemir. *Diabetes Care* 2005; 28:2980.
8. Blumer IR. Severe Injection Site Reaction to Insulin Detemir. *Diabetes Care* 2006; 29:946.
9. Bodtger U, Wittrup M. A rational clinical approach to suspected insulin allergy: status after 5 years and 22 cases. *Diabet Med* 2005; 22:102-106.
10. Roest MA, Shaw S, Orton DI. Insulin-injection site reactions associated with type I latex allergy. *N Engl J Med* 2003; 348: 265-266.
11. Lee A-Y, Chey W-Y, Choi J, Jeon J-S. Insulin-induced drug eruptions and reliability of skin test. *Acta Derm Venereol* 2002; 82:114-117.
12. Bernstein IL, Li IT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100:S1-S148.
13. Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105:259-273.
14. Grammer LC. Immunologic reactions to high-molecular weight therapeutic agents. In: Grammer LC; Greenberger PA, eds. *Patterson's Allergic Diseases*. Baltimore, MD: Lippincott, Williams and Wilkins 2009:304-306.
15. Naf S, Esmatjes E, Recasens M, Valero A, Haperin I, Levy I, Gomis R. Continuous subcutaneous Insulin Infusion to resolve an Allergy to human insulin. *Diabetes Care* 2002; 25:634-635.
16. Epen SS, Connor EL; Gern JE. Insulin desensitization with insulin lispro and an insulin pump in a 5-year-old child. *Ann Allergy Asthma Immunol* 200;85:395-397.
17. Matheu V, Perez E, Hernández M, Díaz E, Darias R, González A, García JC, Sánchez I, Feliciano L, Caballero A, de la Torre F. Insulin allergy and resistance successfully treated by desensitization with Aspart insulin. *Clin Mol All* 2005;3:16

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Olga Kordonouri



Kinder- und Jugendkrankenhaus
Auf der Bult
Janusz-Korczak-Allee 12
30173 Hannover
Email: kordonouri@hka.de

Dr. med. Nicolin Datz



Klinik für Allgemeine Pädiatrie,
Diabetologie, Endokrinologie
und Klinische Forschung
Kinder- und Jugendkrankenhaus
Auf der Bult

Alisa Arens



Tagesklinik des Kinder- und
Jugendkrankenhauses
Auf der Bult

CME-Fragebogen

FIN: xxxxxx

gültig bis xx.xx.xxx

Teilnehmen und Punkte sammeln, können Sie

- als e.Med-Abonnent an allen Kursen der e.Akademie,
- als Abonnent einer Fachzeitschrift an den Kursen der abonnierten Zeitschrift oder
- als Leser dieses Magazins – zeitlich begrenzt – unter Verwendung der FIN.

Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme ist nur online unter www.springermedizin.de/eAkademie möglich.
- ausführliche Erläuterungen unter www.springermedizin.de/info-eakademie



Diese CME-Fortbildungseinheit ist von der Bayerischen Landesärztekammer mit zwei Punkten in der Kategorie I zur zertifizierten Fortbildung anerkannt.

DOI 10.1007/s15034-014-0620-8

Insulinallergie

Welche Aussage zur Insulinallergie trifft zu?

- Seit Einführung der Humaninsuline sind Allergien auf Insulin häufiger geworden.
- Pathophysiologisch kann es sich um IgE-vermittelte Soforttyp- (Typ 1), Immunkomplex- (Typ 3) oder verzögerte Reaktionen (Typ 4) handeln.
- Ursächlich für die Reaktion sind immer die Zusatzstoffe in den Präparaten.
- Die Prävalenz ist in der Literatur mit 10-30% angegeben.
- Pathophysiologisch handelt es sich am häufigsten um Typ-4-Reaktionen.

Was trifft zu? Bei der allergischen Reaktion auf Insulin...

- sind es sehr oft systemische Reaktionen.
- sind lokale Reaktionen (Urtikaria) selten.
- können Zink und Metacresol Auslöser sein.
- ist bei mildem Verlauf keine strukturierte effektive Diagnostik nötig.
- ist ausschließlich die subkutane Pricktestung als diagnostisches Tool geeignet.

Welche Aussage ist falsch? Bei nachgewiesener Insulinallergie....

- kann bei Typ-1-Diabetes der Wechsel auf ein anderes Insulinpräparat ausreichen.
- ist bei Typ-2-Diabetikern die Umstellung auf ein orales Antidiabetikum möglicherweise ausreichend.
- kann ein Antihistaminikum helfen.
- ist eine Hyposensibilisierung unmöglich.
- kann die Gabe von systemischen Steroiden zu hohen Blutzuckerwerten führen.

Welches Aussage zur Hyposensibilisierung bei Insulinallergie ist richtig?

- Sie erfolgt durch intra- und subkutane Insulingabe in absteigender Konzentration.
- Sie kann als kontinuierliche subkutane Insulingabe per Insulinpumpe erfolgen.

- Eine Hyposensibilisierung mittels Insulinpumpe dauert mindestens 28 Tage.
- Die Hyposensibilisierung mit der Insulinpumpe erfolgt intravenös.
- Eine Hyposensibilisierung sollte bei Typ-1-Diabetikern mit Insulinallergie nicht versucht werden.

Welche diagnostischen Maßnahmen sollten einer intradermalen Testung auf Insulinallergie vorangehen?

- Anamnese, bei mildem Verlauf Gesamt-IgE, Testung IgE auf Hühnereiweiß
- Anamnese, Testung Gesamt IgE, IgA-Transglutaminase-Antikörper, spezifisches IgE auf Latex
- Anamnese, Testung Gesamt-IgE, Insulin-IgE-Antikörper, spezifisches IgE auf Latex
- Nur Testung IgE auf Hühnerweiß
- Nur Testung IgG-Antikörper auf Insulin

Welche Aussage ist richtig?

- Die intradermale Testung erfolgt in der allgemeinen Allergiediagnostik vor der Durchführung eines Pricktestes.
- Der Goldstandard zur Bestätigung einer Insulinallergie ist die Hauttestung.
- Ein normales Gesamt-IgE schließt eine Insulinallergie aus.
- Mit Insulin behandelten Patienten haben nur selten IgG -Antikörper gegen Insulin.
- Ein Pricktest gilt als positiv, wenn nach 3 Min. eine 1 mm² großen Schwellung da ist.

Welche Aussage zur Anamnese ist richtig?

- Ob die allergische Reaktion lokal, systemisch, kutan o. anaphylaktisch war ist egal.
- Der zeitliche Zusammenhang zur letzten sportlichen Betätigung ist sehr wichtig.
- Es ist eine atopische Belastung zu erfragen.
- Medikamenten-Unverträglichkeiten brauchen nicht erfragt werden.

- Eine fehlerhafte Technik der Insulininjektion kann nur bei Injektionen in die Extremitäten zu Hautirritationen führen.

Welche Maßnahme ist bei schwerer persistierende Insulinallergie nicht sinnvoll?

- Kurzzeitig intravenöse Insulingabe
- Inhalative Steroidgabe
- Leukotrien-Rezeptorantagoniste-Gabe.
- Eine systemische Immunsuppression.
- Eine Pankreastransplantation.

Die intradermal nach dem Protokoll von Jaquier et al. zu applizierende Insulinmenge zur Hyposensibilisierung ist folgende:

- 10 µl reines Insulin
- 50 µl reines Insulin
- 20 µl einer 1:50 Verdünnung
- 50 µl einer 1:20 Verdünnung
- 50 µl Histamin

Nach welcher Zeit sollte der intradermale Hauttest zum 1. Mal abgelesen werden?

- Nach 5-10 Minuten
- Nach 15-20 Minuten
- Nach 30-40 Minuten
- Nach 3 Stunden
- Nach 72 Stunden

Bitte beachten Sie: Diese zertifizierte Fortbildung ist 12 Monate auf springermedizin.de/eakademie verfügbar. Dort erfahren Sie auch den genauen Teilnahmechluss und erhalten bei technischen und inhaltlichen Fragen tutorielle Unterstützung. Pro Frage ist jeweils nur eine Antwortmöglichkeit (Richtig- oder Falschaussage) zutreffend. Sowohl die Fragen als auch die zugehörigen Antwortoptionen werden im Online-Fragebogen in zufälliger Reihenfolge ausgespielt, weshalb die Nummerierung von Fragen und Antworten im gedruckten Fragebogen unterbleibt. Prüfen Sie beim Übertragen der Lösungen aus dem Heft daher bitte die richtige Zuordnung.