

Diplomarbeit

Typ-I-Allergie gegen Insulin: Diagnostik, Therapie und neue Ansätze mit Fokus auf den Anti-IgE-Antikörper Omalizumab

eingereicht von

Elisabeth Brandl

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.ⁱⁿ med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie

unter der Anleitung von

Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Birger Kränke und

Univ.-Ass. Dr.med.univ. Christian Schuster

Graz, am 16.05.2017

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 16.05.2017

Elisabeth Brandl eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die mich beim Verfassen dieser Diplomarbeit begleitet haben.

Zuerst gebührt mein Dank Herrn Prof. Kränke und Herrn Dr. Schuster für das Bereitstellen dieses interessanten Themas und für die großartige Betreuung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Darüber hinaus möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, insbesondere bei meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglicht und mich in all meinen Entscheidungen unterstützt haben, und die mir mit ihrer Freude am Arztberuf ein großes Vorbild sind.

Danken möchte ich außerdem meinen lieben FreundInnen, die mir mit geduldigem Zuhören und interessanten Anregungen bei der Anfertigung dieser Arbeit hilfreich zur Seite gestanden haben.

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	7
2	Abstract	8
3	Einleitung	9
3.1	Insulinallergie	9
3.1.1	Definition und Epidemiologie	9
3.1.2	Pathophysiologie	11
3.1.3	Symptomatik, Diagnostik und Therapie	13
3.2	Omalizumab	14
3.2.1	Wirkmechanismus	14
3.2.2	Indikationen.....	15
3.2.3	Off-Label-Einsatz	16
3.2.4	Nebenwirkungen.....	17
4	Material und Methoden.....	19
4.1	Literaturrecherche.....	19
4.2	Fallberichte.....	20
4.2.1	Fallbericht 1.....	21
4.2.2	Fallbericht 2.....	24
5	Ergebnisse	27
5.1	Diagnostische Abklärung.....	27
5.2	Symptomatik im Verlauf der Omalizumab-Therapie	29
5.3	Symptomatik nach Beendigung der Omalizumab-Therapie	30
5.4	IgE-Spiegel im Verlauf.....	31
6	Diskussion	33
6.1	Diagnostik	33
6.1.1	Anamnese und Klinik	33
6.1.2	Hauttestungen.....	35
6.1.3	IgE-Spiegel.....	37
6.1.4	Weitere Untersuchungen.....	39
6.2	Therapie.....	40

6.2.1	Wechsel des Insulinpräparates	41
6.2.2	Symptomatische Therapie	43
6.2.3	Desensibilisierung.....	44
6.2.4	Kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII)	46
6.2.5	Intravenöse Insulinapplikation	47
6.2.6	Pankreastransplantation	48
6.2.7	Omalizumab	49
7	Literaturverzeichnis	55

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hauttestung der Insuline im Fall 2	28
Abbildung 2: Zeitlicher Verlauf der IgE-Werte im Fall 1	32

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schweregrade der Anaphylaxie.....	12
Tabelle 2: Ausgangswerte IgE.....	27
Tabelle 3: IgE-Werte im Fall 1	31
Tabelle 4: IgE-Werte im Fall 2	32
Tabelle 5: Einteilung der RAST-Klassen von spezifischen IgE.....	37

1 Zusammenfassung

Insulin stellt für viele an Diabetes mellitus erkrankte Personen die einzige Therapieoption dar, weshalb eine Allergie gegen Insulin trotz ihres seltenen Vorkommens durchaus einen problematischen Aspekt bieten kann. Die häufigste Form der Insulinallergie ist die IgE-medierte Typ-I-Reaktion, welche im Rahmen dieser Arbeit im Hinblick auf diagnostische und therapeutische Möglichkeiten untersucht werden soll. Ein besonderes Augenmerk liegt dabei auf dem möglichen Einsatz des monoklonalen Anti-IgE-Antikörpers Omalizumab.

Es werden zwei Fälle von Personen mit Insulinallergie beschrieben, die an der Klinik für Dermatologie der Medizinischen Universität Graz mit Omalizumab behandelt wurden. Darüber hinaus werden Angaben aus der Literatur zum Thema Insulinallergie herangezogen und Fallberichte zum Einsatz von Omalizumab bei Insulinallergie diskutiert.

Bei der Diagnostik liefern eine genaue Anamnese und Untersuchung die ersten wichtigen Anhaltspunkte. Die Typ-I-Allergie gegen Insulin kann mittels Hauttestungen und Messung der spezifischen IgE-Spiegel verifiziert werden, wobei die Ergebnisse immer gemeinsam mit der klinischen Symptomatik bewertet werden müssen. Da häufig eine Allergie gegen Zusatzstoffe der Insulinpräparate besteht, sollten diese in der Diagnostik ebenfalls erfasst werden.

Die Therapie der Insulinallergie erfolgt individuell nach den Ergebnissen der Diagnostik. Therapie der ersten Wahl stellt ein Wechsel des Insulinpräparates dar. Ist dies nicht erfolgreich, können weitere Möglichkeiten wie symptomatische Therapie, Desensibilisierung, kontinuierliche subkutane Insulininfusion oder intravenöse Insulininfusion erwogen werden. Vielfach lässt sich durch diese Methoden eine zufriedenstellende Symptomkontrolle erzielen, in einigen Fällen ist jedoch die Suche nach weiteren Therapieoptionen nötig. Der Off-Label-Einsatz von Omalizumab bei IgE-mediierter Insulinallergie wurde bisher nur in wenigen Fällen erprobt, wobei sich aber in den meisten dieser Fälle eine beträchtliche Linderung der Symptome zeigte. Die hohen Kosten des Medikaments, die bisher spärlich vorhandenen Daten zur Wirksamkeit bei Insulinallergie sowie eine fehlende diesbezügliche Zulassung limitieren einen routinemäßigen Einsatz von Omalizumab bei Insulinallergie. In Zusammenschau der bisherigen Berichte scheinen jedoch sowohl die Anwendung bei therapieresistenten Fällen als auch die weitere Erforschung vielversprechend.

2 Abstract

For many patients suffering from diabetes mellitus the use of insulin is the only therapeutic option. For this reason an allergy to insulin may display a problematic issue, in spite of its relatively rare prevalence. The most common type of insulin allergy is the IgE-mediated type I reaction, which is presented in this thesis with regard to the diagnostic and therapeutic possibilities. In this context special attention is paid to the monoclonal anti-IgE-antibody omalizumab.

Two cases of insulin allergy that were treated with omalizumab at the Department of Dermatology at the Medical University of Graz are presented. Furthermore databases were searched for publications concerning insulin allergy and case reports on the use of omalizumab on patients with allergic reactions to insulin are discussed.

Thorough history taking and physical examination offer first important hints to detect type I allergy to insulin. Additionally skin tests and measurement of specific IgE-levels can be useful to confirm diagnosis, but must always be assessed together with clinical symptoms. The diagnostic work-up should also include a testing of additives contained in the insulin preparations, because they are frequently responsible for the allergic reactions.

The choice of therapy is determined by the diagnostic results and the individual options. First line therapy involves a change of insulin preparation. If this is not successful, other options like symptomatic therapy, desensitization, continuous subcutaneous insulin infusion or intravenous insulin infusion can be considered. In many cases these therapies lead to a satisfying control of symptoms, but in some cases further research for therapeutic possibilities is needed. The off-label-use of omalizumab on patients with insulin allergy has been documented in only a few cases so far, but in most of those cases it showed a strong decrease in symptoms. The high costs of the drug, the few data available concerning its effectiveness and the lack of a drug approval for insulin allergy limit a routine use of omalizumab in this disease. Nevertheless, in consideration of the currently existing reports, the use of omalizumab on patients with refractory insulin allergy and a more extensive research on this topic seem promising.

3 Einleitung

3.1 Insulinallergie

3.1.1 Definition und Epidemiologie

Eine Allergie ist eine pathologische Überempfindlichkeit auf eine von außen zugeführte Substanz durch eine nachweisbare immunologische Sensibilisierung. Hiervon zu unterscheiden ist die Pseudo-Allergie, deren klinische Präsentation einer Allergie ähnelt ohne jedoch durch eine immunologische Sensibilisierung entstanden zu sein.¹

Die Klassifikation der allergischen Reaktionen nach Coombs und Gell gliedert sich nach den verschiedenen Pathomechanismen. Dazu zählen die Typ-I-Reaktion (IgE-mediert, Soforttyp), Typ-II-Reaktion (zytotoxisch), Typ-III-Reaktion (Immunkomplex-vermittelt) und Typ-IV-Reaktion (zellvermittelt, Spättyp).^{1,2}

Bezüglich des Schweregrades einer allergischen Typ-I-Reaktion reicht die Bandbreite von Lokalreaktionen bis hin zur Anaphylaxie, welche wiederum in verschiedene Grade differenziert werden kann.¹ (siehe Tabelle 1, Seite 12)

Zu den häufigsten Ursachen für schwere allergische Reaktionen im Sinne einer Anaphylaxie zählen bei Erwachsenen Insektengifte, gefolgt von Medikamenten und Nahrungsmitteln. Bei Kindern stellen Nahrungsmittel den häufigsten Auslöser dar.³ Allergische Soforttypreaktionen auf Arzneimittel werden häufig durch Beta-Laktam-Antibiotika wie Penizilline und Cephalosporine, Nichtsteroidale Antirheumatika wie Pyrazolone, sowie Platine und Muskelrelaxantien verursacht.⁴

Im Vergleich dazu nehmen allergische Reaktionen auf Insulin epidemiologisch einen eher geringen Stellenwert ein. Obwohl die genaue Prävalenz der Insulinallergie bei insulinpflichtigen DiabetikerInnen unbekannt ist, lässt sie sich in Zusammenschau verschiedener Angaben aus der Literatur in einem Bereich von 0,1-3% bzw. <1% lokalisieren.⁵⁻⁷ Dennoch ist die Insulinallergie ein bedeutendes Thema für insulinpflichtige DiabetikerInnen, da für diese Personen die Verwendung von Insulin meist die einzige Therapieoption darstellt.

Zu differenzieren sind bei der Insulinallergie eine Reaktion auf Insulin selbst sowie eine Reaktion gegen andere Inhaltsstoffe des Insulinpräparates wie Zink, Protamin und

Metacresol. Darüber hinaus spielt auch Latex, welches in der Fläschchenmembran enthalten sein kann, eine Rolle als mögliches Allergen.^{8,9}

Ursprünglich wurden bovine und porcine Insuline verwendet, welche häufig zur Entwicklung von Allergien führten. Seit der Einführung von humanem Insulin zu Beginn der 1980er Jahre sank die Inzidenz der allergischen Reaktionen gegen Insulin.⁶⁻¹⁰ Dennoch finden sich bis heute klinisch relevante Fälle von Allergien gegen Humaninsulin. Auch allergische Reaktionen gegen Insulinanaloga sind möglich.^{8,11}

3.1.2 Pathophysiologie

Die häufigste Form der Insulinallergie ist die IgE-medierte Typ-I-Reaktion vom Soforttyp.^{5,9} Der allergischen Reaktion geht eine Sensibilisierungsphase voran. Dabei wird das Allergen über antigenpräsentierende Zellen an T- und B-Lymphozyten vermittelt. Durch die Interaktion zwischen T- und B-Lymphozyten wird eine Aktivierung der B-Lymphozyten initiiert, die sich zu Plasmazellen umwandeln und spezifisches Immunglobulin E (IgE) sezernieren.^{2,12} Diese spezifischen IgE-Antikörper binden an hochaffine IgE-Rezeptoren (FcεR1) an der Oberfläche von Mastzellen und basophilen Granulozyten sowie weiteren Zellen des Immunsystems.^{2,12}

Bei erneutem Allergenkontakt bewirkt das Allergen eine Quervernetzung des zellgebundenen IgE auf Mastzellen und basophilen Granulozyten.^{2,12,13} Dadurch kommt es zu einer Degranulation der Zellen, bei der verschiedene Mediatoren ausgeschüttet werden, von denen Histamin den bedeutendsten darstellt. Weiters spielen auch Prostaglandine, Leukotriene, Tryptase und Zytokine eine wichtige Rolle.^{2,12} Durch die Mediatorenwirkung kommt es innerhalb von Minuten bis einer Stunde zur Soforttypreaktion, welche durch Mechanismen wie Vasodilatation, Erhöhung der Gefäßpermeabilität und Bronchospasmus verursacht wird.⁴

Die allergische Reaktion vom Soforttyp kann sich zum einen in Lokalreaktionen äußern, welche sich am Einwirkungsort des Allergens manifestieren, zum anderen kann es auch zu einer schweren, systemischen Reaktion in Form einer Anaphylaxie kommen.¹ Die Anaphylaxie kann je nach Schwere der Symptomatik in vier Grade eingeteilt werden (siehe Tabelle 1, Seite 12), wobei die Klassifizierung nach den schwersten aufgetretenen Symptomen erfolgt.¹ Ein letaler Ausgang ist meist durch Bronchokonstriktion oder kardiovaskuläres Versagen und Schock bedingt.¹⁴

Tabelle 1: Schweregrade der Anaphylaxie (nach Ring und Meßmer)¹

Grad	Haut	Abdomen	Respirationstrakt	Herz-Kreislauf-System
I	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem			
II	Nicht obligat	Nausea Krämpfe	Rhinorrhö Heiserkeit Dyspnoe	Tachykardie ($\Delta >20/\text{min}$) Hypotension ($\Delta >20 \text{ mmHg}$ systolisch) Arrhythmie
III		Erbrechen Defäkation	Larynxödem Bronchospasmus Zyanose	
IV			Atemstillstand	Kreislaufstillstand

Abgesehen von der oben beschriebenen Typ-I-Reaktion können auch seltenere Formen der Insulinallergie wie die Typ-III-Reaktion (Immunkomplex-vermittelte Reaktion) und die Typ-IV-Reaktion (zelluläre Spättyp-Reaktion) vorkommen.⁸

Bei der Typ-III-Reaktion kommt es zur Bildung von Antikörper-Antigen-Immunkomplexen, welche sich an der Basalmembran von Gefäßen ablagern und über eine Aktivierung der Komplementkaskade zur lokalen Entzündung oder Zerstörung der Gefäße führen können. Das prototypische Krankheitsbild dieses Reaktionstyps stellt die leukozytoklastische Vaskulitis dar.²

Die Typ-IV-Reaktion wird sowohl in ihrer Sensibilisierungsphase als auch bei neuerlichem Allergenkontakt über T-Lymphozyten vermittelt, welche eine Rekrutierung weiterer Entzündungszellen in Gang setzen. Diese Reaktionen äußern sich meist nach 48 bis 72 Stunden. Typische Erscheinungsbilder der Typ-IV-Reaktion sind Kontaktekzem und Spättyp-Arzneimittlexanthem.²

3.1.3 Symptomatik, Diagnostik und Therapie

Die Symptomatik der allergischen Soforttypreaktion auf Insulin kann von lokalen Hautveränderungen bis zur Anaphylaxie reichen und tritt meist wenige Minuten bis eine Stunde nach der Insulininjektion auf. Häufig kommt es zu Lokalreaktionen in Form von Quaddeln und Rötungen an der Einstichstelle. Darüber hinaus können eine generalisierte Urtikaria, Flush, Juckreiz oder ein Angioödem entstehen. Seltener wurden schwere anaphylaktische Reaktionen mit Dyspnoe und Hypotension beobachtet.^{8,9,15}

Eine Insulinallergie entwickelt sich meist einige Wochen nach Beginn der Insulintherapie oder nach einer Therapiepause, seltener während einer langandauernden kontinuierlichen Therapie.^{5,6,9,15}

Die diagnostische Abklärung einer vermuteten Allergie auf Insulin beginnt mit einer genauen Anamnese und körperlichen Untersuchung, um andere Ursachen der Allergie und andere Hautkrankheiten auszuschließen.^{9,15} Darauf folgen Hauttestungen in Form von Prick-Test und Intrakutantest. Außerdem wird eine Messung der spezifischen IgE sowie des Gesamt-IgE zur Diagnostik herangezogen. Ein problematischer Aspekt bei der Diagnostik der Insulinallergie ist das Auftreten von falsch positiven Resultaten und die Mitbeteiligung anderer Substanzen als Allergene.^{8,15}

Eine langfristige Therapie kann an verschiedenen Punkten ansetzen. Dazu gehören einerseits der Wechsel auf orale Antidiabetika (bei Typ 2 Diabetes) oder auf ein Insulinpräparat, das keine allergischen Reaktionen auslöst. Andererseits kann eine Unterdrückung der allergischen Reaktion durch Medikamente wie Antihistaminika oder Glukokortikoide angestrebt werden. Ebenso können Desensibilisierungen durch steigende Insulindosen oder die kontinuierliche subkutane Infusion von Insulin erwogen werden. Es wurde auch von der Möglichkeit der intravenösen Verabreichung von Insulin berichtet. Neuerdings wird auch der Einsatz des Biologicals Omalizumab diskutiert, einem Antikörper gegen IgE.^{8,9,15}

Jede dieser Therapiemöglichkeiten bringt neben der erwünschten Wirkung auch Nebenwirkungen und Limitationen mit sich, welche in dieser Arbeit erörtert werden sollen.

3.2 Omalizumab

3.2.1 Wirkmechanismus

Omalizumab (rhuMAb-E25, Handelsname: Xolair[®], Hersteller: Novartis) ist ein humanisierter rekombinanter monoklonaler Antikörper gegen Immunglobulin E (IgE). Es handelt sich um einen IgG1-Antikörper mit einem humanen Grundgerüst, dessen komplementaritäts-bestimmende Regionen (jene Bereiche, die mit dem Antigen interagieren) muriner Herkunft sind und an IgE binden.^{12,16} Omalizumab blockiert jene Stelle des IgE, die an den hochaffinen IgE-Rezeptor FcεR1 der Mastzellen und basophilen Granulozyten binden würde.^{12,13} Dadurch steht weniger freies IgE für eine Bindung an diese Zellen zur Verfügung. Außerdem kommt es wegen des erniedrigten freien IgE zu einer Down-Regulation der hochaffinen FcεR1 auf basophilen Granulozyten. Daraus resultieren eine verminderte Freisetzung von Mediatoren und eine dementsprechend geringere allergische Reaktion.^{12,13,17}

Die Wirkung von Omalizumab richtet sich unspezifisch gegen freies IgE.^{17,18} Dementsprechend führt die Therapie zu einem signifikanten Abfall des freien IgE.^{12,17} Bezüglich des Gesamt-IgE wurde ein Anstieg beobachtet, da hierbei auch das durch Omalizumab gebundene IgE inbegriffen ist, welches langsamer abgebaut wird als das freie IgE.^{12,19} Nach Beendigung der Therapie kommt es wieder zu einem Anstieg des freien IgE und zu einer Up-Regulation der FcεR1 auf den basophilen Granulozyten.^{12,16}

3.2.2 Indikationen

Omalizumab ist EU-weit seit Oktober 2005 als Zusatztherapie bei schwerem persistierendem allergischem Asthma zugelassen, welches nicht durch konventionelle Asthmatherapie kontrollierbar ist, und darf bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren eingesetzt werden. Die Dosierung ist abhängig vom Basiswert des Gesamt-IgE und vom Körpergewicht. Unter Berücksichtigung dieser Parameter können 75 mg bis 600 mg alle zwei bis vier Wochen subkutan verabreicht werden.¹⁶

Eine weitere Zulassung besteht seit März 2014 für Omalizumab als Therapeutikum bei chronischer spontaner Urtikaria, wenn unzureichendes Ansprechen auf die konventionelle Behandlung vorliegt. Die Anwendung ist für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zugelassen. Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg als subkutane Injektion alle vier Wochen unabhängig von Gesamt-IgE und Körpergewicht.¹⁶

3.2.3 Off-Label-Einsatz

In der Literatur finden sich einige Berichte über die Verwendung von Omalizumab über die genannten Indikationsgebiete hinaus, für die das Medikament zugelassen ist. Einsatzgebiete sind Off-Label-Verwendungen bei einigen anderen IgE-medierten Erkrankungen wie allergische Rhinitis, allergische bronchopulmonale Aspergillose, Latexallergie, Nahrungsmittelallergie (insbesondere Erdnussallergie), atopische Dermatitis, allergische Urtikaria und Anaphylaxie (idiopathische).^{13,17,18}

Interessanterweise wurde auch von einem positiven Effekt auf Erkrankungen berichtet, die bisher als nicht-IgE-mediert betrachtet wurden. Zu nennen sind hier nasale Polypose, Autoimmunurtikaria, physikalische Urtikaria (Kälte, Hitze, Druck), cholinergische Urtikaria, bullöses Pemphigoid, idiopathisches Angioödem und Mastozytose.^{17,18}

Des Weiteren kann in speziellen Fällen die kombinierte Anwendung von spezifischer Immuntherapie (SIT) und Omalizumab erwogen werden. Wenn PatientInnen die SIT aufgrund von rezidivierenden unerwünschten Nebenwirkungen wie allergischen Reaktionen bei der Dosissteigerung abbrechen müssten, kann durch die Kombination oder Vorbehandlung mit Omalizumab eine bessere Toleranz der SIT erreicht werden.^{13,17,18} Auch bei PatientInnen mit Mastozytose kann so die Verträglichkeit der SIT erhöht werden.^{17,18}

3.2.4 Nebenwirkungen

Bei PatientInnen unter Omalizumab-Therapie kommt es gelegentlich bis häufig zum Auftreten von Lokalreaktionen an der Injektionsstelle (Schmerzen, Schwellung, Erythem, Pruritus) sowie Kopfschmerzen, Pharyngitis, Schläfrigkeit, Schwindel, viralen Infektionen, Infektionen des oberen Respirationstraktes, Sinusitis und Gelenkschmerzen.^{12,16,20} Bei Kindern umfassen die häufigsten Nebenwirkungen Kopfschmerzen, Fieber und Bauchschmerzen.¹⁶ Zu beachten ist, dass all diese Reaktionen in den in Studien mitlaufenden Placebogruppen mit ähnlicher Häufigkeit dokumentiert wurden.^{12,20} Auch anaphylaktische Reaktionen sind möglich, aber als selten auftretend beschrieben (0,1-0,2%).^{16,20}

Medikamentenbezogene Nebenwirkungen wie Urtikaria, makulopapulöses Exanthem, Pruritus und Armschmerzen wurden häufiger bei PatientInnen unter Omalizumab-Therapie beobachtet als in den Placebogruppen.¹²

In Studien ergab sich kein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für eine anhaltende Verringerung der Thrombozytenzahl, obwohl dies in präklinischen Studien an Affen beobachtet wurde und nach der Markteinführung einzelne Fälle von idiopathischer Thrombozytopenie berichtet wurden.^{16,20}

Bezüglich des Risikos für arterielle thromboembolische Ereignisse (ATEs) liegen verschiedene Angaben vor. In einer Analyse zeigte sich ein leicht erhöhtes Vorkommen von ATEs in der Omalizumab-Gruppe verglichen mit der Nicht-Omalizumab-Gruppe (Hazard Ratio 1,32; 95%-Konfidenzintervall 0,91-1,91).²¹ Allerdings ist durch einige Faktoren wie Ein- und Ausschlusskriterien, ungleich verteilte vorbestehende Risikofaktoren in den Gruppen und hohe Abbruchrate die Beurteilbarkeit der Studie limitiert.^{21,22} In einer Meta-Analyse von 25 randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studien zeigte sich das Auftreten von ATEs bei Omalizumab- und Placebogruppen in ähnlicher Häufigkeit (Rate Ratio 1,13; 95%-Konfidenzintervall 0,24-5,71).²³ Zu beachten ist, dass in dieser Analyse das gesamte Auftreten von ATEs sehr gering war (insgesamt 9 ATEs auf über 3500 PatientInnenjahre). Somit kann ein Risiko für arterielle thromboembolische Ereignisse weder eindeutig bestätigt noch ausgeschlossen werden.

Unter den mit Omalizumab therapierten PatientInnen wurde in einzelnen Fällen auch ein Auftreten von hypereosinophilem Syndrom, Churg-Strauss-Syndrom, Serumkrankheit oder systemischem Lupus erythematodes festgestellt.¹⁶ Bezüglich des Auftretens von Churg-Strauss-Syndrom und hypereosinophilem Syndrom wurde die Ursache jedoch vielmehr in der gleichzeitigen durch Omalizumab ermöglichten Reduktion der Kortikosteroide gesehen.^{16,18,20}

Obwohl das Ausmaß der Bedeutung von IgE bei der Abwehr von parasitären Krankheiten wie Wurminfektionen noch nicht gänzlich geklärt ist,²⁴ kann ein Risiko für PatientInnen mit erhöhter Exposition nicht ausgeschlossen werden, da unter Omalizumab-Therapie das Auftreten parasitärer Infektionen geringgradig häufiger beobachtet wurde als in Placebogruppen.^{16,20}

Es wurde selten auch ein Auftreten von malignen Tumoren bei PatientInnen unter Therapie mit Omalizumab beobachtet, über das Vorliegen einer Kausalität besteht derzeit aber noch keine Einigkeit. Eine Analyse zeigte ein Auftreten von 0,5% in der Omalizumab-Gruppe und 0,18% in der Kontrollgruppe.²⁰ In einer Beobachtungsstudie war das Auftreten von Malignomen in der Omalizumab-Gruppe und Nicht-Omalizumab-Gruppe ähnlich häufig (Hazard Ratio 1,09; 95%-Konfidenzintervall 0,87-1,38), was ein erhöhtes Risiko durch Omalizumab sehr unwahrscheinlich macht.²⁵ Jedoch finden sich einige mögliche Fehlerquellen im Studienaufbau, wodurch sich ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von malignen Tumoren nicht gänzlich ausschließen lässt.²²

Zusammenfassend kann aufgrund der Ergebnisse einer Sicherheitsanalyse von Corren et al. mittels Daten verschiedener Studien gesagt werden, dass Omalizumab ein günstiges Sicherheitsprofil aufweist.²⁰ Auch Lai et al. gaben im Rahmen ihrer Analyse mehrerer Studien ein gutes Sicherheitsprofil an.²⁶

4 Material und Methoden

4.1 Literaturrecherche

Zur Literaturrecherche wurden die Datenbanken PubMed[®] und Embase[®] herangezogen und ein Lehrbuch der Dermatologie und Allergologie verwendet. Die Datenbanken wurden zu den Stichworten „Insulin allergy omalizumab“ durchsucht, und lieferten einige wenige Publikationen zu diesem speziellen Thema über den Einsatz von Omalizumab bei PatientInnen mit Insulinallergie. Die weitere Recherche zu dieser Arbeit setzte an zwei Punkten an: Zum einen wurde nach Publikationen (insbesondere Reviews) zum Thema Insulinallergie mit den Stichworten „Insulin allergy“ bzw. „Insulin allergic reactions“ gesucht, zum anderen nach Reviews zum Einsatz des IgE-Antikörpers Omalizumab unter dem Stichwort „Omalizumab“. Über die Referenzen der angeführten Publikationen konnten darüber hinaus ähnliche relevante Publikationen ermittelt werden. Im Rahmen der Fallberichte erschien zudem der Verlauf der IgE-Spiegel unter Therapie mit Omalizumab als interessanter Aspekt, weshalb auch nach Artikeln zu diesem Thema unter den Stichworten „Omalizumab specific IgE“ gesucht wurde.

4.2 Fallberichte

Die im Folgenden vorgestellten Fälle wurden an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie der Medizinischen Universität Graz betreut. Die Daten (Anamnese, klinische Befunde, Laborwerte, Fotos etc.) wurden seitens der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie in anonymisierter Form zur Verfügung gestellt.

4.2.1 Fallbericht 1

Die damals 75-jährige Patientin wurde am 29.01.2014 an der Allergieambulanz der Universitätsklinik für Dermatologie in Graz wegen einer Unverträglichkeit gegen mehrere Insuline bei seit 2001 insulinpflichtigem Diabetes mellitus Typ 2 vorstellig. Einige Monate zuvor im Okt 2013 wurde von Insulin Actrapid® (Firma Novo-Nordisk) auf Insulin Novomix® 30 (Firma Novo-Nordisk) umgestellt, worauf die Patientin nach wenigen Tagen juckende, rote Flecken an den Applikationsstellen entwickelte, die etwa 15 Minuten nach der Applikation auftraten, bis zu 20 cm groß waren und für 3-4 Tage bestanden. Es wurde ein Wechsel auf Insulin Humalog® Mix 25 (Firma Lilly) vorgenommen, worunter jedoch ab der ersten Applikation an den Injektionsstellen rote juckende Flecken von ähnlicher Größe und Dauer auftraten. Schließlich wurde wieder auf Insulin Actrapid® zurückgegriffen, welches nun ebenfalls kleine, schwach juckende, rote Flecken an den Applikationsstellen hervorrief (jedoch in geringerem Ausmaß als Insulin Novomix® und Humalog® und „nur“ 3-4 Stunden anhaltend). Zum Zeitpunkt der Vorstellung an der Allergieambulanz wurde die Therapie mit Insulin Actrapid® durchgeführt, da hierbei die geringsten Lokalreaktionen auftraten.

Seitens der Allergieambulanz wurde eine diagnostische Abklärung mittels CAP-FEIA (=Fluoreszenz-Enzym-Immunoassay) (ImmunoCAP®, Hersteller: Phadia AB, jetzt: Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Schweden) (ehem. RAST = Radio-Allergo-Sorbent-Test) vorgenommen, um Werte für das Gesamt-IgE und allergenspezifische IgE (Schweineinsulin, Rinderinsulin, Humaninsulin, Protamin, Humanserumalbumin) im Blut zu ermitteln. Dabei zeigten sich keine bzw. eine leichte Erhöhung des Gesamt-IgE (164 kU/l am 29.11.2013 bzw. 83 kU/l am 29.01.2014. Normwert <100 kU/l) und hochpositive spezifische Insulin-Antikörper auf Rinder-, Schweine- und Humaninsulin (Schwein 30,8 kU/l = RAST Klasse 4, Rind 13,5 kU/l = RAST Klasse 3 und Human 21,4 kU/l = RAST Klasse 4. Normwerte <0,35 kU/l). Die Untersuchungen auf Protamin und Humanserumalbumin waren unauffällig. Eine tagesklinische Hauttestung der Insuline wurde nicht durchgeführt, da durch die gut dokumentierten klinischen Reaktionen und die CAP-FEIA-Werte bereits die Diagnose einer Typ-I-Allergie gegen Insulin gestellt werden konnte.

Von einer probatorischen Therapie mittels Desensibilisierung wurde wegen des hohen Alters, der Multimorbidität der Patientin (koronare Herzkrankheit, Zustand nach

Myokardinfarkt und Stent) und der fraglich anhaltenden Wirkung abgesehen. Da auch unter Insulin Actrapid® Lokalreaktionen aufgetreten waren und die Patientin mit Insulin Humalog® und Insulin Novomix® bezüglich der Blutzuckerwerte besser eingestellt war, erschien der Wechsel auf weitere Präparate nicht vielversprechend und es wurde basierend auf den Ergebnissen einer Publikation im New England Journal of Medicine²⁷ am 06.02.2014 eine Therapie mit Omalizumab (Xolair®) 300 mg subkutan eingeleitet unter laufender Therapie mit Insulin Actrapid®.

Unter dieser Therapie kam es innerhalb der ersten vier Wochen zu einem deutlichen Rückgang der Reaktionen auf Insulin Actrapid®. Am 07.03.2014 wurden die IgE-Spiegel kontrolliert und eine weitere Dosis Xolair® 300 mg verabreicht. Die nächste Kontrolle der IgE-Spiegel wurde am 11.03.2014 durchgeführt. Am 25.03.2014 erfolgte eine erneute Antikörper-Kontrolle, und es war laut Patientin zu keinen weiteren Lokalreaktionen auf Insulin Actrapid® gekommen. Da unter Insulin Novomix® die Blutzuckerwerte besser eingestellt gewesen waren, wurde eine subkutane Provokationstestung mit diesem durchgeführt, welche keine lokalen oder systemischen Reaktionen ergab. Zwei Tage später entwickelte die Patientin jedoch erneut Lokalreaktionen auf Insulin Novomix®, weshalb die Therapie nach einer Woche wieder auf Insulin Actrapid® umgestellt wurde. Bei der Wiedervorstellung am 08.04.2014 zeigten sich auch unter Insulin Actrapid® wieder Lokalreaktionen in Form von 3 cm großen, erhabenen Rötungen, welche jedoch weniger stark ausgeprägt waren als jene durch Insulin Novomix®. Wegen der offensichtlich unzureichenden Wirkung wurde die Dosis von Xolair® auf 600 mg erhöht. Es wurde eine Antikörper-Kontrolle vor und 2 Stunden nach der Verabreichung von Xolair® durchgeführt. Nach einer Woche, am 14.04.2014, berichtete die Patientin, dass seit der letzten Xolair®-Gabe die Injektion von Insulin Actrapid® wieder ohne Hautreaktionen möglich war. In einem erneuten Therapieversuch mit Insulin Novomix® traten jedoch wieder juckende, rote Lokalreaktionen mit einem Durchmesser von 3x4 cm auf. Erneut wurde am 16.04.2014 eine Kontrolle der Antikörper vorgenommen und die Therapie mit Insulin Actrapid® weitergeführt. Am 13.05.2014 wurde wegen noch immer unzureichender Wirkung die Dosis von Xolair® auf 900 mg erhöht und drei Stunden später eine Provokationstestung mit Insulin Novomix® durchgeführt, welche keine Lokalreaktionen hervorbrachte. Die Therapie wurde daher mit Insulin Novomix® fortgeführt, welches bis auf gelegentliche minimale Lokalreaktionen gut vertragen wurde. Allerdings ergab sich ein steigender Bedarf an Insulin. Eine weitere IgE-Kontrolle und eine erneute Verabreichung

von Xolair[®] 900 mg wurden am 16.06.2014 durchgeführt. Am 24.07.2014 erfolgten eine neuerliche Applikation von Xolair[®] sowie eine Antikörper-Kontrolle. Die Therapie mit Insulin Novomix[®] wurde weiterhin gut toleriert bei gelegentlichen minimalen Lokalreaktionen. Daher wurde die Therapie mit Xolair[®] versuchsweise beendet und die Therapie mit Insulin Novomix[®] 30 konnte ohne maßgebliche allergische Reaktionen weitergeführt werden (laut aktuellem Telefonat im Januar 2017).

4.2.2 Fallbericht 2

Der damals 77-jährige Patient suchte am 02.03.2016 die Allergieambulanz der Universitätsklinik für Dermatologie in Graz wegen Unverträglichkeit gegen mehrere Insuline auf. Bei ihm war ein Diabetes mellitus Typ 2 bekannt, welcher seit einem Jahr zusätzlich mit Insulin therapiert werden musste.

Ursprünglich wurde Insulin Novomix[®] 70 (Firma Novo-Nordisk) eingesetzt. Im Dezember 2015 wurde der Patient wegen einer exazerbierten COPD und massiv entgleisten Blutzuckerwerten stationär behandelt, wobei auch ein Insulinperfusor eingesetzt wurde. Nach Entlassung wurde die Insulintherapie auf Novomix[®] (70 und 30) eingestellt, bei zusätzlicher subkutaner Therapie mit Victoza[®] (Liraglutid) (Firma Novo-Nordisk). Danach kam es zu juckenden, geröteten Schwellungen im Bereich der Injektionsstellen, welche nach Minuten bis wenigen Stunden auftraten und einen bis faustgroßen Durchmesser entwickelten. Im Februar 2016 wurde der Patient erneut wegen hyperglykämischen Entgleisungen stationär behandelt, wobei Insulin Novomix[®] und Victoza[®] abgesetzt wurden und ein Insulinperfusor mit Insulin Actrapid[®] (Firma Novo-Nordisk) verwendet wurde. Danach wurde die Insulintherapie mit Insulin Humalog[®] (Firma Lilly) fortgeführt, allerdings zeigten sich auch hierauf Lokalreaktionen, ebenso auf Insulin Actrapid[®]. Trotz intensiver Therapie präsentierte sich weiterhin ein stark entgleister Blutzuckerspiegel (Werte um 200-490 mg/dl).

Im Rahmen der diagnostischen Abklärung (am 29.02.2016 und 02.03.2016) wurden mittels CAP-FEIA (ImmunoCAP[®]) (ehem. RAST) die Werte von Gesamt-IgE und spezifischen IgE auf Schweineinsulin, Rinderinsulin, Humaninsulin, Latex, Protamin, CCD-MUXF3 (Bromelain), Penicilloyl G und V und Ampicilloyl ermittelt sowie der Tryptasespiegel gemessen, wobei sich folgende Auffälligkeiten zeigten: Der Gesamt-IgE-Spiegel war stark erhöht (813 kU/l. Normwert <100 kU/l), ebenso die spezifischen Insulin-Antikörper (Schweineinsulin 3,48 bzw. 3,03 kU/L. Rinderinsulin 3,26 bzw. 2,12 kU/l. Humaninsulin 3,22 bzw. 3,02 kU/l = alle RAST Klasse 2. Normwerte < 0,35 kU/l). Unauffällig waren die Werte für Protamin, Latex, CCD-MUXF3, Penicilloyl G und V. Außerdem wurde eine leichte Erhöhung der Tryptase festgestellt (11,7 bzw. 12,2 µg/l. Normwert < 11,4µg/l) sowie eine ausgeprägte Eosinophilie (43%. Normwert < 5%).

Zum Zeitpunkt der Vorstellung an der Allergieambulanz wurde der Patient mit Insulin Humalog[®] therapiert, wobei er nach der morgendlichen Injektion eine 5 cm große, gerötete, überwärmte Schwellung aufwies. Zur vorübergehenden symptomatischen Therapie wurden ein Antihistaminikum sowie ein Kortikosteroid zur lokalen Anwendung verordnet. Am 09.03.2016 erfolgte ein Therapieversuch mit Insulin Lantus[®] (Firma Sanofi-Aventis), welches gut vertragen wurde, jedoch mit weiterhin massiv erhöhten Blutzuckerwerten einherging. Die Applikation von Victoza[®] wurde ebenfalls gut vertragen. Am 10.03.2016 wurde eine Hauttestung der Insuline Lantus[®], Humalog[®], Actrapid[®], Novomix[®], Apidra[®] (Firma Sanofi-Aventis), Insuman rapid[®] (Firma Sanofi-Aventis) und Novorapid[®] (Firma Novo-Nordisk) durchgeführt, wobei das Antihistaminikum 3 Tage zuvor abgesetzt worden war. Der Prick-Test (Verdünnung 1:1) konnte aufgrund der Altershaut nur eingeschränkt beurteilt werden, da keine eindeutigen Quaddeln vorlagen. Im Intrakutan-Test (Verdünnung 1:10) waren sämtliche getesteten Insuline positiv (NaCl negativ, Histamin positiv), die stärkste Reaktion zeigte sich auf Insulin Actrapid[®]. Zur Abklärung der Eosinophilie wurde das Blutbild analysiert und eine FACS (=fluorescence-activated cell sorting)-Analyse durchgeführt, wobei sich eine Eosinophilie von 23 % zeigte, die FACS-Analyse jedoch unauffällig war.

Da sich durch Klinik, Hauttestungen und CAP-FEIA eine Typ-I-Allergie gegen sämtliche Insuline bestätigt hatte, erschien ein Wechsel auf andere Präparate wenig zielführend. Eine Desensibilisierung wurde aufgrund des Alters des Patienten, der Multimorbidität (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Niereninsuffizienz, Polyneuropathie, Herzinsuffizienz, Koronare Herzkrankheit, Hypertonie, Vorhofflimmerarrhythmie) und der fraglich anhaltenden Wirkung ebenfalls nicht erwogen. Daher wurde am 17.03.2016 eine Therapie mit Omalizumab (Xolair[®]) 300 mg subkutan begonnen. Bei der Kontrollmessung des Tryptasewertes lag dieser im Normbereich (8,5 µg/l). Zwischenzeitlich erfolgte die Therapie des Diabetes lediglich mit Victoza[®] bei weiterhin massiver Erhöhung der Blutzuckerwerte (> 400 mg/dl). Nach einer Woche wurde ein Therapieversuch mit Insulin Humalog[®] unternommen, wobei sich im weiteren Verlauf keine maßgeblichen Hautreaktionen zeigten und auch eine deutliche Senkung der Blutzuckerspiegel beobachtet werden konnte (100-250 mg/dl). Am 18.04.2016 erfolgte die zweite Verabreichung von Xolair[®] 300 mg. Bei der Wiedervorstellung am 19.05.2016 berichtete der Patient, Insulin Humalog[®] Mix 50 gut zu vertragen. Auch die Blutzuckerwerte blieben unter Therapie mit Insulin Humalog[®] und Victoza[®] weiterhin stabil (80-200 mg/dl). Es erfolgten eine

Kontrolle der IgE-Antikörper und eine erneute Applikation von Xolair® 300 mg. In der Folge wurde noch eine weitere Gabe von Xolair® geplant sowie ein anschließender Auslassversuch.

Allerdings wurde der Patient am 03.06.2016 wegen Auftretens einer leukozytoklastischen Vaskulitis aufgenommen. Zuvor war er im September 2013 wegen derselben Diagnose stationär in Behandlung gewesen. Da Omalizumab als auslösender Faktor bzw. Co-Faktor nicht ausgeschlossen werden konnte, wurde vorerst auf weitere Gaben von Xolair® verzichtet. Die Insulintherapie wurde mit Humalog® Mix 50 fortgesetzt.

Im September 2016 wurde der Patient erneut vorstellig wegen Verschlechterung der Vaskulitis, hyperglykämischen Entgleisungen, Verschlechterung der Nieren- und Leberfunktion sowie Übermarcoumarisierung. Intermittierend erhielt er einen Insulinperfusor und eine systemische Steroidtherapie. Die Insulintherapie wurde anschließend mit Novorapid® (Wechsel des Präparates wegen der hyperglykämischen Entgleisungen) und Victoza® fortgesetzt.

Im Oktober 2016 berichtete der Patient über Rötungen und Schwellungen an den Applikationsstellen von Insulin Novorapid®, jedoch ohne Auftreten von Schmerzen oder Juckreiz. Es wurden auch erneut Effloreszenzen im Sinne einer Vaskulitis beobachtet. Bei stabilen Blutzuckerwerten (100-250 mg/dl) wurde die Therapie mit Insulin Novorapid® und Glurenorm® (Gliquidon) (Firma Astellas) weitergeführt.

Bei der Wiedervorstellung an der Dermatologie im November 2016 präsentierte sich die Vaskulitis als abgeheilt. Da die Blutzuckerwerte über eine Woche bei 100-130 mg/dl lagen, wurde Insulin Novorapid® versuchsweise abgesetzt und die Therapie des Diabetes mellitus lediglich mit Glurenorm® fortgeführt. (Laut Telefonat mit dem Patienten im April 2017 erfolgt derzeit keine Insulintherapie).

5 Ergebnisse

5.1 Diagnostische Abklärung

Das Vorliegen einer Typ-I-Allergie auf Insulin wurde in beiden Fällen anhand von Anamnese, Klinik und Labortestungen (CAP-FEIA) sowie in Fall 2 zusätzlich mittels Hauttestungen diagnostiziert.

Klinisch traten juckende, rote Flecken bzw. Schwellungen an den Injektionsstellen auf, die faustgroß waren bzw. einen Durchmesser von 20 cm hatten. Diese Lokalreaktionen traten in Fall 1 nach 15 Minuten und in Fall 2 nach wenigen Minuten bis Stunden nach der jeweiligen Insulinapplikation auf und hielten mehrere Tage an. Bei beiden Fällen konnten diese Hautreaktionen durch verschiedene Insulinpräparate ausgelöst werden, wobei sich bei den einzelnen Personen jeweils besser und schlechter verträgliche Präparate differenzieren ließen. In keinem der beiden Fälle kam es zum Auftreten von systemischen Reaktionen. Der Patient im Fall 2 wies außerdem massive hyperglykämische Entgleisungen auf (Werte über 400 mg/dl).

Die weitere Abklärung erfolgte mittels CAP-FEIA und brachte in beiden Fällen sowohl eine Erhöhung des Gesamt-IgE als auch eine Erhöhung der spezifischen IgE gegen Schweine-, Rinder- und Humaninsulin hervor. Im Fall 1 zeigten die Gesamt-IgE-Werte keine bzw. nur eine leichte Erhöhung, die spezifischen IgE waren hoch positiv (RAST Klasse 3 bis 4). Das Gesamt-IgE im Fall 2 waren hingegen massiv erhöht, die spezifischen IgE lagen ebenfalls über dem Normbereich, allerdings nicht in dem Ausmaß wie in Fall 1 (RAST Klasse 2). (siehe Tabelle 2)

Tabelle 2: Ausgangswerte Gesamt-IgE und spezifische IgE

	Fall 1	Fall 2	Normbereich
Gesamt-IgE	164 bzw. 83 kU/l	813 kU/l	< 100 kU/l
Insulin Schwein	30,8 kU/l	3,48 bzw. 3,03 kU/l	< 0,35 kU/l
Insulin Rind	13,5 kU/l	3,26 bzw. 2,12 kU/l	< 0,35 kU/l
Insulin Human	21,4 kU/l	3,22 bzw. 3,02 kU/l	< 0,35 kU/l

Zusätzlich wurde im Fall 2 eine Hauttestung mittels Prick-Test (Verdünnung 1:1) und Intrakutantest (Verdünnung 1:10) durchgeführt, wobei der Pricktest aufgrund der Altershaut nicht aussagekräftig war, der Intrakutantest jedoch eine positive Reaktion auf alle getesteten Insuline zeigte. (siehe Abbildung 1)

Abbildung 1:

a. Hauttestung mit Positiv- und Negativkontrolle und den Insulinen Apidra[®], Insuman rapid[®] und Novorapid[®] im Fall 2 (links im Bild die jeweils nicht eindeutigen Ergebnisse des Prick-Tests, rechts im Bild die jeweils eindeutigen Reaktionen im Intrakutantest)

b. Hauttestung der Insuline Lantus[®], Humalog[®], Actrapid[®] und Novomix[®] im Fall 2 (links im Bild die jeweils nicht eindeutigen Ergebnisse des Prick-Tests, rechts im Bild die jeweils eindeutigen Reaktionen im Intrakutantest)



5.2 Symptomatik im Verlauf der Omalizumab-Therapie

In den beiden beschriebenen Fallberichten zeigte sich, dass nach Verabreichung von Omalizumab (Xolair[®]) die allergisch bedingten Lokalreaktionen auf das applizierte Insulin rückläufig waren. Der Zeitpunkt des Wirkungseintrittes nach der ersten Xolair[®]-Applikation lag im Bereich der ersten 4 Wochen.

Im Therapieverlauf von Fall 1 war wiederholt zu beobachten, dass unter Verabreichung von Xolair[®] eine deutliche Abnahme der Symptome bei Applikation von Insulin Actrapid[®] bis zur Symptombefreiung erzielt werden konnte. Nach einem Therapieversuch mit einem anderen Insulin (Novomix[®]) kam es jedoch innerhalb von 1-2 Tagen wieder zu Lokalreaktionen. Danach brachte die Injektion von Insulin Actrapid[®], welches zuvor noch gut vertragen worden war, ebenfalls wieder Hautreaktionen an den Applikationsstellen hervor. Wegen der unzureichenden Wirkung wurde die Dosis von Xolair[®] daher weiter erhöht, bis schließlich auch unter Insulin Novomix[®] keine oder nur mehr minimale Lokalreaktionen auftraten.

Nach Therapiebeginn mit Xolair[®] konnte im Fall 2 die zuvor ausgesetzte Insulintherapie wieder aufgenommen werden, da sich keine Lokalreaktionen mehr auf Insulin Humalog[®] zeigten. Etwa zeitgleich kam es auch zu einem Absinken der Blutzuckerspiegel (auf 100-250 mg/dl).

5.3 Symptomatik nach Beendigung der Omalizumab-Therapie

Nach weitgehendem Rückgang der Symptome unter der Therapie mit Omalizumab (Xolair®) wurde bei beiden Fällen ein Auslassversuch geplant.

Bei der Patientin in Fall 1 kam es nach Beendigung der Therapie mit Xolair® zu keinen maßgeblichen allergischen Reaktionen auf Insulin Novomix® (laut Angaben der Patientin 2,5 Jahre später).

Im Fall 2 gestaltet sich die Darstellung der Ergebnisse diffiziler, da die letzte geplante Verabreichung von Xolair® vor dem Auslassversuch durch das plötzliche Auftreten einer leukozytoklastischen Vaskulitis verhindert wurde, bei welcher ein Mitspielen von Xolair® als auslösender Faktor nicht ausgeschlossen werden konnte. Von diesem Zeitpunkt an wurde Xolair® nicht mehr verabreicht. Im Laufe der nächsten Monate traten wieder hyperglykämische Entgleisungen auf und die Insulintherapie wurde mehrmals geändert (Humalog®, Insulinperfusor, Novorapid®). Es zeigten sich Lokalreaktionen auf Insulin Novorapid®. Da die Blutzuckerwerte schließlich stabil im Bereich 100-130 mg/dl lagen, wurde Insulin Novorapid® versuchsweise abgesetzt und die Therapie des Diabetes mellitus lediglich mit einem oralen Antidiabetikum (Glurenorm®) weitergeführt.

5.4 IgE-Spiegel im Verlauf

Bei der Patientin im Fall 1 kann der Verlauf der IgE-Spiegel besonders zu Therapiebeginn gut verfolgt werden, da häufig Antikörper-Kontrollen vorgenommen wurden. (siehe Tabelle 3)

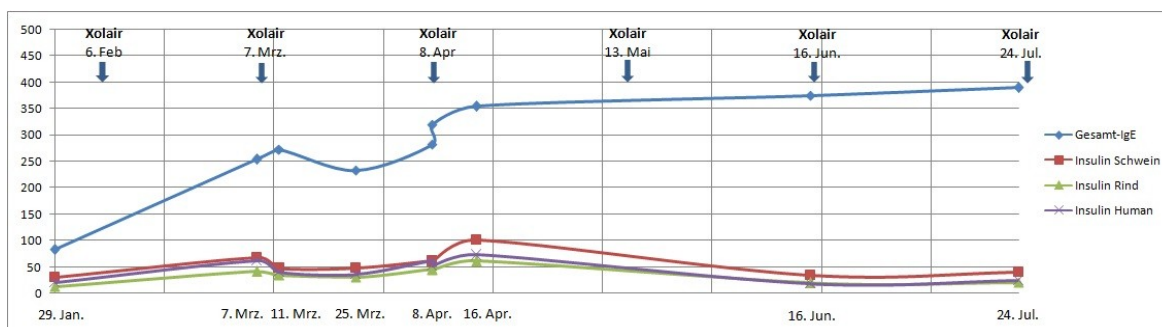
Tabelle 3: Werte Gesamt-IgE und spezifische IgE (in kU/l) im Fall 1 im Jahr 2014

	29.01.	07.03.	11.03.	25.03.	08.04. (1)	08.04. (2)	16.04.	16.06.	24.07.
Gesamt-IgE	83	254	272	233	282	320	354	375	389
Insulin Schwein	30,8	68,4	48	48,4	62,8	59,7	>100	34,6	40,5
Insulin Rind	13,5	41,7	35,3	31,4	45,8	44,7	61,5	19,7	20,4
Insulin Human	21,4	62,7	41,1	36,6	61,6	52,0	72,8	18,4	25,3

Die Ausgangswerte des Gesamt-IgE im Rahmen der diagnostischen Abklärung lagen bei 164 kU/l (29.11.2013) bzw. bei 83 kU/l (29.01.2014), die Werte der spezifischen IgE vom 29.01.2014 waren hoch positiv (RAST Klasse 3 bzw. 4). Nach erstmaliger Applikation von Xolair® 300 mg am 06.02.2014 zeigte sich nach 4 Wochen ein massiver Anstieg sowohl des Gesamt-IgE als auch der spezifischen IgE. Nach neuerlicher Verabreichung von Xolair® 300 mg am 07.03.2014 folgten 4 Tage später ein leichter Anstieg der Gesamt-IgE und ein Absinken der spezifischen IgE und 18 Tage nach Gabe von Xolair® ein leichtes Absinken sowohl von Gesamt-IgE als auch von spezifischen IgE. Gleichzeitig zeigten sich immer schwächere Reaktionen auf Insulin Actrapid®. Nach einem Therapieversuch mit Insulin Novomix® ab 25.03.2014 traten wieder Lokalreaktionen auf und bei der Antikörper-Kontrolle nach 14 Tagen war ein Anstieg des Gesamt-IgE und der spezifischen IgE zu verzeichnen. Bei dieser Messung am 08.04.2014 wurde sowohl vor als auch 2 Stunden nach Verabreichung von Xolair® 600 mg eine Antikörper-Kontrolle durchgeführt. Dabei waren in dieser kurzen Zeit ein Anstieg des Gesamt-IgE und ein leichtes Abfallen der spezifischen IgE zu beobachten. In der Folge wurde Insulin Actrapid® wiederum gut vertragen, es kam jedoch erneut zu Lokalreaktionen unter Insulin Novomix®. Bei der Antikörper-Kontrolle am 16.04.2014 zeigte sich ein Anstieg des Gesamt-IgE und insbesondere der spezifischen IgE. Am 13.05.2014 wurde Xolair® 900 mg verabreicht. Vier Wochen später, am 16.06.2014, konnten in der Kontrolle der Antikörper ein leichter Anstieg des Gesamt-IgE und ein starker Abfall der spezifischen IgE beobachtet werden und es wurde erneut Xolair® 900 mg appliziert. Vor der letzten Gabe Xolair® 900 mg am

24.07.2014 erfolgte eine neuerliche Antikörper-Kontrolle, wobei sich ein leichter Anstieg der Gesamt-IgE und der spezifischen IgE präsentierte. (siehe Tabelle 3 und Abbildung 2)

Abbildung 2: Zeitlicher Verlauf von Gesamt-IgE und spezifischen IgE (in kU/l) sowie Xolair®-Gaben im Fall 1 im Jahr 2014 (Die Verbindungslinie zwischen den gemessenen Werten dient lediglich zur besseren Veranschaulichung)



Bei dem zweiten Patienten liegen neben den Ausgangswerten nur die Werte einer Kontrollmessung vor. Diese wurde am 19.05.2016 nach zwei Applikationen Xolair® (am 17.03.2016 und am 18.04.2016) vorgenommen und zeigte einen starken Anstieg sowohl des Gesamt-IgE als auch der spezifischen IgE. (siehe Tabelle 4)

Tabelle 4: Werte Gesamt-IgE und spezifische IgE im Fall 2 (in kU/l)

	02.03.2016	19.05.2016
Gesamt-IgE	813	1045
Insulin Schwein	3,03	23,1
Insulin Rind	2,12	15,4
Insulin Human	3,02	18,7

In beiden Fällen war sowohl nach der ersten Applikation von Xolair® als auch nach den weiteren Applikationen ein Anstieg des Gesamt-IgE zu beobachten. Bezüglich der spezifischen IgE zeigte sich bei beiden Fällen nach der ersten Applikation von Xolair® ebenfalls ein Anstieg, das weitere Verhalten der spezifischen IgE war jedoch unregelmäßig (manchmal kam es zu einem Anstieg, dann wieder zu einem Abfall der Werte).

Im Fall 1 ist ersichtlich, dass die Gesamt-IgE-Spiegel über die ganze Therapiedauer hinweg weit über dem Ausgangswert bestehen blieben.

6 Diskussion

6.1 Diagnostik

6.1.1 Anamnese und Klinik

An erster Stelle der diagnostischen Abklärung stehen eine genaue Anamnese und klinische Untersuchung. Bei der allergischen Typ-I-Reaktion gegen Insulin kommt es typischerweise wenige Minuten bis eine Stunde nach Insulinapplikation zum Auftreten von Symptomen.^{5,7-9,15} Meist präsentieren sich diese als Lokalreaktionen an der Injektionsstelle mit Rötung, Schwellung und Juckreiz; darüber hinaus können auch systemische Reaktionen wie generalisierte Urtikaria, Angioödem, Juckreiz (palmoplantar oder generalisiert), Flush, Übelkeit oder Diarrhö auftreten.^{8,11,15,28-30} Seltener wird auch von schweren anaphylaktischen Zustandsbildern mit Dyspnoe, Tachykardie oder Hypotension berichtet.^{8,11,28} Eine Zunahme der Lokalreaktionen kann die bevorstehende Entwicklung einer systemischen Beteiligung anzeigen.⁸ Häufig geht eine allergische Reaktion gegen Insulin auch mit einer Insulinresistenz einher, hierbei wird vor allem ein Mitspielen von IgG-Antikörpern angenommen.^{7,8} Meist kommt es zu einem Abklingen der Lokalsymptome nach einigen Stunden.^{5,28,31} Allerdings sind auch biphasische Reaktionen möglich, wobei es einige Stunden nach der ersten Reaktion zum erneuten Auftreten von Beschwerden kommen kann, welche dann in Form von Indurationen an der Injektionsstelle über wenige Tage bestehen bleiben können.^{8,9,32} Bei der Genese dieser verzögerten Reaktion werden IgG- und Zell-medierte Mechanismen als ausschlaggebend angenommen.^{5,8} Interessanterweise wurden auch Lokalreaktionen an ehemaligen Injektionsstellen bei Insulinapplikation beobachtet.²⁸

Da bei PatientInnen mit suspizierter Insulinallergie häufig andere Ursachen für die Symptome vorliegen, sollten im Rahmen der Erstuntersuchung alternative Ursachen wie andere Hauterkrankungen (idiopathische Urtikaria, Angioödem), andere systemische Allergien, schlechte Applikationstechnik (epikutan) oder eine Reaktion auf Alkoholtupfer ausgeschlossen werden.^{8,15,33}

Häufig kann bereits anhand der Klinik eine Differenzierung des Allergietyps erfolgen und ein Hinweis auf mögliche auslösende Substanzen aufgegriffen werden (Insulin, Zusatzstoffe, Latex, Nickel, Desinfektionsmittel).^{8,15,33}

In beiden oben beschriebenen Fallberichten an der Dermatologie Graz zeigte sich eine typische Symptomatik mit juckenden, roten Flecken von 20 cm bzw. faustgroßem Durchmesser an den Injektionsstellen. In Fall 1 traten diese nach 15 Minuten auf, was stark für das Vorliegen einer IgE-medierten Reaktion vom Soforttyp spricht. In Fall 2 lag der Zeitpunkt des Auftretens laut Angaben des Patienten innerhalb von Minuten bis wenigen Stunden nach der Insulinapplikation, was jedoch ebenfalls als Typ-I-Reaktion gewertet werden kann (vor allem in Anbetracht der weiteren Ergebnisse im Rahmen der Diagnostik). In Summe kann daher gesagt werden, dass sich beide Fälle in Zusammenschau mit den oben erwähnten typischen Manifestationen in das charakteristische Bild eines jeweils begründeten Verdachtes einer IgE-medierten Soforttyp-Allergie auf Insulinpräparate fügen.

Bei beiden Fällen kam es zum erstmaligen Auftreten der allergischen Reaktion auf Insulin, nachdem ein Wechsel des Präparates erfolgt war bzw. zwischenzeitlich ein anderes Insulinpräparat verwendet worden war. Dass die Entwicklung einer Insulinallergie meist zu Beginn einer neuen Insulintherapie oder bei Wiederaufnahmen der Therapie nach einer zwischenzeitlichen Pause auftritt, wurde bereits zuvor beschrieben.^{5,6,9,15}

6.1.2 Hauttestungen

Zum in-vivo-Nachweis einer Sensibilisierung auf Inhaltsstoffe der Insulinpräparate eignen sich sowohl Prick-Test als auch Intrakutantest.^{8,34} Durch das Einbringen verschiedener Insulinpräparate bzw. einzelner Inhaltsstoffe in die oberen Hautschichten können deren Verträglichkeit verglichen und auslösende Allergene identifiziert werden.⁹

Hierbei sollten zum einen die bereits verwendeten Insulinpräparate zur Identifikation des auslösenden Allergens getestet werden und zum anderen alternative Insulinpräparate für die weitere Therapie. Da häufig Zusatzstoffe wie Protaminsulfat, Metacresol, Zinkchlorid, Phenol, Glycerol und Parabene in den Insulinpräparaten als Allergene fungieren, kann eine Testung derselben sinnvoll sein.^{5,7-9,11,15,28,33} Auch eine Austestung von Latex, welches in der Fläschchenmembran enthalten ist, kann hilfreich sein, da Latex ebenfalls als Auslöser der allergischen Reaktionen infrage kommt.^{5,8,11,15} Teilweise stehen auch Testreihen der Herstellerfirmen zur Verfügung.

Bezüglich der Durchführung und insbesondere im Hinblick auf die Konzentrationen der Lösungen gibt es bisher keine standardisierte Methode. Beim Prick-Test werden meist unverdünnte oder 1:1 verdünnte Insulinpräparate empfohlen; beim Intrakutantest variiert die Verdünnung der Präparate zwischen 1:1 (50 IE/ml) und 1:100 (1 IE/ml).^{5,7,11,30,32,33} Es wird angenommen, dass die höchste Aussagekraft bezüglich Sensitivität und Spezifität durch Konzentrationen zwischen 1:10 und 1:100 erreicht wird (d.h. 1-10 IU/ml).³⁴ Die Positiv-Kontrolle erfolgt mit Histamin, wobei auch hier die Literaturangaben zur Konzentration zwischen 0,001% und 0,1% schwanken,^{7,11,30} und die Negativ-Kontrolle mit NaCl 0,9%. Ebenfalls liegen verschiedene Standards zur Beurteilung der Reaktionen vor, welche üblicherweise nach 15 Minuten erfolgt.^{7-9,11,15} Es besteht der Konsensus, dass bei einem Durchmesser, welcher größer als 1/2 bzw. 2/3 des Durchmessers der Histamin-Kontrolle ist, das Ergebnis als positiv zu werten ist.^{9,15,30,33}

Da es im Rahmen der Hauttestungen in sehr seltenen Fällen auch zum Auftreten anaphylaktischer Reaktionen kommen kann, sollte die Testung durch versiertes ärztliches Personal in Notfallbereitschaft erfolgen und die PatientInnen währenddessen überwacht werden.^{9,11,35}

Für den Fall des Auftretens von verzögerten Reaktionen, sollten die PatientInnen die Teststellen für weitere 2 Tage beobachten.^{7,9}

In dem beschriebenen Fall 2 an der Dermatologie Graz wurden sowohl Prick-Test als auch Intrakutantest durchgeführt. Hierzu wurden für den Prick-Test Verdünnungen von 1:1 und für den Intrakutantest Verdünnungen von 1:10 verwendet, was mit den zuvor genannten Empfehlungen übereinstimmt. Die Testung erfolgte mit den vermutlich allergieauslösenden Insulinpräparaten und mit möglichen Alternativen, wobei alle getesteten Substanzen eine positive Reaktion zeigten. Als potenziell falsch positive Ursache für dieses Resultat konnte eine Urticaria factitia ausgeschlossen werden, da die Kontrolle mit NaCl 0,9% negativ war. Eine Testung von Zusatzstoffen wurde in diesem Fall nicht durchgeführt. Dies begründet sich darin, dass Hauttestungen im Allgemeinen auch ein Risiko für neue Sensibilisierungen beinhalten, weshalb eine Hauttestung nur bei klinischem Verdacht erfolgen sollte und die Testsubstanzen sich auf den vermutlichen Auslöser und Alternativpräparate beschränken sollten.³⁵ In diesem Fall wurde durch die positiven insulinspezifischen IgE-Antikörper Insulin als Auslöser ermittelt, was eine zusätzliche Hauttestung von Zusatzstoffen überflüssig machte.

Es ist bekannt, dass der Prick-Test im Vergleich zum Intrakutantest eine geringere Sensitivität aufweist.^{9,11,15,34} Da sich damit jedoch eine hohe Spezifität erzielen lässt, ist der Einsatz zusätzlich zum Intrakutantest gerechtfertigt.³⁴ Darüber hinaus sollte generell bei Allergietestungen der Prick-Test dem Intrakutantest vorangehen, da zweiterer ein verhältnismäßig höheres Risiko einer anaphylaktischen Reaktion birgt.¹¹

Die Interpretation der Ergebnisse hat immer in Zusammenschau mit der Symptomatik zu erfolgen, da auch bei PatientInnen ohne allergische Reaktion auf die Insulininjektionen positive Resultate der Hauttestungen auf Insulin oder Zusatzstoffe wie Protamin beobachtet wurden.^{8,9,15,29,34} Ein negativer Intrakutantest schließt eine Allergie gegen das getestete Präparat weitgehend aus, wobei hier wiederum das Ausmaß der Verdünnung berücksichtigt werden muss.^{15,34}

6.1.3 IgE-Spiegel

Einen weiteren essentiellen Bestandteil der Diagnostik der Typ-I-Allergie gegen Insuline stellt die Messung von Gesamt-IgE und spezifischen IgE dar.

Die Bestimmung erfolgt mittels RAST (=Radio-Allergo-Sorbent-Test) bzw. CAP-FEIA (=Fluoreszenz-Enzym-Immunoassay) und wird je nach Höhe des gemessenen Wertes in verschiedene Klassen eingeteilt. Meist wird hierfür der auch in den beschriebenen Fällen an der Dermatologie Graz verwendete ImmunoCAP[®] (CAP-FEIA) herangezogen. (siehe Tabelle 5)

Tabelle 5: Einteilung der RAST-Klassen von spezifischen IgE bei Anwendung von ImmunoCAP[®]

RAST-Klasse	Bereich (in kU/l)	Bewertung
0	0,00 – 0,35	Nicht vorhanden oder nicht nachweisbar
1	0,35 – 0,70	Niedrig
2	0,70 – 3,50	Mittel
3	3,50 – 17,5	Hoch
4	17,5 – 50,0	Sehr hoch
5	50,0 – 100	Sehr hoch
6	> 100	Sehr hoch

An spezifischen IgE-Antikörpern können jene gegen humanes, bovines und porcines Insulin bestimmt werden, bei Verdacht auf eine Allergie gegen Zusatzstoffe auch IgE gegen Protamin und Latex.⁸ Da bei PatientInnen mit Insulinallergie das Vorkommen einer Penicillinallergie erhöht ist, können bei klinischem Verdacht auf Penicillinallergie zusätzlich auch IgE gegen Penicilloyl G und V sowie Ampicilloyl ermittelt werden.^{8,33}

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist wiederum die klinische Symptomatik zu berücksichtigen, da leicht erhöhte Werte von spezifischen IgE auch bei vielen nicht-allergischen PatientInnen unter Insulintherapie vorkommen können.^{8,9,15,29,35,36} Erhöhte IgE-Antikörper zeigen lediglich eine Sensibilisierung an, eine Allergie hingegen definiert sich erst über das Auftreten allergischer Symptome.⁸ Meist sind die spezifischen IgE bei vorliegender Insulinallergie positiv, es wurde jedoch auch von einem Fall berichtet, bei welchem trotz eindeutiger Klinik und Hauttestungen die insulinspezifischen IgE negativ waren.³⁷

Die Werte des Gesamt-IgE können normal oder erhöht sein, wobei der Normwert unter 100 kU/l liegt.^{8,11} Zu beachten ist, dass bei sehr stark erhöhtem Gesamt-IgE-Spiegel die

spezifischen IgE falsch positiv sein können.¹¹ In diesem Zusammenhang sind die IgE-Werte der beiden oben angeführten Fälle an der Dermatologie Graz zu diskutieren: Im Fall 1 zeigten sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung die Werte des Gesamt-IgE normal bzw. leicht erhöht, die Werte der insulinspezifischen IgE waren verhältnismäßig stark erhöht, was deutlich für das Vorliegen einer IgE-mediierten Insulinallergie spricht. Bei dem zweiten Fall jedoch bestand eine massive Erhöhung der Gesamt-IgE-Werte (813 kU/l) und eine verhältnismäßig geringe Erhöhung der spezifischen IgE-Werte. In Anbetracht der oben erwähnten Möglichkeit, dass hierdurch falsch positive Werte entstehen könnten, ist das Resultat nicht unkritisch zu betrachten. In Zusammenschau mit den Symptomen des Patienten und vor allem den Ergebnissen der Hauttestungen kann jedoch von einer Typ-I-Allergie ausgegangen werden. Spezifische IgE gegen Protamin und Latex waren bei dem Patienten negativ, was diese Komponenten als auslösende Substanzen sehr unwahrscheinlich macht. Es fanden sich auch keine erhöhten spezifischen IgE-Werte gegen Penicilloyl G und V, was gegen das zusätzliche Vorliegen einer Penicillinallergie spricht.

6.1.4 Weitere Untersuchungen

Da Tryptase als Mastzellmediator eine Rolle bei IgE-medierten Reaktionen spielt, ist auch eine Bestimmung des Tryptasespiegels bei Verdacht auf Insulinallergie sinnvoll. Vor allem zur Bestätigung einer Anaphylaxie kann der Wert hilfreich sein, indem ein Vergleich zwischen dem Tryptasewert kurz nach der Reaktion (1-2 Stunden) und dem Basis-Tryptasewert (nach 2-3 Tagen) gezogen wird.³⁵ Ein erhöhter Basis-Tryptasewert kann Hinweis für das Vorliegen einer Mastozytose sein, was wiederum ein erhöhtes Risiko für schwere anaphylaktische Reaktionen darstellt.¹⁴

Darüber hinaus können im Rahmen der allergologischen Abklärung bei Verdacht auf Insulinallergie die insulinspezifischen IgG-Antikörper gegen humanes Insulin aus dem Serum bestimmt werden.^{7,8} IgG-Antikörper spielen vermutlich bei der Entstehung der Insulinresistenz eine wichtige Rolle.^{6-9,11} Zu beachten ist, dass die Werte bei PatientInnen mit Insulinallergie unauffällig sein können.⁸ Umgekehrt ist auch bei insulinpflichtigen PatientInnen ohne Insulinallergie häufig ein erhöhter Wert zu beobachten.⁷ Um die klinische Relevanz der erhöhten insulinspezifischen IgG-Spiegel zu evaluieren, verwendeten Jaeger et al. eine zeitabhängige Bindungs/Dissoziations-Analyse.⁷ Diese Untersuchung zielt darauf ab, die Insulin-Bindungskapazität der IgG-Antikörper und dadurch den Anteil des Antikörper-gebundenen und somit neutralisierten Insulins zu ermitteln.

Bei dem zweiten Fall an der Dermatologie Graz wäre eine dementsprechende Analyse der IgG-Antikörper interessant gewesen, da der Patient immer wieder an hyperglykämischen Entgleisungen litt, was möglicherweise auch in einem Zusammenhang mit IgG-Antikörpern und dadurch bedingter Insulinresistenz stehen könnte.

6.2 Therapie

Im diesem Kapitel soll nicht auf die Akuttherapie der Insulinallergie nach den allgemeinen Leitlinien zur Anaphylaxie eingegangen werden, sondern auf die langfristigen Therapieoptionen.

Allergische Lokalreaktionen auf Insulinpräparate können spontan sistieren, ohne dass eine Unterbrechung der Insulintherapie dafür nötig ist.^{5,9,15} Wenn die Lokalreaktionen jedoch über Wochen anhalten oder systemische Reaktionen auftreten, sollte eine genaue diagnostische Abklärung durchgeführt und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden.^{5,15}

6.2.1 Wechsel des Insulinpräparates

Das Ausweichen auf andere Insulinpräparate stellt die Therapie der ersten Wahl dar.¹⁵ Diese Möglichkeit bietet sich an, wenn die Sensibilisierung auf eine einzige Insulinart oder einen bestimmten Zusatzstoff beschränkt ist. Je nach Ergebnis der Hauttestungen besteht dann die Möglichkeit des Ausweichens auf ein Präparat, das das Allergen nicht enthält.^{8,15}

Vergleicht man die Immunogenität der verschiedenen Insuline, so zeigt bovines Insulin die höchste Immunogenität, gefolgt von porcinem Insulin. Humaninsulin weist eine verhältnismäßig geringere Immunogenität auf.^{5,6,8,9} Seit dem Einsatz von Insulinanaloga wird auch die Frage um deren immunogenes Potenzial stark diskutiert.^{8,15} Da bei Insulinanaloga einzelne Aminosäuren des Insulinmoleküls ausgetauscht sind, kann ein Wechsel auf diese Präparate je nach Hauttestung eine Alternative bieten.^{5,8,9,15,29} Von kurzwirksamen Insulinanaloga wird angenommen, dass sie aufgrund ihres schnellen Zerfalls in Monomere weniger immunogen sind.^{5,7} Pratt et al. begründeten die geringere Immunogenität in der raschen Absorption und somit kürzeren Expositionsdauer im subkutanen Fettgewebe.³⁸ Andererseits können auch Insulinanaloga eine allergische Reaktion bedingen.^{5,8,9,15,29}

Eine mögliche Kreuzreaktivität zwischen den verschiedenen Insulinarten wird angenommen, da einige PatientInnen Sensibilisierungen auf Präparate zeigten, die sie vorher noch nie verwendet hatten.^{6,30}

Bei Vorliegen eines Typ 2 Diabetes mellitus kann ein Wechsel auf orale Antidiabetika erwogen werden, sofern eine ausreichende Restfunktion des Pankreas gegeben ist und damit zufriedenstellende Blutzucker-Werte erzielt werden können.^{7-9,11} Obwohl der Patient im zweiten beschriebenen Fall an der Dermatologie Graz schließlich auf orale Antidiabetika umgestellt werden konnte, war diese Möglichkeit zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und vor Gabe von Xolair[®] nicht gegeben, da er damals rezidivierend massive hyperglykämische Entgleisungen unter Insulintherapie aufwies.

Beim Vorliegen multipler Sensibilisierungen oder mangelnder glykämischer Kontrolle durch die Ausweichpräparate ist ein Wechsel auf andere Präparate wenig erfolgversprechend und andere Therapieoptionen müssen erwogen werden.³⁹

Da bei den Fällen an der Dermatologie Graz ebenfalls multiple Sensibilisierungen vorlagen und auch die Anwendung anderer Insulinpräparate inklusive kurzwirksamer Insulinanaloga keine Besserung der Symptome bzw. keine ausreichende Kontrolle des Blutzuckerspiegels brachte, musste nach anderen Therapiemöglichkeiten gesucht werden.

6.2.2 Symptomatische Therapie

Die symptomatische Therapie kann mit oralen Antihistaminika und in schwereren Fällen auch mit oralen Glukokortikoiden erfolgen.^{8,15} Meist führt dies zu einer Linderung der Symptome, jedoch ist nicht immer eine ausreichende Symptomkontrolle erzielbar.¹¹ Zudem sollten die Nebenwirkungen einer systemischen Therapie mit Kortikosteroiden berücksichtigt werden – im Falle einer Insulinallergie besonders in Bezug auf Hyperglykämien und konsekutiv erhöhten Insulinbedarf –, weshalb eine Steroidgabe möglichst bald auf eine relativ niedrige Dosis reduziert werden sollte.^{11,15} Auch der Einsatz anderer Immunsuppressiva wie Azathioprin und Methotrexat ist aufgrund möglicher Nebenwirkungen limitiert.¹⁵

Eine weitere Möglichkeit bietet die lokale Injektion von antiinflammatorischen Substanzen zur Unterdrückung von Lokalreaktionen. Loeb et al. berichteten, dass durch Hinzufügen eines Antihistaminikums die Typ-I-Reaktion und durch Zusatz eines Glukokortikoids die Typ-IV-Reaktion unterbunden werden konnte.⁴⁰ Allerdings zeigten sich Schwierigkeiten bezüglich der gemeinsamen Lagerung und Interaktion der drei Substanzen. Die gemeinsame Injektion von Dexamethason und Insulin (1 µg/Insulineinheit) wurde jedoch als therapeutische Option beschrieben.⁴⁰ Auch andere AutorInnen wiesen auf diese Therapieoption hin, es wurde allerdings auch von einem Wiederauftreten der Symptome unter dieser Therapie berichtet.^{11,38}

6.2.3 Desensibilisierung

Die Desensibilisierung, auch spezifische Immuntherapie genannt, erfolgt mittels subkutaner Applikation des Allergens in steigender Konzentration bis die therapeutische Dosis ohne maßgebliche Reaktionen toleriert wird.⁸ Der genaue Mechanismus ist unbekannt.^{8,9} Das Verfahren findet vor allem Anwendung bei Unmöglichkeit des Wechsels auf ein anderes Präparat und bei unzureichender Symptomkontrolle durch die Therapie mit Antihistaminika und/oder Glukokortikoiden.⁸ Zur Desensibilisierung sollte jenes Insulinpräparat gewählt werden, das zur Einstellung des Blutzuckers am besten geeignet ist und im Hauttest eine eher geringe Reaktion hervorruft.²⁹ In der Literatur finden sich verschiedene Protokolle bezüglich Dosierungen und Zeitablauf.^{8,11,28} Beim Auftreten allergischer Reaktionen sollte die Dosis beibehalten oder um eine Stufe reduziert werden, bevor eine weitere Steigerung versucht werden kann.^{8,9,11} Da das Auftreten anaphylaktischer Reaktionen im Rahmen der Desensibilisierung möglich ist, sollten die PatientInnen währenddessen überwacht werden und das Personal für den Notfall ausgestattet und geschult sein.^{8,9,11}

Bei der Desensibilisierung von PatientInnen mit Insulinallergie stellt der ständige Insulinbedarf eine klinisch relevante Problematik dar. Das Schnellverfahren ist binnen 2 Tagen möglich, da jedoch zu Beginn sehr niedrige subtherapeutische Dosen verwendet werden, ist der Insulinbedarf der PatientInnen nicht gedeckt, was in der Folge zu potenziellen Blutzuckerentgleisungen führt und eine Desensibilisierung unmöglich machen kann. In der Literatur finden sich jedoch Möglichkeiten zur Umgehung der Problematik: Eine temporäre Überbrückung mittels kohlenhydratarmer Diät oder oralen Antidiabetika ist möglich, sowie die simultane Verabreichung von Insulin mit nicht zur Desensibilisierung verwendeten Präparaten – beispielsweise als kontinuierliche subkutane Infusion.^{8,11} Auch die intravenöse Verabreichung von Insulin kann angewandt werden, um den Insulinbedarf zu decken.²⁹ Umgekehrt ist bei der Verabreichung von hohen Insulindosen im Rahmen der spezifischen Immuntherapie gegebenenfalls eine Glukoseinfusion nötig, um Hypoglykämien zu vermeiden.⁸

Zur besseren Toleranz der Desensibilisierung können gleichzeitig Antihistaminika oder Glukokortikoide systemisch verabreicht werden.^{9,15,29}

Der Einsatz der spezifischen Immuntherapie führte in mehreren Fällen zu einer signifikanten Besserung oder einem Verschwinden der Symptome.^{8,9,15,34} Jedoch kann es trotz erfolgreicher Desensibilisierung nach einiger Zeit erneut zum Auftreten von allergischen Symptomen kommen.^{7-9,15,41-43}

6.2.4 Kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII)

Eine weitere Therapiemöglichkeit bei Insulinallergie bietet die kontinuierliche subkutane Insulininfusion. Dabei werden kontinuierlich kleine Mengen Insulin mithilfe einer Insulinpumpe subkutan appliziert. Valentini et al. nahmen an, dass durch die kontinuierliche Präsenz von Insulin an der Injektionsstelle die Mastzellen in einem ständigen Stadium der Degranulation verbleiben und so die immunologische Reaktion blockieren.⁴⁴

Da die Therapie initial mit sehr geringen Insulindosen erfolgt und erst langsam auf die Basalrate gesteigert wird, um allergische Reaktionen zu vermeiden, ist ähnlich wie bei der Desensibilisierung ein Management des Insulinbedarfs bzw. der Blutzuckerkontrolle nötig.³⁷ Nach Erreichen der therapeutischen Dosis wird diese beibehalten und vor den Mahlzeiten temporär erhöht. Meist werden kurzwirksame Insulinanaloga verwendet.^{5,9,11}

In der Literatur finden sich mehrere Fälle, bei denen durch diese Therapie eine ausreichende Deckung des Insulinbedarfs ohne das Wiederauftreten allergischer Symptome möglich war.^{5,29,31,38,44,45} Nach Absetzen der kontinuierlichen Gabe mittels CSII und Fortführung der Therapie mittels intermittierenden Insulingaben, berichteten Valentini et al. jedoch von einem Wiederkehren der allergischen Symptomatik, welche unter erneuter Anwendung der CSII wieder verschwand.⁴⁴ Es wurde in einigen Fällen auch ein Wiederauftreten der Beschwerden während der fortlaufenden Therapie mit CSII beobachtet.^{5,15}

Auch von der Kombination einer subkutanen Insulininfusion mit niedrigdosierten Kortikosteroiden wurde berichtet, um eine bessere lokale Verträglichkeit zu gewährleisten.³²

6.2.5 Intravenöse Insulinapplikation

Die intravenöse Verabreichung von Insulin kann nicht nur zur Akuttherapie bei hyperglykämischer Entgleisung eingesetzt werden, sondern bietet auch eine Möglichkeit bei therapieresistenten Fällen der Insulinallergie.

Asai et al. berichteten von einem Patienten mit schwerer systemischer Insulinallergie, bei dem nach Misserfolg von symptomatischer Therapie, Desensibilisierung und kontinuierlicher subkutaner Insulininfusion (CSII) eine intravenöse Insulintherapie begonnen wurde.⁴¹ Die Behandlung wurde komplikationslos und ohne Auftreten allergischer Symptome vertragen. Interessanterweise kam es jedoch nach einem anschließenden Therapieversuch mit subkutaner Injektion zum Wiederauftreten der Symptome.

Neville et al. publizierten zwei pädiatrische Fälle, bei welchen ebenfalls Wechsel des Präparates, symptomatische Therapie, Desensibilisierung und CSII nicht zielführend waren und eine intravenöse Therapie ohne allergische Reaktionen durchgeführt werden konnte.³⁷ Eine anschließende Umstellung auf CSII war bei beiden Kindern erfolgreich.

Die Ergebnisse legen nahe, dass die Insulinaggregation im subkutanen Fettgewebe eine Rolle bei der Induktion der Immunreaktion spielt, was bei der intravenösen Verabreichung umgangen wird.⁴¹

Analog dazu wurden auch bei der Spättyp-Allergie auf Heparin unterschiedliche Reaktionen je nach Applikationsart beobachtet, wo in mehreren Fällen PatientInnen auf die subkutane Injektion allergisch reagierten, bei der intravenösen Verabreichung jedoch beschwerdefrei waren.^{46,47}

Allerdings berichteten Cavelti-Weder et al. von einem Patienten mit schwerer Insulinallergie, der auf die intravenöse Verabreichung von Insulin einen anaphylaktischen Schock entwickelte.⁴³ Daher ist auch bei der intravenösen Applikation Vorsicht geboten.

6.2.6 Pankreastransplantation

Bei lebensbedrohlicher generalisierter Insulinallergie und Versagen der anderen zuvor genannten Therapien, wurde in einzelnen Fällen eine Pankreastransplantation erfolgreich durchgeführt.^{48,49}

Léonet et al. berichteten, dass nach der Transplantation keine exogene Insulinzufuhr zur Blutzuckerkontrolle mehr benötigt wurde. Als aber im Rahmen einer Glukokortikoidtherapie temporär wieder Insulininjektionen nötig waren, kam es interessanterweise sofort wieder zum Auftreten allergischer Reaktionen.⁴⁸

Trotz des Vorteils der Unabhängigkeit von exogenem zugeführtem Insulin, ist in Anbetracht der Operationsrisiken und der lebenslangen Immunsuppression die Indikation zur Pankreastransplantation sorgfältig abzuwägen.

Bei dem von Léonet et al. präsentierten Fall handelte es sich um eine schwere Allergie auf die Zusatzstoffe Metacresol und Protamin, nicht aber auf Insulin selbst. Besonders in solchen Fällen sollten zuerst alle anderen Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft werden.⁴⁸

Auch Koroscil et al. berichteten von einer jungen Patientin mit Insulinallergie, bei der alle anderen Therapieversuche erfolglos waren, weswegen die Entscheidung zur Pankreastransplantation getroffen wurde.⁵⁰ Zum weiteren Verlauf bezüglich der Pankreastransplantation finden sich in dem Artikel jedoch keine Angaben.

6.2.7 Omalizumab

Obwohl die Zulassung des monoklonalen Anti-IgE-Antikörpers Omalizumab (Xolair®) derzeit auf schweres persistierendes Asthma und chronische spontane Urtikaria beschränkt ist, findet häufig ein Off-Label-Einsatz insbesondere bei IgE-medierten Erkrankungen statt.^{13,17} Dementsprechend scheint die Verwendung von Omalizumab bei PatientInnen mit IgE-medierter Insulinallergie als vielversprechende Option bei therapieresistenten Fällen. In der Literatur finden sich derzeit nur einige wenige Fälle, in denen Omalizumab bei PatientInnen mit Insulinallergie eingesetzt wurde. Diese sollen hier dargestellt und gemeinsam mit den Fällen an der Dermatologie Graz diskutiert werden.

Yong et al. berichteten von einer Patientin mit Typ 1 Diabetes mellitus und allergischen Reaktionen gegen Insulin in Form einer schweren generalisierten Urtikaria, welche durch Prick-Test und insulinspezifische IgE-Antikörper (5,75 kU/l) als Typ-I-Reaktion gegen Insulin bestätigt wurden.²⁷ Diverse Therapieversuche wie Wechsel des Präparates, symptomatische Therapie mit Antihistaminika und Desensibilisierung brachten nicht den gewünschten Erfolg. Lediglich die Gabe von Prednisolon (5 mg/Tag) erzielte zuerst eine Besserung der Symptome. Nach 3 Jahren stieg der Bedarf an Prednisolon zur Symptomkontrolle jedoch auf 15 mg pro Tag an, und es traten Kortikosteroid-bedingte Nebenwirkungen auf wie erhöhter HbA1c (9,6-11,3%), Gewichtszunahme, Osteoporose und Gedächtnisstörungen. Daraufhin ergab sich die Notwendigkeit, andere Therapieoptionen in Betracht zu ziehen. Eine Immunsuppression mit Azathioprin und Methotrexat wurde wegen schwerer Nebenwirkungen bald wieder beendet. Der Einsatz von Omalizumab wurde erwogen, aber wegen der massiv erhöhten Gesamt-IgE-Werte (3710 IU/ml) und der daraus folgenden Gefahr der Bildung von Immunkomplexen als zu riskant erachtet. Daher wurde zuerst eine Therapie mit Rituximab, einem Anti-CD20-Antikörper zum Abbau von B-Zellen, und Mycophenolat Mofetil eingeleitet, was zu einer Senkung des Gesamt-IgE-Spiegels führte (auf 657 IU/ml). Die Therapie mit Omalizumab konnte daraufhin begonnen werden und es kam innerhalb von zwei Wochen zu einer Besserung der Symptome. Die IgE-Spiegel stiegen unter Omalizumab wie erwartet an, blieben im weiteren Verlauf aber unter 1000 IU/ml. Prednisolon konnte ausgeschlichen werden und die Therapie wurde mit Mycophenolat Mofetil und Omalizumab fortgesetzt. Nach 2 Jahren präsentierte sich die Patientin weiterhin asymptomatisch und mit zufriedenstellenden Blutzuckerwerten.⁵¹ Im Rahmen dieses Fallberichtes stellt sich die

Frage, ob die beschriebene Wirksamkeit von Omalizumab durch die zusätzliche Gabe von Mycophenolat Mofetil beeinflusst sein könnte. Die AutorInnen erwähnten jedoch, dass unter der alleinigen Gabe von Mycophenolat Mofetil die Steroiddosis beibehalten werden musste, da es bei geringer Reduktion von Prednisolon zum Auftreten von allergischen Symptomen kam. Erst nach Beginn mit Omalizumab konnte Prednisolon ausgeschlichen werden, ohne dass es zum Wiederauftreten der Symptome kam. Umgekehrt kann man hinterfragen, ob die Erhaltungstherapie mit Omalizumab auch ohne zusätzliche Gabe von Mycophenolat Mofetil möglich gewesen wäre.

Matheu et al. schilderten den Fall eines Patienten mit schwerer Insulinallergie (Juckreiz, Quaddeln, einige Episoden der Anaphylaxie) bei bekanntem Diabetes mellitus Typ 1.⁴² Der positive Prick-Test auf alle getesteten Insuline und die positiven insulinspezifischen IgE-Antikörper sowie ein Provokationstest mit 2 Einheiten Normalinsulin bestätigten die Diagnose. Eine Desensibilisierung wurde durchgeführt und erzielte zuerst gute Erfolge, nach Monaten kehrten die Beschwerden jedoch zurück. Daher wurde eine Therapie mit Omalizumab (300 mg subkutan alle 2 Wochen) eingeleitet, was unter 5 mg Levocetirizin pro Tag zu einem Verschwinden der Symptome führte. Im Artikel liegen darüber hinaus keine Angaben zum weiteren Verlauf vor.

Ein weiterer Fall mit schwerer systemischer Insulinallergie wurde von Cavelti-Weder et al. mit Omalizumab behandelt.⁴³ Es handelte sich um einen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, der schwere allergische Reaktionen auf Insulin mit Lokalreaktionen, Urtikaria und Dyspnoe zeigte und eine unzureichende Blutzuckereinstellung aufwies. Die Diagnose wurde durch einen positiven Prick-Test auf alle getesteten Insuline und erhöhte spezifische IgE-Antikörper gegen humanes, bovines und porcines Insulin bestätigt. Eine Desensibilisierung brachte nur eine vorübergehende Linderung der Symptome. Interessanterweise wurde von den AutorInnen auch eine schwere anaphylaktische Reaktion des Patienten auf intravenös verabreichtes Insulin berichtet, was im Gegensatz zu vorigen Publikationen steht, welche die gute Verträglichkeit der intravenösen Applikation bei PatientInnen beschrieben, die auf subkutane Injektionen allergisch reagierten.^{37,41} Infolge des Versagens herkömmlicher Strategien wurde bei dem von Cavelti-Weder et al. geschilderten Fall eine Therapie mit Omalizumab begonnen (300 mg intramuskulär alle 4 Wochen). Nach 6 Monaten wurde ein zweiter Versuch der Desensibilisierung unternommen und ein langwirksames Insulinanalogon konnte ohne Auftreten von allergischen Reaktionen verabreicht werden; auch eine Normalisierung der

Blutzuckerspiegel wurde beobachtet. Nach einigen Monaten wurde Omalizumab bis zum Wiederauftreten der Urtikaria reduziert und hierdurch die Erhaltungsdosis auf die Verabreichung von Omalizumab alle 9 Wochen zu 300 mg festgelegt. Im follow-up nach 3 Jahren zeigten sich gute Langzeitergebnisse bei einem symptomfreien Patienten mit zufriedenstellender Blutzuckereinstellung. Dieser Fallbericht ist besonders interessant in Bezug auf das Zusammenspiel von Omalizumab und Desensibilisierung: In der Literatur fanden sich einige Angaben zur positiven Wirkung von Omalizumab als Vorbehandlung vor einer Desensibilisierung bei anderen IgE-medierte Erkrankungen.^{13,17} Auch in diesem von Cavelti-Weder et al. präsentierten Fall war eine Desensibilisierung unter Therapie mit Omalizumab möglich. Auf die Fragestellung, ob die Gabe von Omalizumab auch nach erfolgreicher Desensibilisierung weiterhin notwendig ist, lässt sich für diesen Fallbericht eine klare Antwort finden. Die Häufigkeit der Verabreichung von Omalizumab konnte nach der Desensibilisierung auf 9-Wochen-Intervalle reduziert werden, ein gänzlich Absetzen der Therapie wurde im Rahmen der Desensibilisierung jedoch nicht ermöglicht.⁴³ Zu beachten ist auch, dass in diesem Fall Omalizumab intramuskulär verabreicht wurde, was im Gegensatz zur herkömmlichen subkutanen Applikation steht.

Koroscil et al. berichteten vom Fall einer jungen Patientin mit Typ 1 Diabetes mellitus, die seit 3 Jahren Lokalreaktionen an der Einstichstelle ihrer Insulinpumpe aufwies und eine schlechte glykämische Kontrolle zeigte.⁵⁰ Im Prick-Test präsentierten sich Reaktionen auf verschiedene Insulinpräparate. Die spezifischen IgE waren zuerst unauffällig bei erhöhtem Gesamt-IgE, bei späterer Testung jedoch massiv erhöht. Eine Biopsie zeigte eine Pannikulitis mit zahlreichen eosinophilen Granulozyten und ein Epikutantest ergab eine starke Reaktion auf Normalinsulin-Verdünnungsmittel. Verschiedene Therapien wie Antihistaminika, topische Steroide, gemeinsame Injektion von Dexamethason mit dem Insulinpräparat, Wechsel auf alle verfügbaren Präparate, Omalizumab (über 8 Monate), Desensibilisierungsversuche (intravenös und mit kontinuierlicher subkutaner Insulininfusion) sowie die Verabreichung von Methotrexat schlugen fehl. Durch die Desensibilisierungen konnte kurzzeitig eine Besserung der Symptome erreicht werden, aber nach Ende der Desensibilisierung kam es innerhalb von einer Woche zum Wiederauftreten von Symptomen. Daher wurde die Patientin als Kandidatin für eine Pankreastransplantation erwogen. Diese Publikation stellt in der Literatur den ersten Fall von Typ-I-Allergie auf Insulin dar, bei welchem Omalizumab nicht zu einer Linderung der Symptome führte. Genauere Angaben zur durchgeführten Therapie mit Xolair[®] (Dosis,

eventuell temporäre Besserung der Symptome etc.) konnten dem Artikel nicht entnommen werden. Das fehlende Ansprechen auf diverse Therapien und der stark positive Epikutantest auf Verdünnungsmittel lassen auch eine Typ-IV-Reaktion möglich erscheinen. Da jedoch im Prick-Test alle Insuline positiv waren, kann von einer Typ-I-Reaktion ausgegangen werden. Eine therapeutische Alternative zur Pankreastransplantation würde in diesem Fall die langfristige Insulinapplikation über einen Zentralvenenkatheter bieten, wie von Asai et al. vorgestellt, sofern die Patientin dies gut verträgt.⁴¹ In Anbetracht des jungen Alters der Patientin schien hier eine Pankreastransplantation jedoch sinnvoller.

Betrachtet man die beiden im Rahmen dieser Arbeit vorgestellten Fälle an der Dermatologie Graz, so finden sich einige interessante Aspekte, die hier diskutiert werden sollen.

Nach der ersten Verabreichung von Omalizumab kam es bei beiden Fällen innerhalb von 1 bis 4 Wochen zu einer Linderung bzw. zum Verschwinden der allergischen Symptome, was für die Wirksamkeit von Omalizumab bei einer Typ-I-Allergie auf Insulin spricht.

Bei beiden Fällen war nach Beginn der Xolair[®]-Therapie ein Anstieg der Werte von Gesamt-IgE und spezifischen IgE zu beobachten. Das Ansteigen des Gesamt-IgE unter Omalizumab ist ein voraussehbarer Effekt der Therapie und lässt sich durch das Miteinbeziehen der von Omalizumab gebundenen IgE erklären, welche eine längere Halbwertszeit aufweisen als die freien IgE.^{12,19} Auch der Anstieg der spezifischen IgE unter Omalizumab wurde bereits in einer Studie an PatientInnen mit Asthma beobachtet, wobei eine positive Korrelation zu den Ausgangswerten der spezifischen IgE vor Therapiebeginn bestand.¹⁹

Im Fall 1 konnte durch die Xolair[®]-Therapie zuerst Symptombefreiheit unter Applikation von Insulin Actrapid[®] erzielt werden. Bei versuchsweiser Umstellung auf Insulin Novomix[®], welches eine bessere Blutzuckereinstellung gewährleisten sollte, traten jedoch erneut Lokalreaktionen auf, die sich erst durch eine höhere Dosis von Xolair[®] verhindern ließen. Diese Tatsache lässt sich in einer besseren Verträglichkeit von Insulin Actrapid[®] bei der Patientin begründen, welche auch schon bei der Erstvorstellung in der Allergieambulanz evident war. Allerdings kam es zum Wiederauftreten von Reaktionen auf Insulin Actrapid[®] nach dem gescheiterten Therapieversuch mit Insulin Novomix[®], obwohl zuvor Insulin Actrapid[®] unter Therapie mit Xolair[®] gut vertragen wurde. In Zusammenschau mit den

IgE-Werten zeigte sich hier eine Korrelation. Zeitgleich mit der Abnahme der Lokalreaktionen auf Insulin Actrapid® unter Xolair® 300 mg kam es zu einem Absinken von Gesamt-IgE und spezifischen IgE. Nach dem anschließenden Therapieversuch mit Insulin Novomix® war 14 Tage später ein Anstieg von Gesamt-IgE und spezifischen IgE zu beobachten, was mit dem Wiederauftreten von Symptomen einherging. Nach Erhöhung der Xolair®-Dosis auf 600 mg wurde ein zweiter Therapieversuch mit Insulin Novomix® durchgeführt, was wiederum im Auftreten von Symptomen und Erhöhung von Gesamt-IgE und spezifischen IgE resultierte. Aus diesen Beobachtungen lässt sich ein Zusammenhang zwischen Klinik und Höhe der IgE-Spiegel vermuten. In der letzten Kontrolle hatte die Patientin unter Xolair® 900 mg die Injektionen von Insulin Novomix® gut vertragen. Zu diesem Zeitpunkt lagen die Gesamt-IgE-Spiegel weit über dem Ausgangswert. Die Werte der spezifischen IgE waren ebenfalls höher als zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, jedoch deutlich niedriger als unter den beschriebenen Reaktionen auf Insulin Novomix®.

Bei beiden Fällen wurden keine Komplikationen bezüglich der Verabreichung von Omalizumab bemerkt, obwohl die Xolair®-Dosis in Fall 1 auf 900 mg gesteigert wurde. Allerdings trat in Fall 2 zwei Wochen nach der dritten Xolair®-Gabe eine leukozytoklastische Vaskulitis auf. Da diese durch die Ablagerung von Immunkomplexen an den Gefäßwänden verursacht ist und Xolair® als auslösender (Co-)Faktor nicht auszuschließen war, wurde die Therapie beendet. Es ist jedoch zu beachten, dass der Patient bereits 3 Jahre zuvor ebenfalls wegen einer leukozytoklastischen Vaskulitis in Behandlung war. Darüber hinaus kam es bei dem Patienten auch nach Absetzen von Xolair® zu einer Verschlechterung der Vaskulitis. Durch diese Beobachtungen kann die Rolle von Omalizumab als Auslöser der Vaskulitis hinterfragt werden, eine ursächliche Beteiligung kann jedoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Obwohl sich in den beiden Fällen die Wirkung von Xolair® durch eine Linderung der Symptome innerhalb weniger Wochen zeigte, ist der Langzeiteffekt nach Absetzen der Therapie nur eingeschränkt beurteilbar. In Fall 1 wurde die Gabe von Xolair® versuchsweise beendet, da Insulin Novomix® bis auf gelegentliche minimale Lokalreaktionen gut vertragen wurde. Über den weiteren Verlauf liegen die Angaben der Patientin 2,5 Jahre später vor, Insulin Novomix® seitdem weiterhin gut vertragen zu haben. Da ein Wiederansteigen der freien IgE nach Ende der Xolair®-Therapie und ein entsprechendes Wiederauftreten der Symptome zu erwarten wäre, scheint dieser Verlauf überraschend. In Fall 2 bleibt der Langzeitverlauf unter Xolair® ungewiss, da die Therapie

nach Auftreten der leukozytoklastischen Vaskulitis beendet wurde. Bezüglich des Verlaufes nach Xolair[®]-Therapie konnte bei der nachfolgenden Umstellung von Insulin Humalog[®] auf Insulin Novorapid[®] ein Auftreten von allergischen Symptomen beobachtet werden. Da unter Insulin Novorapid[®] die Blutzuckerspiegel optimal eingestellt waren, wurde ein Auslassversuch in die Wege geleitet und die Therapie des Diabetes lediglich mit einem oralen Antidiabetikum fortgeführt. Dadurch stehen keine weiteren Informationen über das Auftreten allergischer Reaktionen auf Insulin nach Ende der Xolair[®]-Therapie zur Verfügung.

Interessanterweise kam es im Fall 2 durch die Xolair[®]-Therapie auch zu einer deutlichen Besserung der Blutzuckereinstellung (ursprünglich Werte über 400 mg/dl, in den ersten Wochen nach Therapiebeginn absinken auf 100-250 mg/dl), was eine Beteiligung der IgE-Antikörper an der vorherigen hyperglykämischen Problematik vermuten lässt. Allerdings waren die Blutzuckerwerte auch Monate nach Beendigung der Xolair[®]-Therapie noch in einem optimalen Bereich eingestellt (trotz Wiederauftreten von allergischen Lokalreaktionen), sodass auf die Insulintherapie verzichtet werden konnte. Dieser Umstand relativiert wiederum die oben vermutete Bedeutung von IgE und Omalizumab bezüglich der Blutzuckerwerte.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Anwendung von Omalizumab bei PatientInnen mit Insulinallergie eine Therapieoption darstellt, welche sich in den meisten der bisher publizierten Fälle als wirksam und komplikationsarm präsentiert hat. Für eine genauere Beurteilung der Wirksamkeit sind jedoch größere Fallzahlen und Studien erforderlich. In Anbetracht der begrenzten Erfahrungen zum Einsatz bei Insulinallergie und der hohen Kosten des Medikamentes gestaltet sich ein routinemäßiger Off-Label-Einsatz schwierig. Trotz dieser Hürden scheint die weitere Erforschung anhand der bisherigen Datenlage, was die Wirksamkeit von Omalizumab bei IgE-medierten Erkrankungen und die Fallberichte zum Einsatz bei Insulinallergie betrifft, vielversprechend. Zum jetzigen Zeitpunkt kann gesagt werden, dass die Verwendung von Omalizumab in therapieresistenten Fällen von Insulinallergie eine neue erwägenswerte Möglichkeit bietet.

7 Literaturverzeichnis

1. Ring J, Brockow K. Soforttyp-Allergie: Rhinokonjunktivitis, Asthma bronchiale, Anaphylaxie. In: Plewig G, Landthaler M, Burgdorf WH, Hertl M, Ruzicka T, Hrsg. Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie. 6. Auflage. Springer Berlin Heidelberg; 2012. S. 423-30.
2. Biedermann T. Grundprinzipien von Allergie- und Intoleranzreaktionen. In: Plewig G, Landthaler M, Burgdorf WH, Hertl M, Ruzicka T, Hrsg. Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie. 6. Auflage. Springer Berlin Heidelberg; 2012. S. 411-22.
3. Worm M. Epidemiologie der Anaphylaxie. *Hautarzt*. 2013;64:88-92.
4. Brockow K. Arzneimittelreaktionen vom Soforttyp: Epidemiologie, Klinik, Auslöser und Management. *Hautarzt*. 2014;65:409-14.
5. Radermecker RP, Scheen AJ. Allergy reactions to insulin: effects of continuous subcutaneous insulin infusion and insulin analogues. *Diabetes Metab Res Rev*. 2007;23:348-55.
6. Scherthaner G. Immunogenicity and allergenic potential of animal and human insulins. *Diabetes Care*. 1993;16:155-65.
7. Jaeger C, Eckhard M, Brendel MD, Bretzel RG. Diagnostic algorithm and management of immune-mediated complications associated with subcutaneous insulin therapy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2004;112:416-21.
8. Heinzerling L, Raile K, Rochlitz H, Zuberbier T, Worm M. Insulin allergy: clinical manifestations and management strategies. *Allergy*. 2008;63:148-55.
9. Hoffman AG, Schram SE, Ercan-Fang NG, Warshaw EM. Type I allergy to insulin: case report and review of localized and systemic reactions to insulin. *Dermatitis*. 2008;19:52-8.
10. Fernández L, Duque S, Montalbán C, Bartolomé B. Allergy to human insulin. *Allergy*. 2003;58:1317.
11. Jacquier J, Chik CL, Senior PA. A practical, clinical approach to the assessment and management of suspected insulin allergy. *Diabet Med*. 2013;30:977-85.
12. Belliveau PP. Omalizumab: a monoclonal anti-IgE antibody. *MedGenMed*. 2005;7:27. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1681435/>.
13. Mankad VS, Burks AW. Omalizumab: other indications and unanswered questions. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2005;29:17-30.
14. Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Duda D, Fischer J, et al. Leitlinie zu Akuttherapie und Management der Anaphylaxie. *Allergo J*. 2014;23:36-54.

15. Akinci B, Yener S, Bayraktar F, Yesil S. Allergic reactions to human insulin: a review of current knowledge and treatment options. *Endocrine*. 2010;37:33-9.
16. European Medicines Agency. Xolair: European public assessment reports - Product information [Internet]. London: European Medicines Agency; 2009 Aug [updated 2016 Oct; cited 2016 Nov]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf.
17. Incorvaia C, Mauro M, Russello M, Formigoni C, Riario-Sforza GG, Ridolo E. Omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody: state of the art. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:197-207.
18. El-Qutob D. Off-label uses of omalizumab. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;50:84-96.
19. Mizuma H, Tanaka A, Uchida Y, Fujiwara A, Manabe R, Furukawa H, et al. Influence of omalizumab on allergen-specific IgE in patients with adult asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;168:165-72.
20. Corren J, Casale TB, Lanier B, Buhl R, Holgate S, Jimenez P. Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:788-97.
21. Iribarren C, Rahmaoui A, Long AA, Szeffler SJ, Bradley MS, Carrigan G, et al. Cardiovascular and cerebrovascular events among patients receiving omalizumab: results from EXCELS, a prospective cohort study in moderate to severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2016 Sep [cited 2017 Mar]. Available from: [http://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(16\)30961-7/pdf](http://www.jacionline.org/article/S0091-6749(16)30961-7/pdf) DOI: 10.1016/j.jaci.2016.07.038.
22. Li J, Goulding M, Seymour S, Starke P. EXCELS study results do not rule out potential cancer risk with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:289.
23. Iribarren C, Rothman KJ, Bradley MS, Carrigan G, Eisner MD, Chen H. Cardiovascular and cerebrovascular events among patients receiving omalizumab: pooled analysis of patient-level data from 25 randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2017 Jan [cited 2017 Mar]. Available from: [http://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(17\)30040-4/pdf](http://www.jacionline.org/article/S0091-6749(17)30040-4/pdf) DOI: 10.1016/j.jaci.2016.12.953.
24. Cooper PJ, Ayre G, Martin C, Rizzo JA, Ponte EV, Cruz AA. Geohelminth infections: a review of the role of IgE and assessment of potential risks of anti-IgE treatment. *Allergy*. 2008;63:409-17.
25. Long A, Rahmaoui A, Rothman KJ, Guinan E, Eisner M, Bradley MS, et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:560-7.e4.

26. Lai T, Wang S, Xu Z, Zhang C, Zhao Y, Hu Y, et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2015;5:8191. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4314644/pdf/srep08191.pdf> DOI: 10.1038/srep08191.
27. Yong PF, Malik R, Arif S, Peakman M, Amiel S, Ibrahim MA, et al. Rituximab and omalizumab in severe, refractory insulin allergy. *N Engl J Med.* 2009;360:1045-7.
28. Wessbecher R, Kiehn M, Stoffel E, Moll I. Management of insulin allergy. *Allergy.* 2001;56:919-20.
29. Matheu V, Perez E, Hernández M, Díaz E, Darias R, González A, et al. Insulin allergy and resistance successfully treated by desensitisation with aspart insulin. *Clin Mol Allergy.* 2005;3:16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1352375/pdf/1476-7961-3-16.pdf> DOI: 10.1186/1476-7961-3-16.
30. Baur X, Bossert J, Koops F. IgE-mediated allergy to recombinant human insulin in a diabetic. *Allergy.* 2003;58:676-8.
31. Sola-Gazagnes A, Pecquet C, Radermecker R, Piétri L, Elgrably F, Slama G, et al. Successful treatment of insulin allergy in a type 1 diabetic patient by means of constant subcutaneous pump infusion of insulin. *Diabetes Care.* 2003;26:2961-2.
32. Grant W, deShazo RD, Frentz J. Use of low-dose continuous corticosteroid infusion to facilitate insulin pump use in local insulin hypersensitivity. *Diabetes Care.* 1986;9:318-9.
33. Bodtger U, Wittrup M. A rational clinical approach to suspected insulin allergy: status after five years and 22 cases. *Diabet Med.* 2005;22:102-6.
34. Lee AY, Chey WY, Choi J, Jeon JS. Insulin-induced drug eruptions and reliability of skin tests. *Acta Derm Venereol.* 2002;82:114-7.
35. Brockow K, Przybilla B, Aberer W, Bircher AJ, Brehler R, Dickel H, et al. Leitlinie Allergologische Diagnostik von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel. *Allergo J.* 2015;24:44-57.
36. Velcovsky HG, Federlin KF. Insulin-specific IgG and IgE antibody response in type I diabetic subjects exclusively treated with human insulin (recombinant DNA). *Diabetes Care.* 1982;5:126-8.
37. Neville KA, Verge CF, Wainstein BK, Woodhead HJ, Ziegler JB, Walker JL. Insulin allergy desensitization with simultaneous intravenous insulin and continuous subcutaneous insulin infusion. *Pediatr Diabetes.* 2008;9:420-2.
38. Pratt EJ, Miles P, Kerr D. Localized insulin allergy treated with continuous subcutaneous insulin. *Diabet Med.* 2001;18:515-6.

39. Heinzerling L. Insulin allergy. *Diabet Med.* 2013;30:891-2.
40. Loeb JA, Herold KC, Barton KP, Robinson LE, Jaspan JB. Systematic approach to diagnosis and management of biphasic insulin allergy with local anti-inflammatory agents. *Diabetes Care.* 1989;12:421-3.
41. Asai M, Yoshida M, Miura Y. Immunologic tolerance to intravenously injected insulin. *N Engl J Med.* 2006;354:307-9.
42. Matheu V, Franco A, Perez E, Hernández M, Barrios Y. Omalizumab for drug allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:1471-2.
43. Cavelti-Weder C, Muggli B, Keller C, Babians-Brunner A, BIASON-Laubert A, Donath MY, et al. Successful use of omalizumab in an inadequately controlled type 2 diabetic patient with severe insulin allergy. *Diabetes Care.* 2012;35:e41. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3357226/pdf/e41.pdf> DOI: 10.2337/dc12-0115.
44. Valentini U, Cimino A, Rocca L, Pelizzari R, Rotondi A, Tosoni C. CSII in management of insulin allergy. *Diabetes Care.* 1988;11:97-8.
45. Näf S, Esmatjes E, Recasens M, Valero A, Halperin I, Levy I, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion to resolve an allergy to human insulin. *Diabetes Care.* 2002;25:634-5.
46. Gaigl Z, Pfeuffer P, Raith P, Bröcker EB, Trautmann A. Tolerance to intravenous heparin in patients with delayed-type hypersensitivity to heparins: a prospective study. *Br J Haematol.* 2005;128:389-92.
47. Pföhler C, Müller CS, Pindur G, Eichler H, Schäfers HJ, Grundmann U, et al. Delayed-type heparin allergy: diagnostic procedures and treatment alternatives-a case series including 15 patients. *World Allergy Organ J.* 2008;1:194-9.
48. Léonet J, Malaise J, Goffin E, Lefebvre C, Tennstedt D, Vandeleene B, et al. Solitary pancreas transplantation for life-threatening allergy to human insulin. *Transpl Int.* 2006;19:474-7.
49. Oh HK, Provenzano R, Hendrix J, el-Nachef MW. Insulin allergy resolution following pancreas transplantation alone. *Clin Transplant.* 1998;12:593-5.
50. Koroscil T, Kagzi Y, Zacharias D. Failure of multiple therapies in the treatment of a type 1 diabetic patient with insulin allergy: a case report. *Endocr Pract.* 2011;17:91-4.
51. Yong P, Kiani-Alikhan S, Grosse-Kreul D, Hopkins D, Amiel S, Ibrahim M. A 2-year update on a case of severe and refractory insulin allergy treated with rituximab and omalizumab. *Allergy.* 2010;65:617.