

INSULINEALLERGIE: EEN OVERZICHT VAN DE KLINIEK EN THERAPEUTISCHE MOGELIJKHEDEN

Auteurs M.C.T. Bloemen, E.M.W. Eekhoff, R.J. Heine en T. Rustemeyer

Trefwoorden analogen, desensibilisatie, diabetes mellitus, insulineallergie, intracutane test

Samenvatting

Allergische reacties op exogene insuline-toediening zijn relatief zeldzaam en berusten in het merendeel van de gevallen op een IgE-gemedieerde type I-reactie. Symptomen kunnen lokaal of gegeneraliseerd zijn en ontstaan binnen een aantal uren na injectie van de insuline.

De immunogeniciteit van insuline is heden ten dagen nog niet verklaard, waardoor aller-

gische reacties blijven voorkomen. Door middel van het klinische beeld, intracutane tests en zonodig specifiek laboratoriumonderzoek kan insulineallergie gediagnosticeerd worden. In dit artikel zal nader worden ingegaan op de verschillende behandelingen voor insulineallergie. Met name insulineanalogen en desensibilisatie worden als mogelijke behandelingen beschreven.

(Ned Tijdschr Allergie 2007;7:122-6)

Inleiding

Van alle geneesmiddelenallergieën beslaat insulineallergie slechts een klein percentage. Het is echter een veelbesproken en klinisch relevant onderwerp, daar het in de meeste gevallen de enige therapeutische mogelijkheid is voor insulineafhankelijke patiënten met diabetes mellitus (DM) type 1 en 2.

Allergische verschijnselen na toediening van insuline werden voor het eerst kort na de invoering van dit geneesmiddel in 1920 beschreven.¹ De allergische reacties als gevolg van de toediening van dierlijke insuline kwamen in de daaropvolgende jaren bij 10-56% van de patiënten voor.² De incidentie van insulineallergie is inmiddels sterk gedaald. De runder- en varkensinsuline werden vervangen door semi- en biosynthetische humaan insuline (humaan recombinant insuline) met minder onzuivere componenten. De immunogeniciteit van de preparaten daalde door het verminderd voorkomen van deze onzuivere componenten, die frequent de aanleiding waren voor allergische reacties.

Insulineallergie komt tegenwoordig in 0,1-3,0% van de insuline gebruikende patiënten voor.^{1,3-5} In Nederland waren er in 2003 naar schatting 600.000

mensen met DM, voornamelijk type 2, wat neerkomt op een prevalentie van 36 per 1.000 mannen en 39 per 1.000 vrouwen.⁶ Op dit moment zijn er ongeveer 200.000 insuline gebruikende patiënten in Nederland (Novo Nordisk - Nederland).

Typen allergische reacties

De klinische manifestatie van insulineallergie loopt uiteen van milde, lokale symptomen tot een levensbedreigende gegeneraliseerde reactie. Mogelijk spelen alle 4 de typen allergische reacties volgens de indeling van Gell en Coombs een rol.⁷

De directe IgE-gemedieerde type I-reactie komt het meest voor.¹ Deze reactie treedt vaak binnen enkele weken na het begin van de insulinetherapie op en ontstaat vervolgens binnen enkele minuten na injectie. De binding van insuline aan IgE stimuleert de afgifte van ontstekingsmediatoren, zoals histamine, uit de basofielen en mestcellen.³ Deze ontstekingsmediatoren veroorzaken de symptomen die beginnen met plaatselijke huidreacties, zoals zwelling, erytheem en jeuk, maar kunnen overgaan in een gegeneraliseerde reactie, die gekenmerkt wordt door urticariële erupties, angio-oedeem en zelfs anafylaxie. Meestal

verdwijnen de symptomen binnen 1-2 uur.⁵

In 2 publicaties wordt een casus beschreven met een type II allergische reactie, maar het is onduidelijk of de trombocytopenische purpura in deze casus gebaseerd zijn op een type II-hypersensitiviteitsreactie voor insuline of slechts een toevalsbevinding zijn.^{7,8} Een type III-overgevoeligheidsreactie, de zogenoemde arthusreactie, komt amper voor na toediening van insuline en wordt gemedieerd door IgG-antilichamen. Bij deze immuuncomplexgemedieerde reactie spelen complement, leukocyten en een ontstekingsreactie als gevolg van de antigen-antilichaamcomplexvorming een rol. De symptomen zijn kleine, gelokaliseerde subdermale pijnlijke non-erythemateuze noduli met centrale hematomen rondom de injectieplaatsen.^{1,9} Deze reactie treedt na 6-8 uur op en kan 24 uur duren.

Ten slotte wordt de type IV allergische reactie die door T-lymfocyten wordt gemedieerd, beschreven (vertraagde type allergische reactie), die net als de type III-reactie wordt gekenmerkt door pijnlijke huidinfiltraten. Deze ontstaan echter 12-24 uur na de toediening van insuline en kunnen 4-7 dagen aanwezig blijven.^{1,8}

Combinaties van de typen overgevoeligheidsreacties zijn in de literatuur beschreven.¹⁰

Pathofysiologie

Meerdere oorzaken spelen een rol bij het ontstaan van een immuunrespons tegen insuline. Ten eerste hebben DM I-patiënten meer aanleg voor insulineallergie dan patiënten met DM II. Bij patiënten met DM I zouden vaker antistoffen tegen langerhanscellen en antistoffen die gericht zijn tegen andere pancreasbestanddelen worden aangetoond. Een hypothese voor het verschil in de aanleg voor insulineallergie is dat er 'cross-priming' bestaat voor insuline bij patiënten met DM II. Tevens zouden immunogenetische factoren een rol spelen, aangezien HLA DR3 significant geassocieerd is met een lage anti-insulineantilichaamrespons en HLA B7, DR2 en DR4 insulineallergie juist zouden bevorderen.¹¹⁻¹³

Daarnaast is de opbouw van de insulinepreparaten van belang. Zoals eerder genoemd, bestonden insulinepreparaten tijdens de eerste jaren uit onzuivere dierlijke insuline met verscheidene hulp- en conserverstoffen.³ Inmiddels gebruikt men humaan recombinant insuline en worden zuiveringstechnieken toegepast bij de productie van insulinepreparaten. Antigeniciteit is dus mogelijk te wijten aan de volgende oorzaken: 1. een immunogeen epitoom in het

insulinemolecuul of de insulineanaloog zelf, 2. verandering van de eiwitstructuur van humaan insuline net vóór of tijdens de injectie, 3. synthetisch humaan insuline wordt aangeboden in de vorm van hexa- of polymeren in plaats van de fysiologische monomeervorm, 4. kruisreactiviteit met dierlijke insuline als dit eerder door de patiënt gebruikt zou zijn, en 5. de toedieningsroute; subcutaan weefsel is rijk aan mestcellen, waardoor een allergische reactie in dit gebied snel is opgewekt.^{3,8,11,14}

Diagnostiek

Bij de verdenking insulineallergie wordt in eerste instantie navraag gedaan naar de specifieke klachten en de opgetreden reacties. Vervolgens is het van belang de allergische voorgeschiedenis en eerdere insulinetherapieën te achterhalen.

Door middel van intracutane tests met verscheidene potentiële allergenen kan worden onderzocht welk type allergische reactie een rol speelt en welk onderdeel van het insulinepreparaat de allergische reactie veroorzaakt.^{7,14,15}

Diverse soorten insuline, maar ook andere potentiële allergenen die voorkomen in insulinepreparaten, worden gebruikt voor de huidtests, waaronder hulpstoffen (zoals protamine en zink) en conserveringsmiddelen (metacresol).³ Aanvullend kunnen de snelwerkende (lispro, aspart) en langwerkende insulineanalogen (glargine, detemir) worden getest.^{3,16,17} Vooralsnog bestaat er geen goede informatie over de betrouwbaarheid van de intracutane insulinetests.¹⁸ Uit eigen onderzoek blijkt de huidtest een betrouwbaar diagnostisch middel te zijn met een goede correlatie met de kliniek en grote overeenkomsten bij herhaling in een patiënt. Aflezing van de intracutane tests dient na 15 en 60 minuten (type I allergische reactie) en na 24 uur (type IV allergische reactie) te gebeuren.¹⁰

Andere oorzaken, zoals een slechte epicutane injectietechniek, andere allergieën of huidaanandoeningen dienen altijd te worden uitgesloten.⁴ Door middel van laboratoriumonderzoek zou het gehalte aan eosinofielen, totaal-IgE en insulinespecifieke IgE-antilichamen in het bloed kunnen worden bepaald.^{7,19} Het bepalen van IgG-antilichamen en het afnemen van een huidbiopt, worden in principe alleen verricht bij het vermoeden op een type II-, III- en IV-reactie.⁸ Noemenswaardig is dat een anafylactische shock niet alleen door IgE-antilichamen, maar mogelijk ook door IgG-antilichamen kan worden veroorzaakt. Het werkingsmechanisme zou zijn gebaseerd op de binding van IgG₄-antilichamen aan basofielen, wat zorgt voor histaminesecretie.²⁰

Behandeling

Verschillende therapieën zijn toegepast bij de behandeling van insulineallergie. In geval van lokale en milde symptomen volstaan het gebruik van antihistaminica, verdeling van de insulinedosering over de dag, variëren van de injectieplek en gebruik van lokale glucocorticosteroiden.³ Daarnaast kan met lange injectieaalden de intracutane allergische reactie worden verminderd; deze zal echter niet geheel verdwijnen. Hierbij moet worden vermeden dat de langwerkende insulinepreparaten in de spieren worden geïnjecteerd. Dit kan namelijk de kinetiek van de insulineabsorptie beïnvloeden.

Bij therapiefalen of bij gegeneraliseerde symptomen begint men doorgaans met de overschakeling naar een insuline zonder de allergene hulpstoffen of een minder immunogeen insulinesoort. Veelal worden kortwerkende insulineanalogen goed verdragen na allergie voor dierlijk of humaan insuline.⁷ Deze insulineanalogen veranderen kort na toediening van structuur, waardoor snelle opname mogelijk is en de immunogeniciteit vermoedelijk minder is.³

In de studie van Fineberg et al. wordt bij het insuline-analoog lispro een immunologische respons gezien die vergelijkbaar is met het recombinant humaan insuline.²¹ Daarnaast wordt in meerdere casuïstische beschrijvingen de goede tolerantie van lispro, aspart en glargine beschreven.^{19,22-25} In de literatuur worden echter ook gevallen beschreven van allergie voor de insulineanalogen lispro, aspart, glargine en detemir.^{3,5,15,16,26-28} Mogelijk kan dit worden verklaard door het voorkomen van kruisreactiviteit tussen de antilichamen of zoals eerder genoemd een immunogeen epitoom op het (analoge) insulinemolecuul zelf.^{11,21,29}

Insuline of insulineanalogen kunnen tevens via een continue subcutane insuline-infusie (CSII) worden toegediend, ook wel insulinepomptherapie genoemd. CSII zou effectief kunnen zijn bij de behandeling van insulineallergie, daar het de insulinedoses over de dag verdeeld en hierdoor minder immunologische reacties veroorzaakt.^{1,7} In meerdere casuïstische beschrijvingen is de effectiviteit van CSII bij insulineallergie reeds beschreven.^{3,16,31-33}

Bij aanhoudende allergische klachten kan als tussenoplossing corticosteroid aan insuline worden toegevoegd (prednisolon 0,07 mg/1 U insuline), waarna de insulinedosis wordt opgebouwd en prednisolon wordt afgebouwd.¹¹

Zoals eerder genoemd, bieden insulineanalogen of CSII-therapie niet altijd een oplossing bij de behandeling van insulineallergie. Desensibilisatietherapie kan dan worden toegepast. Hierbij worden frequente

subcutane injecties met een oplopende insulinedosis toegediend, totdat een therapeutische waarde is bereikt. Uit de literatuur blijkt dat verschillende protocollen voor de desensibilisatie worden gebruikt.^{3,14}

In het VU medisch centrum te Amsterdam wordt na het testen van een verdunningsreeks, begonnen met intracutane injecties 1 concentratie onder de grenswaarde (de concentratie die geen positieve uitslag van de huidtest gaf). De verdunde insuline wordt met een tijdsinterval van 15 minuten in oplopende dosering toegediend. Bij het optreden van een lokale allergische reactie wordt de laatste stap in het desensibilisatieschema herhaald, totdat de klachten niet meer optreden of er wordt desnoods een stap teruggegaan in het schema. In de literatuur worden succesvolle desensibilisaties met zowel humaan insuline als met insulineanalogen beschreven.^{16,26} Bij 90% van de patiënten met systemische insulineallergie zou deze therapie effectief zijn, zowel bij patiënten met DM I als II.^{3,31} Bij therapiefalen kan men denken aan verlengde protocollen, herhaalde desensibilisatie of desensibilisatie met CSII-therapie.¹ Men dient door te gaan met desensibilisatie tot therapeutische waarden worden bereikt. Mocht deze waarde niet in een keer worden behaald door het optreden van allergische reacties, dan kan desensibilisatie worden verspreid over meerdere dagen of zelfs maanden.

Het mechanisme van desensibilisatie door middel van CSII-therapie is echter niet geheel bekend. In één publicatie wordt gesuggereerd dat CSII voor desensibilisatie zorgt door een toegenomen IgG-insulineantilichamenconcentratie, terwijl de titer van insulinespecifieke IgE-antilichamen afneemt.³⁰ De blokkerende IgG-antilichamen zouden mogelijk de binding tussen insuline en IgE op de mestcellen verhinderen en hiermee de ernst van de directe hypersensitiviteitsreacties doen afnemen.³¹ Een andere hypothese heeft betrekking op het gebruik van snelwerkende insulineanalogen bij desensibilisatie met CSII-therapie en luidt als volgt; door de kleine hoeveelheden insuline die voortdurend subcutaan worden ingebracht en het feit dat de analoge insuline zo snel wordt geabsorbeerd, is er geen tijd om een allergische reactie te laten ontstaan.³¹ Beide hypothesen dienen echter nader te worden onderzocht. Wordt met deze therapieën geen desensibilisatie bereikt, dan zou gestreefd kunnen worden naar tolerantie, waarbij een allergische reactie klinisch niet merkbaar is, maar het gehalte aan IgE na CSII-behandeling wel duidelijk verhoogd is. In de literatuur wordt één casus beschreven waarbij desensibilisatie tot driemaal niet effectief was en pancreastransplantatie

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Insulineallergie komt voor bij 0,1-3,0% van insuline gebruikende patiënten.
2. De symptomen van insulineallergie zijn lokaal of gegeneraliseerd en ontstaan binnen een aantal uren na injectie van de insuline.
3. De diagnose wordt gesteld met intracutane tests.
4. Mogelijke behandelingen van insulineallergie zijn toediening van insulineanalogen en desensibilisatie.

noodzakelijk was.³⁴ Aannemelijk is dat er door het gebruik van immunosuppressiva geen allergische reacties meer zijn opgetreden.

Therapieën die mogelijk in de nabije toekomst kunnen worden toegepast, zijn: behandeling met insulineanalogen met andere farmacologische eigenschappen (aangepaste aminozuurstructuur) en een verminderde immunogeniciteit of anti-IgE-therapie.^{21,32} Er zijn geen onderzoeken beschreven van de behandeling van insulineallergie met anti-IgE. De effectiviteit van omalizumab in de behandeling van contactdermatitis is wel beschreven. Zowel een gunstig effect als de ineffectiviteit van deze therapie worden beschreven door respectievelijk Vigo et al. en Krathen et al. Het verschil in uitkomst zou mogelijk verklaard kunnen worden door te hoge IgE-waarden van de patiënten in de laatste studie.^{35,36}

Conclusie

Insulineallergie blijft een redelijk zeldzame aandoening, maar zou voor de getroffen patiënten ernstige consequenties kunnen hebben. In dit artikel zijn verschillende therapeutische mogelijkheden besproken.

Referenties

1. Radermecker R, Scheen A. Allergy reactions to insulin: effects of continuous subcutaneous insulin infusion and insulin analogues. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23:348-55.
2. Wessbecher R, Kiehn M, Stoffel E, Moll I. Management of insulin allergy. *Allergy* 2001;56:919-20.
3. Castéra V, Dutour-Meyer A, Koeppel M, Petitjean C, Darmon P. Systemic allergy to human insulin and its rapid and long acting analogs: successful treatment by continuous subcutaneous insulin lispro infusion. *Diabetes Metab* 2005;31:391-400.
4. Bodtger U, Wittrup M. A rational clinical approach to suspected insulin allergy status after five years and 22 cases. *Diabetic Medicine* 2005;22:102-6.
5. Darmon P, Castera V, Koeppel MC, Petitjean C, Dutour A. Type III allergy to insulin detemir. *Diabetes Care* 2005;28:2980.
6. RIVM Nationaal Kompas Volksgezondheid In rivm.nl 31 mei 2007 http://www.rivm.nl/vtv/object_class/kom_suikerziekte.html (4 juli 2007)
7. Wonders J, Eekhoff E, Heine R, Bruynzeel D, Rustemeyer T. Insulineallergie; achtergrond, diagnostiek en behandeling. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:2783-8.
8. De Maat-Bleeker F, Van Vloten WA, De Maat CE. Allergie voor humane insuline. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138:2256-9.
9. Silva ME, Mendes MJ, Ursich MJ, Rocha DM, Brito AH, Fukui RT, et al. Human insulin allergy-immmediate and late type III reactions in a long-standing IDDM patient. *Diabetes Res Clin Pract* 1997;36:67-70.
10. Boersma W. Een patiënte met insuline-allergie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1985;129:1635-7.
11. Yokoyama H, Fukumoto S, Koyama H, Emoto M, Kitagawa Y, Nishizawa Y. Insulin allergy; desensitization with crystalline zinc-insulin and steroid tapering. *Diab Res Clin Pract* 2003;61:161-6.
12. Scherthaner G. Immunogenicity and allergenic potential of animal and human insulins. *Diabetes Care* 1993;16:155-65.
13. Messaad D, Outtas O, Demoly P. Hypersensitivity to insulin. *Presse Med* 2004;33:631-8.
14. Takuma H, Kawagishi T, Kyogoku I, Okuno Y, Nishizawa Y, Morii H. A case of primary and generalized allergy to human insulin with no history of any prior insulin exposure. *Diab Res Clin Pract* 1995;30:69-73.
15. Takata H, Kumon Y, Osaki F, Kumagai C, Ariei K, Ikeda Y, et al. The human insulin analogue Aspart is not the almighty solution for insulin allergy. *Diabetes Care* 2003;26:253-4.

16. Durand-Gonzalez K, Guillausseau N, Pecquet C, Gayno J. Glargine insulin is not an alternative in insulin allergy. *Diabetes Care* 2003;26:2216.
17. Kara C, Kutlu AO, Evliyaoglu O, Bilgili H, Yildirim N. Successful treatment of insulin allergy in a 1-year-old infant with neonatal diabetes by Lispro and Glargine insulin. *Diabetes Care* 2005;28:983-4.
18. Lee AY, Chey WY, Choi J, Jeon JS. Insulin-induced drug eruptions and reliability of skin tests. *Acta Derm Venereol* 2002;82:114-7.
19. Yasuda H, Nagata M, Moriyama H, Fujihira K, Kotani R, Yamada K, et al. Human insulin analog aspart does not cause insulin allergy. *Diabetes Care* 2001;24:11:2008-9.
20. Madero MF, Sastre J, Carnés J, Quirce S, Herrera-Pombo JL. IgG4-mediated allergic reaction to glargine insulin. *Allergy* 2006;61:1022-3.
21. Fineberg SE, Huang J, Brunelle R, Gulliya KS, Anderson JH. Effect of long-term exposure to insulin Lispro on the induction of antibody response in patients with type I or type II diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:89-96.
22. Abraham M, Al-Sharafi B, Saavedra G, Khardori R. Lispro in the treatment of insulin allergy. *Diabetes Care* 1999;22:1916-7.
23. Airaghi L, Lorini M, Tedeschi A. The insulin analog Aspart : a safe alternative in insulin allergy. *Diabetes Care* 2001;24:2000.
24. Moriyama H, Nagata M, Fujihira K, Yamada K, Chowdhury SA, Chakrabarty S, et al. Treatment with human analog (GlyA21, ArgB31, ArgB32) insulin glargine (HOE901) resolves a generalized allergy to human insulin in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:411-2.
25. Páncél P, Hosszúfalusi N, Horváth M, Horváth A. Advantage of insulin lispor in suspected insulin allergy. *Allergy* 2000;55:418-9.
26. JiXiong X, Jianying L, Yulan C, Huixian C. The human insulin analog aspart can induce insulin allergy. *Diabetes Care* 2004;27:2084-5.
27. Fernández L, Duque S, Montalbán C, Bartolomé B. Allergy to human insulin. *Allergy* 2003;58:1317.
28. Barranco R, Herrero T, Tornero P, Barrio M, Frutos C, Rodríguez A, et al. Systemic allergic reaction by a human insulin analog. *Allergy* 2003;58:536-7.
29. Lindholm A, Jensen LB, Home PD, Raskin P, Boehm BO, Råstam J. Immune responses to insulin aspart and biphasic insulin aspart in people with type I and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:876-82.
30. Nagai T, Nagai Y, Tomizawa T, Mori M. Immediate-type human insulin allergy successfully treated by continuous subcutaneous insulin infusion. *Internal Medicine* 1997;36:8:575-8.
31. Moyes V, Driver R, Croom A, Mirakian R, Chowdhury TA. Insulin allergy in a patient with type 2 diabetes successfully treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetic Medicine* 2006;23:204-6.
32. 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.
33. 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.
34. Oh H, Provenzano R, Hendrix J, El-Nachef M. Insulin allergy resolution following pancreas transplantation alone. *Clin Transplant* 1998;12:593-5.
35. Vigo PG, Girgis KR, Pfuetez BL, Critchlow ME, Fisher J, Hussain I, et al. Efficacy of ant-IgE therapy in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:168-70.
36. Krathen RA, Hsu S. Failure of omalizumab for treatment of severe adult atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:338-40.

Ontvangen 27 maart 2007, geaccepteerd 7 mei 2007.

Correspondentieadres

Mw. drs. M.C.T. Bloemen, arts-onderzoeker
Dr. T. Rustemeyer, dermatoloog

VU medisch centrum
 Afdeling Dermatologie
 De Boelelaan 1117
 1081 HV Amsterdam
 Tel.: 020 444 01 45
 E-mailadres: t.rustemeyer@vumc.nl

Mw. drs. E.M.W. Eekhoff, internist-endocrinoloog
Prof. dr. R.J. Heine, internist-endocrinoloog

Afdeling Endocrinologie

Correspondentie graag richten aan dr. T. Rustemeyer.

Belangenconflict: geen gemeld.
 Financiële ondersteuning: geen gemeld.