

Anaphylaxie auf Hilfsstoffe in Arzneimitteln

WOLFGANG PFÜTZNER

Allergie Zentrum Hessen, Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Marburg, Philipps-Universität Marburg, Marburg, Deutschland

Schlüsselwörter

Allergie,
Polyethylen-
glykol,
Polysorbat,
Carboxymethyl-
cellulose,
Patentblau,
Gelatine

Zusammenfassung

Neben dem therapeutischen Agens enthalten Arzneimittel Hilfsstoffe als beispielsweise Stabilisatoren, Konservierungsmittel, Löslichkeitsvermittler oder Farbstoffe, die teilweise identisch mit Zusatzstoffen in Nahrungsmitteln sind. Anaphylaxien auf diese Hilfsstoffe sind ein vermutlich unterschätztes Problem. Nachdem erste Beschreibungen anaphylaktischer Reaktionen auf Arzneimittelhilfsstoffe bereits vor über 30 Jahren auftauchten, hat die Zahl entsprechender Berichte in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Eine diagnostische Lücke besteht allerdings in der Abklärung arzneimittelallergischer Reaktionen, wenn das Indexpräparat nicht bekannt ist und/oder nicht als Originalpräparat für Testungen zur Verfügung steht. In der vorliegenden Arbeit werden einzelne Hilfsstoffe exemplarisch vorge-

stellt, für die Publikationen zu Anaphylaxien vorliegen. Des Weiteren werden die Optionen allergologischer Testungen sowohl in vivo als auch in vitro besprochen. Die Pathogenese derartiger Reaktionen ist vielfach noch unklar, hier werden abschließend aktuelle Konzepte kurz vorgestellt. Mit zunehmendem Wissen über Anaphylaxien auf Arzneimittelhilfsstoffe ist davon auszugehen, dass diese auch vermehrt wahrgenommen und diagnostisch aufgeklärt werden können.

Zitierweise: Pfützner W. Anaphylaxis to drug excipients. Allergo J Int 2022;31:137-40
<https://doi.org/10.1007/s40629-022-00214-9>

Hintergrund

Arzneimittel werden auch als Medikamente bezeichnet. Das lateinische Wort „medicare“ bedeutet unter anderem „heilen“ und „behandeln“, aber auch „wirksam machen“ oder „vermischen“. Letzteres verdeutlicht, dass ein Medikament üblicherweise nicht nur eine Substanz (nämlich den Wirkstoff) enthält, sondern sich aus einem Gemisch verschiedener Inhaltsstoffe zusammensetzt. Neben dem therapeutischen Agens sind dies Hilfsstoffe, die unterschiedliche Funktionen erfüllen. So sollen beispielsweise Adjuvantien dazu dienen, die gewünschte therapeutische Wirkung zu steigern, Stabilisatoren, Konservierungsmittel und Antioxidanzien sollen eine längerfristige Haltbarkeit sicherstellen und Farb- und Aromastoffe die qualitativen Eigenschaften eines Arzneimittels günstig beeinflussen. Viele dieser Hilfsstoffe kommen auch in Nahrungsmitteln vor, wo sie mit E-Nummern versehen sind – ein allgemeines, von der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft vor 50 Jahren entwickeltes numerisches Klassifikationssystem [1].

So hoch die Bedeutung von Hilfsstoffen für den Herstellungsprozess, die Stabilität und die therapeu-

tische Pharmakokinetik von Arzneimitteln ist, so gering wurde bis vor Kurzem ihre Relevanz für die Auslösung unerwünschter Nebenwirkungen eingeschätzt, insbesondere was die Ausbildung allergischer Reaktionen angeht. Zahlreiche kasuistische Beobachtungen belegen allerdings, dass diese Hilfsstoffe durchaus auch in der Lage sind Anaphylaxien hervorzurufen, und daher in deren diagnostischen Abklärung als potenzielle Auslöser berücksichtigt werden sollten, wobei der jeweilige pathophysiologische Mechanismus nicht immer klar ist. Im Folgenden sollen daher einige Beispiele für Hilfsstoff-bedingte Anaphylaxien auf Arzneimittel vorgestellt werden.

Patentblau V (E 131)

Patentblau V ist ein synthetischer Triarylmethan-Farbstoff, der in erster Linie in der Nahrungsmittelindustrie Verwendung findet, sodass Sensibilisierungen auch über Nahrungsmittelaufnahme möglich sind [2]. In Arzneimitteln kann er beispielsweise Laxativa oder Erkältungsmitteln beigemischt sein oder als Reinsubstanz zur Markierung von Schildwächterlymphknoten oder Varikozelen eingesetzt

Eingang

14. März 2022

Annahme

5. April 2022

Englische Fassung

<https://link.springer.com/journal/40629>

werden. Die Inzidenz intraoperativer Hypersensitivitäten auf diesen Farbstoff wird auf bis zu 5 % geschätzt [3], welche sich zumeist in Form einer Urtikaria manifestieren [4, 5, 6]. Die allergologische Abklärung erfolgt primär mittels Hauttests [7], wobei insbesondere bei Intrakutantests über das mögliche Risiko einer permanenten Pigmentierung aufzuklären ist. Des Weiteren sind Basophilen-Aktivierungstests (BAT) zur Diagnostik beschrieben [8].

Polysorbat 80 (E 433)

Polysorbat 80 ist ein polyoxyethylierter Ester aus Ölsäure und Sorbitol, der im Handel auch als Tween® 80 zur Verfügung steht. Es ist eine grenzflächenaktive Substanz, die aufgrund ihrer emulgierenden Eigenschaften mit guter Lösungsvermittlung für lipophile Substanzen in wässrigen Grundlagen in der Arzneimittelherstellung eingesetzt wird. So findet sich dieser Hilfsstoff insbesondere in Injektionspräparaten wie Lokalanästhetika, intramuskulär applizierbaren Glukokortikoiden und verschiedenen Biologika (z. B. Omalizumab, Adalimumab, Ustekinumab, Erythropoietin, Darbepoietin). In der Literatur tauchen wiederholt kasuistische Beschreibungen von Anaphylaxien auf Polysorbat 80 auf, wobei auch kreuzreaktive Reaktionen mit Polyethylenglykol (PEG; s. u.) möglich sind [9, 10, 11, 12]. Zur Diagnostik kann ein Pricktest durchgeführt werden [13]. Im Intrakutantest sind falsch-positive Reaktionen möglich, wobei diese insbesondere bei Applikation von Volumina > 0,02 ml auftreten [14].

Gelatine (E 441)

Gelatine ist ein Hydrokolloidgemisch tierischer Produkte, dessen wesentlicher Inhaltsstoff Rinder- beziehungsweise Schweinekollagen ist. Aufgrund seiner hygroskopischen Eigenschaften wird es in der Arzneimittelherstellung unter anderem als Verdickungsmittel zur Erhöhung der Viskosität flüssiger Arzneimittel genutzt (z. B. Gelafundin®). Weitere Einsätze sind als Stabilisator bei der Verkapselung von Tabletten, zur Beschichtung von Suppositorien und Implantaten sowie als Hämostyptikum [15, 16, 17, 18, 19, 20]. Anaphylaktische Reaktionen sind IgE-vermittelt sowohl auf Gelatine [15, 16] als auch den darin enthaltenen Zucker Galaktose- α -1,3-Galaktose (α -Gal) möglich [17, 18, 19]. Die Diagnostik umfasst neben den Hauttests mit dem Originalpräparat (Pricktest, falls negativ und Applikation möglich Intrakutantest

beginnend in einer Verdünnung von 10^{-3}) den Nachweis spezifischer IgE-Antikörper gegen Gelatine und/oder α -Gal in kommerziell erhältlichen Assays. Möglich sind auch BAT [20], sollten diese Tests negativ ausfallen, kann eine Provokationstestung durchgeführt werden, wobei diese neben dem Originalpräparat auch eine orale Provokation mit Rind- oder Schweinefleisch +/- Co-Faktoren einer Summationsanaphylaxie umfassen kann [21].

Carboxymethylcellulose (E 466)

Carboxymethylcellulose ist ein synthetisches Polymer, bei dem einzelne Hydroxygruppen mit einer Carboxymethylgruppe verknüpft sind. Sie zeigt eine hohe Fähigkeit zur Wasserbindung und dient als Löslichkeitsvermittler, Stabilisator, Binde- und Gleitmittel. In der Pharmazie wird Carboxymethylcellulose als „Tablettensprengmittel“ eingesetzt, des Weiteren findet sie Verwendung in Injektionspräparaten (z. B. Glukokortikoide, Hormone, Röntgenkontrastmittel), Laxanzien, Tränenersatzmittel/Ophthalmika und in hydrokolloiden Wundverbänden. Anaphylaxien auf Carboxymethylcellulose wurden beschrieben nach intraartikulärer Injektion von beispielsweise Glukokortikoiden, nach oraler Administration von BaSO₄-Kontrastmittel und nach topischer Applikation von Augentropfen [22, 23, 24, 25]. Die Diagnostik umfasst Hauttests, wobei der Pricktest häufig negativ ist, sodass dann ein Intrakutantest (Verdünnung $10^{-2}/10^{-1}$) durchgeführt werden sollte. In der Labordiagnostik können unterschiedliche zelluläre In-vitro-Assays zum Einsatz kommen [25, 26], des Weiteren sind orale Provokationstests möglich. Während sich in verschiedenen Berichten allerdings selbst bei Mengen von 250 mg keine Reaktion zeigte, kam es bei einer Patientin bereits nach Aufnahme von 30 mg Carboxymethylcellulose zu einer Urtikaria [26].

Benzylalkohol (E 1519)

Benzylalkohol ist ein Duft- und Aromastoff, der beispielsweise in Ölen von Jasminblüten, Rosmarin, Nelken, Wiesenklees oder Perubalsam vorkommt. Er wird in der Arzneimittelherstellung als Lösungsvermittler sowie Konservierungs- beziehungsweise antimikrobiell wirksamer Stoff verwendet. Beispiele anaphylaktischer Reaktionen umfassen systemische Hypersensitivitäten auf die Gabe von Chemotherapeutika (Cytarabin, Vincristin) und die Injektion von Heparin oder Cobalamin, denen jeweils Benzylalkohol zugesetzt war [27, 28]. Eine positive Soforttyp-Reaktion zeigte sich im Intrakutantest bei einer Konzentration von 0,009 % (Kontrolltest negativ) [28].

Polyethylenglykol (E 1521)

PEG, auch als Makrogol bezeichnet, ist ein Ethylenoxid-Polymer, dessen Molekulargewicht je nach

Abkürzungen

α -Gal	Galaktose- α -1,3-Galaktose
BAT	Basophilen-Aktivierungstest
PEG	Polyethylenglykol

Tab. 1: Diagnostik bei Verdacht auf Anaphylaxie auf Hilfsstoffe in Arzneimitteln

Zusatzstoff	Diagnostik		
	Hauttests	Laboranalytik	Provokation
Patentblau V	Prick (10^{-1} /pur) [6] i. c. (10^{-2}) [6]	BAT ¹ [7]	–
Polysorbat 80	Prick (pur) i. c. (10^{-2} , 10^{-1}) [9]	BAT ¹	200 mg ² p. o. [9]
Gelatine (Galaktose- α -[1,3]-Galaktose)	Prick (10^{-1} , pur) [16] i. c. (10^{-3} – 10^{-1}) [16]	IgE ³ [14, 16] BAT ¹ [19]	Rind-/Schweinefleisch (α -Gal) [20]
Carboxymethylcellulose	Prick (10 μ g/ml) [24] i. c. (10^{-2} – 10^{-1}) [24]	CAST ¹ [24] BAT ¹ [25]	30 mg ² [25]
Benzylalkohol	i. c. (0,009 %) [27]	–	–
Polyethylenglykol	Prick (10^{-2} –pur) [28, 32] i. c. (10^{-3} – 10^{-1}) [28, 32]	IgE ¹ [8] BAT ⁴ [32]	7,1 g ⁵

¹kein kommerzieller Test; ²maximale Einzeldosis; ³Thermo Fisher, Freiburg; ⁴Bühlmann, Basel; ⁵maximale kumulative Dosis;
BAT, Basophilen-Aktivierungstest; CAST, Cellular Allergy Stimulation Test; i. c., intrakutan

Anzahl der Ethylenoxidmoleküle zwischen 200 g/mol und 35.000 g/mol beträgt. Es ist stark hygroskopisch und weist somit eine sehr gute Wasserlöslichkeit auf. In der pharmazeutischen Industrie findet es Verwendung als Lösungsvermittler, in dem die Arzneimittel oder sie umgebende Hüllen (z. B. Nanopartikel) pegyliert werden, des Weiteren als „Sprengmittel“ von Tabletten oder als Reinsubstanz in Form von Laxanzien. Anaphylaxien gegen PEG wurden nicht nur in einzelnen Kasuistiken, sondern auch in Fallserien beschrieben [9, 29, 31]. Typische Auslöser sind Abführmittel (> 50 %), Injektionslösungen (z. B. Glukokortikoide), nicht steroidale Antiphlogistika und Antibiotika [29]. Die Diagnostik erfolgt über Prick- beziehungsweise Intrakutantestung (max. Konzentration 10^{-1}), wobei PEG höherer Molekulargewichte (≥ 2000) zum Einsatz kommen sollten. Des Weiteren können BAT (sowohl mit PEG als Reinsubstanz als auch pegylierten Phospholipidpartikeln, kommerziell erhältlich) (**Tab. 1**) oder auch orale Provokationstests (bspw. mit Makrogol) durchgeführt werden [9, 29, 30, 31].

Laktose

Laktose ist ein Disaccharid aus den Zuckern Galaktose und Glukose und Medikamenten wie beispielsweise Trockenpulverinhalatoren, Glukokortikoidinjektionslösungen oder Impfstoffen als Stabilisator hinzugefügt. Anekdotische Berichte über anaphylaktische Reaktionen auf Laktose in Arzneimitteln bei Milchallergikern führen diese auf Verunreinigungen mit Milcheiweißbestandteilen oder galaktosehaltigen Oligosacchariden ähnlich der Galaktose- α -1,3-Galaktose zurück [32, 33].

Pathogenese und Fazit

Die Pathogenese anaphylaktischer Reaktionen auf Zusatzstoffe in Arzneimitteln ist vielfach unklar. Positive Pricktests und BATs sprechen bei zumindest einem Teil der Reaktionen für IgE-vermittelte Sofortreaktionen [6, 7, 8, 9, 13, 26, 28, 29, 30]. Für Gelatine- und α -Gal-vermittelte Reaktionen sind IgE-medierte Reaktivitäten gut dokumentiert, auch wurde über den Nachweis PEG-spezifischer IgE-Antikörper berichtet [9]. Spekuliert wird, ob manche Hilfsstoffe erst nach Bindung als Hapten an einen Trägerstoff zum reaktiven Antigen werden [34]. Als eine weitere Möglichkeit wird eine Komplement-vermittelte Reaktion, so im Falle von PEG-induzierten Reaktionen, diskutiert [29]. Die Beobachtung, dass die intramuskuläre Injektion eines pegylierten Nanopartikel-COVID-19-Impfstoffs von einer Patientin problemlos vertragen wurde, die eine Anamnese anaphylaktischer Reaktionen nach Einnahme von PEG-haltigen Arzneimitteln aufwies und positive Hauttest beziehungsweise BAT auf PEG beziehungsweise PEG-haltige Impfstoffe zeigte, könnte dafür sprechen, dass die Form der Applikation, die Art der Präsentation oder die Komposition eines Hilfsstoffes bedeutsam für die Auslösung einer Anaphylaxie sein könnte [35]. Hier besteht noch einiger Forschungsbedarf, um ein besseres Verständnis über Anaphylaxien auf Hilfsstoffe zu entwickeln.

Prof. Dr. Wolfgang Pfützner

Allergie Zentrum Hessen
Klinik für Dermatologie und Allergologie
Universitätsklinikum, Philipps-Universität Marburg
Baldinger Straße, 35043 Marburg, Deutschland
wolfgang.pfuetzner@med.uni-marburg.de

Interessenkonflikt

W. Pfützner gibt an, Vortragshonorare von Thermo Fisher erhalten zu haben.

Zitierweise

Pfützner W. Anaphylaxis to drug excipients. *Allergo J Int* 2022;31:137-40

<https://doi.org/10.1007/s40629-022-00214-9>

Literatur

1. Wikipedia. Richtlinie des Rats zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten für färbende Stoffe, die in Lebensmitteln verwendet werden dürfen; https://de.wikipedia.org/wiki/Richtlinie_des_Rats_zur_Angleichung_der_Rechtsvorschriften_der_Mitgliedstaaten_für_färbende_Stoffe,_die_in_Lebensmitteln_verwendet_werden_dürfen; zuletzt aufgerufen: 11.3.2022
2. Treudler R, Simon J. Anaphylaxis to food additives. *Allergo J Int* 2022;31 (in press); <https://doi.org/10.1007/s40629-022-00203-y>
3. Krishna MT, York M, Chin T, Gnanakumaran G, Heslegrave J, Derbridge C et al. Multi-centre retrospective analysis of anaphylaxis during general anaesthesia in the United Kingdom: aetiology and diagnostic performance of acute serum tryptase. *Clin Exp Immunol* 2014;178:399-404
4. Mertes PM, Malinovsky JM, Mouton-Faivre C, Bonnet-Boyer MC, Benhajjoub A, Lavaud F et al. Anaphylaxes to dyes during the perioperative period: reports of 14 clinical cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:348-52
5. Hunting AS, Nopp A, Johansson SG, Andersen F, Wilhelmssen V, Guttormsen AB. Anaphylaxis to Patent Blue V. I. Clinical aspects. *Allergy* 2010;65:117-23
6. Leung M, McCusker C, Ben-Shoshan M. Anaphylaxis to patent blue dye in a 17-year-old boy. *BMJ Case Rep* 2019;12:e226191
7. Haque RA, Wagner A, Whisken JA, Nasser SM, Ewan PW. Anaphylaxis to patent blue V: a case series and proposed diagnostic protocol. *Allergy* 2010;65:396-400
8. Boita M, Mietta S, Bommarito L, Rolla G. Basophil activation test in the diagnosis of patent blue V anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;115:78-9
9. Stone Jr CA, Liu Y, Relling MV, Krant MS, Pratt AL, Abreo A et al. Immediate hypersensitivity to polyethylene glycols and polysorbates: more common than we have recognized. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1533-40
10. Palacios Castano MI, Venturini Diaz M, Lobera Labairu T, González Mahave I, Del Pozo Gil MD, Blasco Sarriamán A. Anaphylaxis due to the excipient polysorbate 80. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2016;26:394-6
11. Perino E, Freymond N, Devouassoux G, Nicolas JF, Berard F. Xolair-induced recurrent anaphylaxis through sensitization to the excipient polysorbate. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120:664-6
12. Limaye S, Steele RH, Quin J, Cleland B. An allergic reaction to erythropoietin secondary to polysorbate hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:530
13. Pérez-Pérez L, García-Gavín J, Piñeiro B, Zulaica A. Biologic-induced urticaria due to polysorbate 80: usefulness of prick test. *Br J Dermatol* 2011;164:1119-20
14. Wagner N, Podda M. High volume of polysorbate-containing (Tween® 80) solutions induces false-positive results in intradermal test. *J Eur Acad Derm Venerol* 2018;32:1972-6
15. Sakaguchi M, Inouye S. Anaphylaxis to gelatin-containing rectal suppositories. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:1033-4
16. Lied GA, Lund KB, Storaas T. Intraoperative anaphylaxis to gelatin-based hemostatic agents: a case report. *J Asthma Allergy* 2019;12:163-7
17. Uyttebroek A, Sabato V, Bridts CH, De Clerk LS, Ebo DG. Anaphylaxis to succinylated gelatin in a patient with meat allergy: galactose- α -(1,3)-galactose (α -gal) as antigenic determinant. *J Clin Anesth* 2014;26:574-6
18. Vidal C, Mende-Brea P, Lopez-Freire S, Gonzalez-Vidal T. Vaginal capsules: an unexpected probable source of exposure to α -Gal. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2016;26:388-9
19. Hawkins RB, Fritschak HL, Kron IL, Ghanta RK. Bioprosthetic aortic valve degeneration associated with allergy to galactose- α -1,3-galactose. *J Card Surg* 2016; 31:446-8
20. Apostolou E, Deckert K, Puy R, Sandrini A, de Leon MP, Douglass JA et al. Anaphylaxis to Gelofusine® confirmed by in vitro basophil activation test: a case series. *Anaesthesia* 2006;61:264-8
21. Weins A, Eberlein B, Biedermann T. Diagnostik des α -Gal-Syndroms. *Hautarzt* 2019;70:36-43
22. Schuster C, Wüthrich B, Hartmann K, Kuhn M. Anaphylaxis to E466. *Allergy* 2000;55:303-4
23. Muroi N, Nishibori M, Fujii T, et al. Anaphylaxis from the carboxymethylcellulose component of barium sulfate suspension. *N Engl J Med* 1997;337:1275-7
24. Carbonell A, Miralles JC, Escudero AI, Martínez A, Pineda F, Aldana D. Urticaria-angioedema due to carboxymethylcellulose eye drops. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2012;22:288-9
25. Bigliardi PL, Izakovic J, Weber JM, Bircher Aj. Anaphylaxis to the carbohydrate carboxymethylcellulose in parenteral corticosteroid preparations. *Dermatology* 2003;207:100-3
26. Brockow K, Bauerdorf F, Kugler C, Darso U, Biedermann T. „Idiopathic“ anaphylaxis caused by carboxymethylcellulose in ice cream. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:555-7
27. Wilson JP, Solimando DA, Edwards MS. Parenteral benzyl alcohol-induced hypersensitivity reaction. *Drug Intell Clin Pharm* 1986;20:689-91
28. Turvey SE, Cronin B, Arnold AD, Twarog FJ, Dioun AF. Adverse reactions to vitamin B12 injections due to benzyl alcohol sensitivity: successful treatment with intranasal cyanocobalamin. *Allergy* 2004;59:1023-4
29. Wenande E, Garvey LH. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. *Clin Exp Allergy* 2016;46:907-22
30. Pickert J, Hennighausen I, Mühlenbein S, Möbs W, Pfützner W. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycol (PEG) including a PEG-containing Covid-19 vaccine revealed by intradermal testing. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2021; <https://doi.org/10.18176/jiaci.0720>
31. Sohy C, Vandenplas O, Sibille Y. Usefulness of oral macrogol challenge in anaphylaxis after intra-articular injection of corticosteroid preparation. *Allergy* 2008;63:478-9
32. Santoro A, Andreozzi L, Giampaolo R, Mastroianni C, Caffarelli C. Allergic reactions to cow's milk proteins in medications in childhood. *Acta Biomed* 2019;90 (Suppl 3):91-3
33. Andrade ALMB, Riccetto AGL, Vilela MMD, de Oliveira DN, Catharino RR, da Silva MTN. Anaphylactic reaction to galactose-derived oligosaccharide residues from lactose used as a drug excipient. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;29:207-10
34. Johansson SG, Nopp A, Oman H, Stahl-Skov P, Hunting AS, Guttormsen AB. Anaphylaxis to Patent Blue V. II. A unique IgE-mediated reaction. *Allergy* 2010;65:124-9
35. Hennighausen I, Pickert J, Mühlenbein S, Möbs C, Pfützner W. Successful vaccination of a patient with hypersensitivity against polyethylene glycol and polysorbate. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2022; <https://doi.org/10.18176/jiaci.0801>