

S. Wöhrl

# KM-Allergie – Diagnostik und Behandlung

## 1. Einleitung

Kontrastmittel (KM) sind sehr sichere Medikamente. Durch den Einsatz nichtionischer, niederosmolarer KM ist die Rate von ursprünglich 12 % unerwünschten Nebenwirkungen bei Einführung vor einem halben Jahrhundert deutlich gesunken und liegt gemäß einer großen Studie aus dem Jahr 2009 bei 0,15 % bis 3 % bei Röntgen- und bei 0,0003 % bis 1,2 % bei MR-Kontrastmitteln.<sup>1</sup> Nur 0,04 % der Reaktionen sind schwerwiegend.<sup>2</sup> Obwohl es keine exakte Statistik gibt, wurde die Zahl der jährlichen CT-Untersuchungen in Österreich bereits vor zehn Jahren auf zwischen 800 000 bis 930 000 geschätzt.<sup>3</sup> Wegen dieser hohen Anwendungsfrequenz sind Nebenwirkungen in absoluten Zahlen aber trotzdem nicht so selten.

Die wichtigste nichtallergische unerwünschte Arzneimittelwirkung bei Anwendung von i. v. verabreichten Kontrastmitteln ist die kontrastmittelinduzierte Nephropathie (CIN; Englisch: „Contrast-induced Nephropathy“).<sup>4</sup> Sie ist definiert als Anstieg des Serumkreatinins um 25 % oder 44 µmol/l binnen drei Tagen nach der KM-Anwendung ohne alternative Erklärung. Da Kontrastmittel ausschließlich renal eliminiert werden, ist die Häufigkeit von der Nierenfunktion vor der Verabreichung des KMs abhängig. Während die kontrastmittelinduzierte Nephropathie in der nierengesunden Bevölkerung bei 2 % liegt, kann sie bei an den Nieren vorgeschädigten Patienten, wie zum Beispiel den Diabetikern, bis zu 50 % betragen.<sup>4</sup> Neben der Nephrotoxizität sind auch vasovagale und durch den hohen Jodgehalt auch Schilddrüsenüberfunktionen wie Jodmumps<sup>5</sup> mögliche Nebenwirkungen einer KM-Verabreichung.

Diese Nebenwirkungen sollen hier nicht weiter besprochen werden; hier geht es ausschließlich um KM-Nebenwirkungen, die immunologischen Ursprungs sind oder diese Reaktionen imitieren.

Die meisten Aussagen in diesem Kapitel beziehen sich auf jodhaltige KM für Röntgen- und CT-Untersuchungen. Die wissenschaftliche Literatur zu MR-KMn ist wesentlich weniger umfangreich, und tatsächlich sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) darauf auch seltener. Zu anderen in der Radiologie und Strahlenmedizin eingesetzten Substanzen wie Isotope bei SPECT-Verfahren, Farbstoffe oder Ultraschall-KMn können bis auf Fallberichte zurzeit noch keine nachhaltigen Aussagen gemacht werden. Wichtig ist, gleich von vornherein anzumerken, dass jodhaltige und MR-haltige KM voneinander strukturell weit entfernt stehen, sodass aus allergologischer Sicht Kreuzreaktionen nicht möglich sind.

## 2. Definitionen

Die korrekte deutsche Bezeichnung für Unverträglichkeitsreaktionen aller Art ist der Begriff „Unerwünschte Arzneimittelwirkung“ (UAW; Englisch: „drug hypersensitivity reaction“ (DHR), oder auch „adverse drug reaction“). Eine UAW ist dosisunabhängig, unvorhersehbar, schädlich, unbeabsichtigt und tritt bei einer Dosis auf, die normalerweise beim Menschen für die Behandlung von Krankheiten angewendet wird.<sup>6</sup>

UAW ist ein Überbegriff und kann immunologische und nichtimmunologische Hintergründe haben. Nur die 15 % UAW mit immunologischem Hintergrund sollten als Arzneimittelallergie bezeichnet werden.<sup>6</sup> Die Unterscheidung zwischen allergisch und nichtallergisch hat zwei

wichtige klinische Konsequenzen. Erstens ist nur bei Allergien ein „Booster“-Phänomen zu erwarten. Da durch die Stimulation während einer allergischen Reaktion mehr T- bzw. B-Zellen induziert werden, könnte die UAW beim nächsten Mal stärker ausfallen. Zweitens sind Allergien substanzspezifisch, eine Suche nach möglichen Ausweichmedikamenten kann sinnvoll sein. Die Voraussetzung für eine Allergie ist eine initiale Verabreichung, in der das Immunsystem die schädliche Immunantwort „erlernt“; dies wird in der Immunologie als Sensibilisierungsphase bezeichnet. Echte allergische Reaktionen können also nicht bei der ersten Arzneimittelgabe im Leben auftreten.

Die Zeitdauer zwischen der letzten Verabreichung des Medikaments und dem Beginn der UAW ist entscheidend für die Gefährlichkeit und das spätere klinische Management. Als Daumenregel gilt: Je schneller die Reaktion nach der Medikamentengabe auftritt, desto potenziell gravierender ist sie – je mehr Zeit verstreicht, desto milder verläuft die UAW. UAW weniger als eine Stunde nach Verabreichung werden als unmittelbar („immediate“) bezeichnet, nach mehr als 24 Stunden als verzögert („delayed“). Für Reaktionen im Zeitraum zwischen einer und 24 Stunden wurde 2014 der Begriff „nonimmediate“ eingeführt.<sup>7</sup> Für die weiteren Betrachtungen in diesem Kapitel werden nonimmediate und verzögerte Reaktionen zum üblichen Begriff „Reaktionen vom Spättyp“ zusammengefasst, weil sich bisher noch keine klinische Konsequenz aus der genaueren zeitlichen Differenzierung ergab.

## 2. 1. Allergie

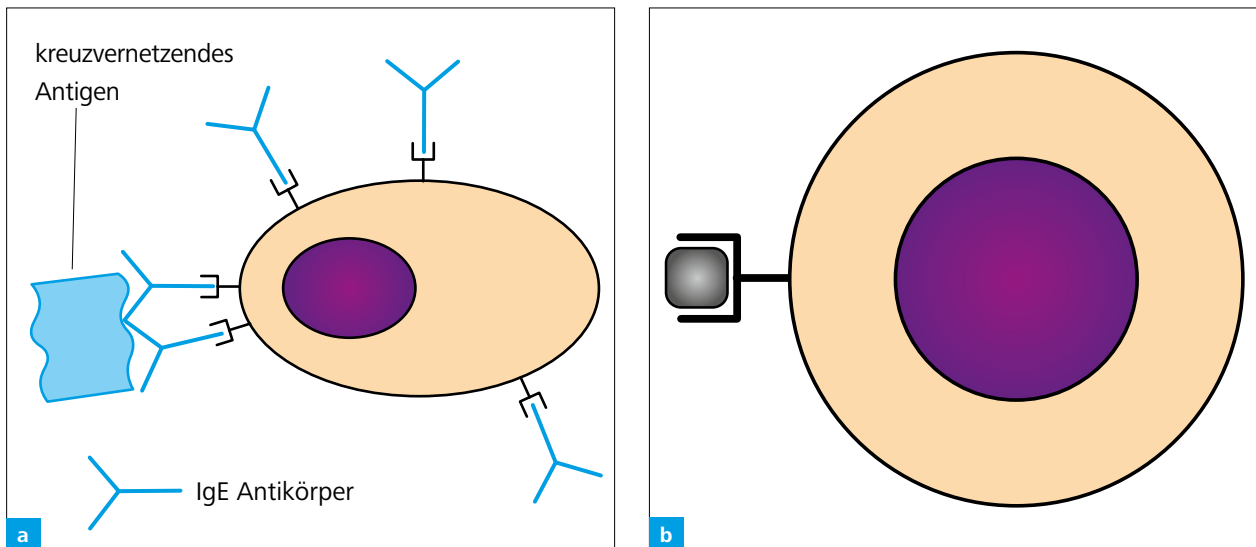
In letzter Zeit konnte gezeigt werden, dass bei ca. 50 % der Patienten mit Anamnese von schweren anaphylaktischen KM-Reaktionen positive Hauttests nachweisbar sind und somit in einer gewissen Zahl von Fällen von einem allergischen Mechanismus ausgegangen werden kann.<sup>7-9</sup> Der Verlauf einer allergischen Reaktion bleibt in der Akutphase unsicher. Einzelne Phasen können überspringen werden, bzw. es kann jederzeit zum spontanen Sistieren der Reaktion kommen und die allergische Reaktion sich von selbst auflösen. Wichtig ist, den Patienten zu überwachen und erst nach einigen Stunden ohne Auftreten neuer Symptome zu entlassen. Auch wenn die akute allergische Reaktion dramatisch wirkt, sind Todesfälle auf KM selten.<sup>1, 10</sup>

Es stellt sich die Frage, welche Struktur in den KMn das eigentliche Allergen darstellt – das Jod oder die Benzolderivate? Im klinischen Alltagsjargon werden KM-Allergien ja oft als „Jodallergie“ bezeichnet. In einer Studie konnte die Arbeitsgruppe von Andreas Bircher in Basel zeigen, dass dies in den allermeisten Fällen insbesondere bei späten Reaktionen falsch sein dürfte. Nur 11 % der Patienten mit einer bewiesenen Soforttypallergie und keiner mit bewiesenen Spättypallergien auf KM reagierten auf einen Provokationstest mit oralem Jod (Lugolsche Lösung).<sup>11</sup>

### 2. 1. 1. IgE-vermittelte Typ-I-Allergie (Soforttypallergie)

IgE-vermittelte Allergien werden als Soforttypallergien bezeichnet und nach der klassischen Klassifikation nach Coombs & Gell (Tabelle 1) auch als Typ-I-Allergien bezeichnet.<sup>12</sup> Kreuzvernetzung von an Allergen bindendem IgE an der Oberfläche von Mastzellen führt binnen weniger Sekunden zu einer Freisetzung der frühen Mediatoren Histamin und Tryptase (Abb. 1). Nach einigen Stunden werden die sogenannten späten Mediatoren freigesetzt, darunter vor allem Prostaglandine und Leukotriene. Diese späte Phase der Typ-I-Allergie verursacht vor allem asthmatische Beschwerden an der Lunge.

Typ-I-Reaktionen können mild sein und nur die Haut umfassen (zum Beispiel Urtikaria, der Nesselausschlag) und werden nach der Einteilung nach Ring & Messmer als Grad-I-Reaktion bezeichnet (Tabelle 2).<sup>13</sup> Von einer anaphylaktischen Reaktion sollte nach der Definition der Weltallergieorganisation (WAO) erst gesprochen werden, wenn mindestens ein anderes Organsystem als die Haut zusätzlich betroffen ist oder auch nur ein anderes Organsystem alleine,<sup>14</sup> wie Haut und Respirationstrakt, Haut und Gastrointestinaltrakt, Haut und kardiovaskuläres System (Abb. 2). Dies entspricht nach der Ring-&-Messmer-Klassifikation einer Grad-II-IV-Reaktion (Tabelle 2).<sup>13</sup> Das heißt, eine Urtikaria, ein Flush oder ein Angioödem nach KM-Gabe sollten nicht als Anaphylaxie bezeichnet werden.



**Abb. 1:** Allergietypen nach Coombs & Gell (12). (a) Typ-I-Allergie – IgE-mediert (Soforttyp) – Mastzelle. Im Ruhezustand sind die IgE-Moleküle an der Oberfläche der Mastzelle über die  $Fc_\epsilon$ -Rezeptoren gebunden. Nach Allergenbindung kommt es zur Kreuzvernetzung von IgE-Molekülen an der Oberfläche von Mastzellen. Das aktiviert die Mastzelle, und binnen weniger Minuten kommt es zur Ausschüttung von präformierten Mediatoren wie Histamin und Trypsin, deshalb der Name „Soforttypallergie“. (b) Typ-IV-Allergie – T-Zell-mediert (Spättyp) – T-Zelle. Das Antigen bei der Typ-IV-Allergie ist meistens kein vollwertiges Antigen, sondern wird erst durch Bindung an ein körpereigenes Eiweiß groß genug, um vom T-Zell-Rezeptor erkannt und zum Vollantigen zu werden. Solch ein inkomplettes Antigen nennt man „Hapten“. Häufig entsteht ein Hapten erst nach einigen Stoffwechselschritten in der Leber und wird dann als „Metabolit“ bezeichnet. Aufgrund der vielen Zwischenschritte tritt so eine Allergie meistens frühestens nach 12 bis 24 Stunden auf, was den Namen „Spättypallergie“ erklärt.

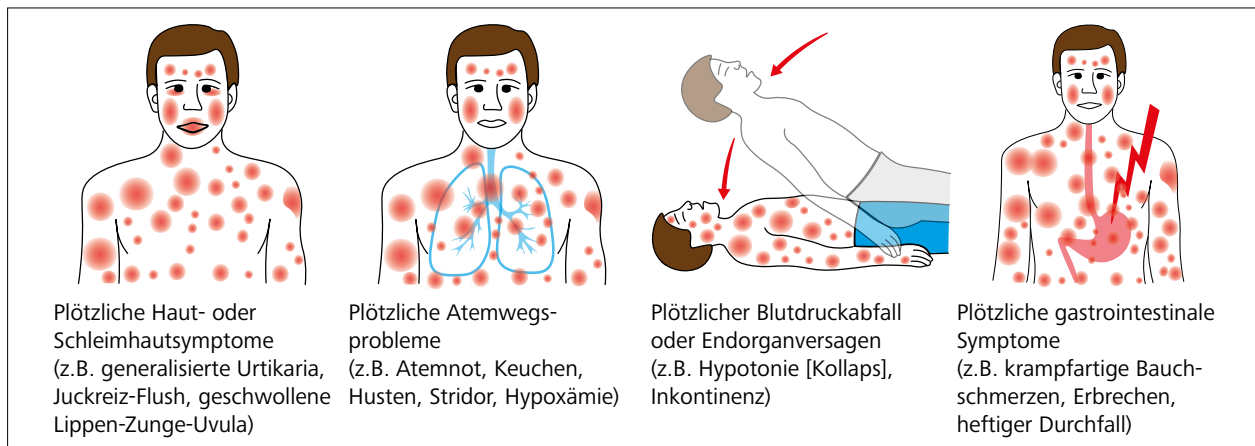
| Typ I Allergie – IgE mediert (Soforttyp) (Abb. 1a) | Typ IV Allergie – T-Zell mediert (Spättyp) (Abb. 1b) |
|--|--|
| Urtikaria / Angioödem                              | Arzneimittelallergie                                 |
| Anaphylaxie  | – Häufig: milde Arzneimittelexantheme                |
| Allergisches Asthma bronchiale                     | – Selten: schwere Arzneimittelreaktionen (SJS, TEN)  |
| Allergische Rhinoconjunctivitis                    | Allergisches Kontaktekzem                            |
| Atopisches Ekzem                                   |  |

**Tabelle 1:** Allergietypen nach Coombs & Gell und Krankheitsbilder.

Am häufigsten äußern sich IgE-vermittelte, Typ-I-allergische, medikamentöse Nebenwirkungen an der Haut, verlaufen also meistens mild. Flush, Urtikaria und Angioödem können einerseits ein Durchgangsstadium eines allergischen Schocks darstellen (Grad I), andererseits sind akute Urtikaria und/oder Angioödeme sehr häufige Krankheiten mit einer Lebenszeitprävalenz von 25%. Die meisten Urtikariaepisoden sind nichtallergischen Hintergrunds, sondern insbesondere bei Kindern häufig Folge eines Infekts.<sup>15</sup> Differentialdiagnostisch sollte das immer Berücksichtigung finden.

Der Verlauf IgE-vermittelter Reaktionen ist unvorhersehbar. Echte Typ-I-allergische Systemreaktionen beginnen normalerweise sehr rasch nach KM-Gabe. Es können sukzessive alle Stadien durchlaufen, manche Stadien aber auch übersprungen werden, und es kann jederzeit zur Rückbildung kommen.

Die klinische Erfahrung zeigt, dass schwere Reaktionen binnen sehr kurzer Zeit beginnen. Ein langsamer Verlauf geht meistens mit milderer Reaktionen einher. Das heißt, es ist unwahrscheinlich, wenn auch nicht ausgeschlossen, dass ein Patient erst nach 40 Minuten mit einer Urtikaria reagiert und sich daraus dann noch ein Asthmaanfall oder ein Kreislaufversagen entwickelt.



**Abb. 2:** Klassifikation der Anaphylaxie, den Empfehlungen der Weltallergieorganisation gemäß.<sup>14</sup> Definition: plötzliche Symptome an der (Haut+) mindestens ein Schockorgan, an den Atemwegen, am Kreislauf oder Gastrointestinaltrakt.

| Grad | Haut                                   | Magen-Darm Trakt       | Atemwege   | Kreislauf                                       |
|------|--|------------------------|--|---|
| I    |  | –                      | –  | –   |
| II   | Juckreiz, Rötung, Urtikaria, Angioödem | Übelkeit, Krämpfe      | Nasenlaufen, Heiserkeit, Atemnot                             | Herzrasen, Herzrhythmusstörung, Blutdruckabfall |
| III  |  | Erbrechen, Stuhlabgang | Kehlkopfschwellung, Asthmaanfall, Sauerstoffmangel (Zynaose) | Schock  |
| IV   |  |                        | Atemstillstand   | Kreislaufstillstand                             |

**Tabelle 2:** Klassifikationssystem für unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach Ring & Messmer.<sup>13</sup>

### 2.1.2. T-Zell-vermittelte Typ-IV-Allergie (Allergie vom verzögerten Typ)

Die Typ-IV-Allergie wird auch als Kontaktallergie bzw. Allergie vom verzögerten Typ bezeichnet. CD4<sup>+</sup>- und CD8<sup>+</sup>-positive T-Zellen erkennen mit ihrem T-Zell-Rezeptor ein Allergen, das von anderen Zellen in der „Major Histocompatibility complex“ (MHC) Tasche präsentiert wird. Dadurch werden zytotoxische CD8<sup>+</sup>-positive T-Zellen aktiviert. Die CD8<sup>+</sup>-Zellen schlagen in ihren Zielzellen Löcher in die äußere Zellmembran und lösen zusätzlich eine Apoptose aus. Die Etablierung dieser Immunantwort benötigt 24 bis 48 Stunden, darum auch der Name Allergie vom verzögerten Typ.

Typ-IV-Allergien äußern sich in der überwiegenden Zahl nur an Haut, Leber und im Differenzialblutbild in einer Eosinophilie. Das übliche Reaktionsmuster im Rahmen von UAW auf KM ist das makulopapulöse Arzneimittel-exanthem. Dieses verläuft meistens mild, heilt binnen weniger Tage bis Wochen spontan ab und braucht nur selten eine spezifische Behandlung. In Ausnahmefällen wurden KM auch als Auslöser der schwerwiegenden Hautreaktionen beschrieben (SCAR; Englisch: „severe cutaneous adverse reactions“).<sup>16</sup>

Zu ihnen gehören die multiforme-artigen Arzneimittelreaktionen wie Erythema exsudativum multiforme (EEM), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS; früher oft auch als Lyell-Syndrom beschrieben), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), die akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) sowie drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). Eine Schockreaktion ist aber bei diesem Reaktionsmuster nie zu erwarten.

Eine häufig mit KM-Allergien verwechselte Typ-IV-Allergie ist die Kontaktallergie auf das lokale jodhaltige Desinfektionsmittel Polyvidon-Jod-Komplex (Betaisodona<sup>®</sup>, Mundipharma). Diese Kontaktallergie ist kein Risikofaktor für eine KM-Allergie, denn das Allergen in Polyvidon-Jod ist nicht das Jod, sondern das Polyvidon.

### 2.2. Nichtallergische Reaktionen

KM-Reaktionen sind unberechenbar. 35 %<sup>9</sup> bis 50 %<sup>7</sup> der KM-Reaktionen treten bereits bei der ersten KM-Gabe auf, und damit gibt es auch keine anamnestischen Hinweise dafür. Ein immunologischer Mechanismus für eine Mehrzahl dieser Reaktionen ist somit unwahrscheinlich, weil eine Sensibilisierung noch nicht stattgefunden haben kann.