

Preosjetljivost na jodna kontrastna sredstva

Suzana Ljubojević¹, Jasna Lipozenčić²

¹Klinika za dermatovenerologiju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

²Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Zagreb

SAŽETAK Jodna kontrastna sredstva često se primjenjuju u dijagnostici i liječenju vaskularnih bolesti. Bolesnike koji imaju rizik za preosjetljivost na jodna kontrastna sredstva treba otkriti na osnovi čimbenika rizika, da bi se spriječilo ili ograničilo ozbiljne posljedice. U čimbenike rizika za anafilaktičnu ili anafilaktoidnu reakciju pripadaju prethodne reakcije na kontrastna sredstva, atopija i kardiovaskularne bolesti. Dijagnozu preosjetljivosti na kontrastna sredstva postavlja se na temelju triju kožnih testova: ubodni („prick“), intradermalni, i epikutani („patch“) test. Primjenom neionskih sredstava znatno se smanjuje incidencija izravnih reakcija na kontrastna sredstva, no nema dogovora oko primjene kortikosteroidne profilakse u bolesnika s visokim rizikom. Potrebno je savjetovati bolesnicima da, ako primijete kožne reakcije do tjedan dana nakon injekcije kontrastnih sredstava, svakako potraže liječničku pomoć.

KLJUČNE RIJEČI anafilaktička reakcija; jodna kontrastna sredstva; kontrastna sredstva

Jodna kontrastna sredstva često se primjenjuju u dijagnostici (kompjutorskoj tomografiji i angiografiji) i liječenju vaskularnih bolesti.¹ Suvremena jodna kontrastna sredstva mogu se primjenjivati u gotovo svim dijelovima tijela. Ona se najčešće primjenjuju intravenozno, no mogu se primijeniti intraarterijski, intratekalno i intraabdominalno. Ta su sredstva većinom bezopasna, a nepoželjni učinci su uglavnom blagi i ograničena trajanja, no moguće su i reakcije koje su ozbiljne ili opasne za život.

KLASIFIKACIJA

Jod se dodaje svima kontrastnim sredstvima koja su trenutno u uporabi zbog sposobnosti atoma joda da apsorbiraju X-zrake. Spojevi koji čine kontrastna sredstva brzo se distribuiraju u tijelu i mogu se naći u nemetaboliziranom obliku u urinu unutar 24 sata.

U radiološkim i kardiološkim postupcima danas se primjenjuju četiri klase kontrastnih sredstava: ionski i neionski monomeri, te ionski i neionski dimeri (tablica 1).^{2,3} Zbog svojih kemijskih svojstava, kontrastna sredstva su obično gušća (viskozija) i imaju veću osmolalnost (više molekula po kilogramu vode) nego krv, plazma i cerebrospinalna tekućina. Viskoznost i osmolalnost igraju ulogu u razvoju reakcija na kontrastna sredstva.⁴ Visokoosmolalna kontrastna sredstva su sustavno ionska i imaju osmolalnost pet do sedam puta veću od bioloških tekućina, pri jodnim koncentracijama koje odgovaraju onima koje se primjenjuju u uroangiografskim postupcima.⁵ Neionski dimeri imaju osmolalnost sličnu krvi, plazmi i cerebrospinalnoj tekućini te stoga znatno smanjuju učestalost nepoželjnih reakcija na izlaganje kontrastnim sredstvima.^{4,5}

UČESTALOST

Manje neželjene reakcije bilježe se u 3–12%, sa stopama smrtnosti od <1 na 100.000 bolesnika.^{6,7} Učestalost i mehanizmi tih reakcija razlikuju se ovisno u vrsti spoja (ionski ili neionski). Ozbiljne neposredne reakcije na ionska jodna kontrastna sredstva zabilježene su u 0,04–0,22% postupaka, dok su manje reakcije zabilježene u čak 7,9% bolesnika.⁶ Reakcije na neionska kontrastna sredstva obično su manje ozbiljne, no učestalost smrti povezanih s davanjem kontrastnih sredstava je podjednaka u objema skupinama.⁶ Incidencija blažih i umjerenih reakcija na kontrastna sredstva viša je za kontrastna sredstva visoke osmolalnosti („high-osmolality contrast media“, HOCM) (6–8%) nego za kontrastna sredstva niske osmolalnosti („low-osmolality contrast media“, LOCM) (0,2%).⁴ Incidencija težih reakcija je podjednaka u objema skupinama.⁴ Anafilaktoidne su reakcije češće u bolesnika kojima su dana kontrastna sredstva visoke osmolalnosti, dok je kardiovaskularna dekompenzacija češća pri uporabi kontrastnih sredstava manje osmolalnosti.^{4,8}

Reakcije na kontrastna sredstva u pedijatriji obično su blaže anafilaktoidne reakcije. Incidencija je od 0,18% za kontrastna sredstva manje osmolalnosti i 3% za kontrastna sredstva visoke osmolalnosti.^{4,9} Reakcije je teže otkriti u djece nego u odraslih, jer djeca često ne mogu priopćiti svoje simptome.

ČIMBENICI RIZIKA

Čimbenici rizika za neposredne reakcije su astma i umjerene reakcije na jodna kontrastna sredstva u anamnezi.¹⁰ U bolesnika s alergijom u anamnezi, preva-

lencija neželjenih reakcija na jodna kontrastna sredstva dvaput je veća no u bolesnika bez alergije.¹¹ Žene imaju dvostruko veću učestalost neželjenih reakcija.¹² No, prema studiji Bettmanna i suradnika, a koja je uključila 60.891 bolesnika, veća incidencija neposrednih reakcija nađena je među muškarcima.¹³ Ostali čimbenici rizika uključuju srčanu bolest, izloženost β -blokatorima, kardiovaskularne poremećaje (*angina pectoris*, aritmija, kardiomiopatija, kongestivno zatajivanje srca, plućna hipertenzija, povijest infarkta miokarda, valvularna bolest srca i visoki krvni tlak) te bolesti bubrega.^{4,5} β -blokatori mogu povećati otpuštanje medijatora iz mastocita i bazofilnih stanica i mogu utjecati na liječenje akutnih reakcija epinefrinom, stoga je u tim slučajevima potrebno primijeniti lijekove poput glukagona ili dopamina.¹⁴

Čimbenici rizika za odgođenu reakciju na jodna kontrastna sredstva su prethodne reakcije na njih, te liječenje rekombinantnim interleukinom-2 (IL-2). Rekombinantni IL-2 primjenjuje se u liječenju melanoma i metastatskog karcinoma bubrega.

NEŽELJENE REAKCIJE NA JODNA KONTRASTNA SREDSTVA

Jodna kontrastna sredstva smatraju se relativno bezopasnim, iako se neželjene reakcije pojavljuju u znatnom broju bolesnika. Farmakološke se nuspojave pojavljuju zbog osnovnih svojstava kontrastnog materijala: osmolalnosti i viskoznosti.¹⁵ Neželjene reakcije nakon davanja jodnih kontrastnih sredstava mogu se podijeliti u tri tipa: 1. alergijske i nealergijske reakcije preosjetljivosti, 2. toksičke reakcije, te 3. događaje koji nisu vezani uz izlaganje jodnim kontrastnim sredstvima.¹⁶

Reakcije preosjetljivosti treba klasificirati s obzirom na interval između njihova davanja i prve pojave neželjenih manifestacija. Neposredna reakcija pojavljuje se unutar jednog sata nakon davanja jodnoga kontrastnog sredstva. Odgođene reakcije pojavljuju se između 1 sata i 1 tjedna (ponekad dulje) nakon injekcije jodnoga kontrastnog sredstva.¹⁷⁻¹⁹ Ove reakcije mogu se podijeliti u neposredne (akutne) i odgođene (kasne) reakcije.

Neposredna (akutna) reakcija na jodna kontrastna sredstva. Neposredna neželjena reakcija je reakcija koja se događa unutar 1 sata nakon injekcije kontrastnoga sredstva. U većini slučajeva, početak neželjene reakcije na jodna kontrastna sredstva vrlo je brz, s oko 70% reakcija koje se događaju unutar 5 minuta nakon injekcije.⁶ Što je ranija reakcija, to postoji veća mogućnost da će biti ozbiljnija i teža. Simptomi koji se pojavljuju s neposrednim neželjenim reakcijama, klasificiraju se kao blagi (kožni osip, svrbež, iscjedak iz nosa, mučnina i povraćanje), umjereni (dulje trajanje blagih simptoma, edem lica ili larinksa, bronhospazam, otežano disanje, tahikardija ili bradikardija) te ozbiljni (aritmije opasne za život, hipotenzija, jasno uočljivi bronhospazam, edem larinksa, plućni edem, konvulzije, sinkopa i smrt).^{20,21}

Odgođena (kasna) reakcija na jodna kontrastna sredstva. Odgođena reakcija je neželjena reakcija koja nastupa 1 sat do 1 tjedan nakon injekcije kontrastnoga

TABLICA 1. Monomerska i dimerska kontrastna sredstva³

Monomerska kontrastna sredstva		Dimerska kontrastna sredstva	
Ionski monomeri	Neionski monomeri	Ionski dimeri	Neionski dimeri
meglumin–iotalamat	ioheksol	ioksaglat	iotrolan
			iodiksanol
meglumin–iokstalamat	iopentol		
natrijev amidotrizoat	ioksitol		
	iomeprol		
	ioversol		
	iopromid		
	iobitridol		
	iopamidol		

sredstva.¹⁷ Najčešća klinička manifestacija odgođene reakcije na jodno kontrastno sredstvo jest makulopapulozni osip.¹⁶ Ostale kožne reakcije uključuju eritem, urtikariju, angioedem, fiksni medikamentni egzantem, makularni osip, pruritus, luskanje kože i *pompholyx*.¹¹ Odgođene su reakcije obično blage do umjerene te ograničena trajanja. Zabilježeni su rijetki slučajevi ozbiljnih reakcija, poput kožnoga vaskulitisa, Stevens–Johnsonova sindroma i toksične epidermalne nekrolize.²²⁻²⁷ Povremeno se mogu pojaviti sustavni simptomi tipični za reakciju neposrednog tipa (poput hipotenzije, trbušne boli i otežanog disanja) te drugi, poput vrućice.²⁸⁻³⁰

Vrlo kasna neželjena reakcija jest neželjena reakcija koja se pojavljuje više od tjedan dana nakon injekcije kontrastnoga sredstva.¹⁷ Kontrastno sredstvo koje sadržava gadolinij može izazvati nefrogenu sustavnu fibrozu i tireotoksikozu.¹⁷

Anafilaktične i anafilaktoidne reakcije treba razlikovati od drugih medicinskih situacija koje se pojavljuju tijekom medicinske dijagnostike, poput vazovagalnih reakcija (posebno s lijekovima koji se mogu injicirati), funkcionalne disfunkcije glasnica i napadaja panike.⁵

PATOFIZIOLOGIJA

Akutne reakcije. Prema klasifikaciji po Coombsu i Gellu³¹, alergijske reakcije na lijekove prema tipu I su reakcije preosjetljivosti koje se povezuju s neposrednim i masivnim otpuštanjem medijatora upale poput histamina iz mastocita i bazofila, praćene otpuštanjem novostvorenih medijatora (tromboksana, leukotriena i prostaglandina). Radi se o tipu I reakcija s IgE-klasom imunoglobulina.

Sva kontrastna sredstva vežu se na Fc (konstantni) dio imunoglobulina. Kad se kontrastna sredstva vežu u relativno razrijeđenim koncentracijama, poput koncentracija koje se mogu naći u perifernim ciljnim tkivima nakon intravaskularnih injekcija, mastociti su puni

IgE-a. Aktivacijom mastocita otpušta se histamin i niz drugih medijatora. Kad se više koncentracije injiciraju ili topički primijene na tkiva koja sadržavaju mastocite, tada prevlada inhibitorna reakcija.¹ Stoga, ova reakcija nije standardna reakcija antigen-protutijelo, u kojoj se antigen veže na Fab (promjenjivi) dio imunoglobulina. Iako se čini da je aktivacija mastocita osnovni mehanizam anafilakse inducirane kontrastnim sredstvima, i drugi mehanizmi mogu biti uključeni. Ti mehanizmi uključuju aktivaciju komplementa i stanični, tip I reakcija.^{32,33}

Odgođene reakcije. Većina reakcija potaknutih kontrastnim sredstvima uzrokovana je mehanizmima preosjetljivosti tipa IV. Ti mehanizmi uključuju antigen-specifične T-stanice u koži koje sekrecijom citokina proizvode kliničke simptome aktivirane eozinofilima, monocitima i aktiviranim citotoksičnim T-stanicama.²

DIJAGNOZA

U uporabi su tri glavna tipa kožnoga testa: ubodni test („prick“ test), intradermalni test (IDT) i epikutani test („patch“ test). Prva se dva testa primjenjuju za dijagnozu reakcija posredovanih IgE-om i onih posredovanih limfocitima T, dok se epikutani test primjenjuje u dijagnostici isključivo reakcija posredovanih limfocitima T.^{11,34,35} Optimalni interval za kožni test je između 2 i 6 mjeseci nakon reakcije na kontrastno sredstvo.³⁵

Ubodni test. Izvodi se na volarnoj strani podlaktice, i odčitava nakon 20 minuta, te 2. i 3. dan. Ubodni se test smatra pozitivnim ako se urtika promjera 3 mm nađe nakon 20 minuta (neposredno odčitavanje) ili ako nastane eritematozna induracija na mjestu testa 2. ili 3. dan (odgođeno odčitavanje).³⁵

Intradermalni test. Izvodi se ili na volarnoj strani podlaktice ili na leđima. Testna otopina lijeka (0,03–0,05 mL) se injicira, a potom nastaje plik promjera 4–5 mm. Rezultati testa odčitavaju se nakon 20 minuta te nakon 1., 2. i 3. dana. IDT je pozitivan ako se veličina inicijalne urtike poveća za barem 3 mm u promjeru te ako je okružen eritemom nakon 20 min (neposredno odčitavanje) ili ako se eritematozna induracija nađe u odgođenim odčitavanjima.³⁵ Histamin (0,01%) i fiziološka otopina (0,9%) služe kao pozitivna i negativna kontrola.

Epikutani test. Izvodi se s kontrastnim sredstvom nakapanim na filter-papir u aluminijskoj Finnovoj komori od 12 mm, pričvršćenoj ljepljivom vrpcom na leđa i ostaju na koži tijekom 2 dana.³⁵ Rezultati se odčitavaju 15 min nakon uklanjanja vrpca, što je u skladu s preporukama Europskoga društva za kontaktni dermatitis (*European Society of Contact dermatitis*).³⁶ Epikutani test treba izvesti s nerazrijeđenim kontrastnim sredstvom.

Kožni testovi su obično pozitivni u bolesnika s makulopapularnim erupcijama, a rijetko u bolesnika s osipima urtikarijskog tipa.³⁵ Intradermalni testovi s odčitavanjem nakon 20 min, testovi su od najveće vrijednosti za ovu skupinu bolesnika.³⁵ Preporučuje se primijeniti kontrastna sredstva deseterostruko razrijeđena u sterilnoj fiziološkoj otopini, jer se pokazalo da ta koncentracija

proizvodi nisku učestalost lažno pozitivnih reakcija.³⁵ Treba pažljivo izabrati kontrastno sredstvo koje će se primijeniti u testovima, jer je ukrižena reaktivnost između različitih proizvoda prilično česta. Loksaglat, iopamidol, iopromid i iobitridol su pokazali ograničenu ukriženu reaktivnost s iodiksanolom, ioheksolom, iopentolom, ioversolom i iomeprolom, dok se u posljednjoj skupini često nailazi na ukriženu reaktivnost.³⁵

Histamin i triptaza. Ovi su medijatori upale nađeni u nekih bolesnika s ozbiljnim reakcijama na jedna kontrastna sredstva, no ne u bolesnika s blažim simptomima.^{37,38} Plazmatski histamin doseže maksimum 5–10 minuta nakon početka reakcije, i vraća se na normalu u manje od jednoga sata nakon reakcije.³⁷ Razina uključenosti mastocita može se odrediti mjerenjem razine plazmatske triptaze.³⁹ Maksimalna koncentracija zabilježena je 15–30 minuta nakon reakcije, a poluvijek u plazmi iznosi 90 minuta do 2 sata. Krvne uzorke valja prikupiti 1–2 sata nakon početka simptoma. Da bi se omogućila usporedba s početnim razinama, dodatne uzorke treba prikupiti 1–2 dana nakon reakcije.¹⁶

Testovi transformacije limfocita (engl. *lymphocyte transformation tests* – TTL). TTL traje tjedan dana, te zahtijeva uporabu živih stanica. Oslanja se na mjerenje proliferacije limfocita T specifičnih za lijek u sustavu stanične kulture s raznolikim varijablama.¹¹ TTL se, stoga, u ovome trenutku ne može preporučiti za rutinsku uporabu, no indicirana su daljnja istraživanja u ovom području.¹⁶

Aktivacija bazofila. Izravno lučenje histamina, ovisno o dozi agensa (lijeka), mjeri se kad su ljudski leukociti iz periferne krvi inkubirani 30–60 minuta pri 37°C u prisutnosti prilično visokih koncentracija kontrastnoga sredstva.¹⁶ Uloga testa lučenja histamina i drugih *in vitro* testova bazofilne aktivacije u dijagnostici alergija na kontrastna sredstva još nije definirana.

Specifična IgE-protutijela. Na tržištu nema testova koji bi bili pogodni za rutinsko mjerenje serumske koncentracije IgE-protutijela specifičnih za kontrastna sredstva te vrijednost testa u dijagnozi ozbiljnih neposrednih reakcija tek treba potvrditi.¹⁶

Hematologija i klinička kemija. Zabilježena je asimptomatska eozinofilija nakon primjene jednih kontrastnih sredstava.^{40,41} U bolesnika s ozbiljnim kožnim reakcijama, mogu biti zahvaćeni i drugi organi, posebice u bolesnika liječenih s IL-2.¹¹ Zato je potrebna bioke-mijska pretraga jetrenih i bubrežnih funkcija.

Kožna biopsija. U teškim slučajevima, zahvaćena područja kože pokazuju perivaskularnu infiltraciju limfocitima T, epidermalnu spongiozu i nekrozu, te hidropsku degeneraciju bazalnoga sloja.^{42–44} U blažim slučajevima, histološki testovi pokazuju samo slabu perivaskularnu dermalnu infiltraciju.⁴⁵ Histološki pregled kožnih bioptičkih uzoraka može biti koristan u patofiziološkoj evaluaciji reakcije.¹⁶ Na žalost, nalazi biopsije u ekcematoidnih reakcija uzrokovanim lijekovima, imaju malo tipičnih karakteristika (npr. eozinofilija), koje bi mogle pomoći u diferencijalnoj dijagnostici reakcija uzrokovanih lijekovima od drugih vrsta kožnih reakcija.

Histološki pregled nije obavezan i rezultati trebaju biti interpretirani zajedno s drugim kliničkim informacijama.

Test provokacije/pretestni postupak. 1970-ih se često davala testna doza od 0,5–1 mL nerazrijeđenoga kontrastnog sredstva intravenski 2–5 minuta prije radiološkog postupka, da bi se izbjegle ozbiljne reakcije na punu dozu kontrastnoga sredstva. No, takvo pretestiranje može izazvati ozbiljne reakcije, te daje lažni osjećaj sigurnosti.^{46–48} Viša godišnja incidencija neželjenih reakcija na kontrastna sredstva u Japanu je uzrokovana većom godišnjom izloženosti kontrastnim medijima, u koju je uključeno i pretestiranje.⁴⁹

LIJEČENJE

Smjernice Europskoga društva za urogenitalnu radiologiju (*European Society of Urogenital Radiology*, ESUR) navode da svi bolesnici s visokim rizikom trebaju primiti neionske agense.¹⁷ Ne postoje ujednačeni stavovi o primjeni kortikosteroidne i antihistaminske terapije u bolesnika prije primjene ionskoga kontrastnog sredstva.¹⁷

Većina kasnih kožnih reakcija ograničena je trajanja. Umjereni do teški makulopapularni osip, fiksni medikamentni osip, urtikarija i *erythema multiforme* zahtijevaju liječenje, uključujući kortikosteroide i antihistaminike.²

PROFILAKSA

Alternativni postupci (magnetska rezonancija, ultrazvuk) ponekad se mogu primijeniti u bolesnika za koje se smatra da su u skupini onih s visokim rizikom, ili su pak ranije imali reakcije na jodna kontrastna sredstva.⁵ Europsko konsenzusno izvješće za prevenciju generaliziranih reakcija na jodna kontrastna sredstva preporučilo je neionska jodna kontrastna sredstva za primjenu u bolesnika s visokim rizikom za reakcije, te potrebnu nazočnost tima za hitne intervencije tijekom davanja kontrastnih sredstava.¹⁸

Kortikosteroidi su najčešće primjenjivani profilaktički lijekovi. Iako prelazak na neionske agense znatno snizuje incidenciju neposrednih reakcija na kontrastna sredstva, nema jednoglasnog stava oko potrebe za kortikosteroidnom profilaksom u osoba s visokim rizikom. Različiti premedikacijski protokoli koji uključuju primjenu steroida i antihistaminika prikazani su u tablici 2.^{4,50,51} Drugi steroidni premedikacijski protokol jest prednizolon 30 mg (ili metilprednizolon 32 mg) oralno 12 i 2 sata

TABLICA 2. Premedikacijski protokoli za bolesnike s prethodnim reakcijama ili povećanim rizikom reakcije na kontrastna sredstva^{4,50,51}

Premedikacija	Protokol
kortikosteroidi (jedan od navedenih)	prednizon: 50 mg per os (13, 7, i 1 sat prije injekcije kontrastnim sredstvom) hidrokortizon: 200 mg iv. (1 sat prije injekcije kontrastnim sredstvom) metilprednizon: 32 mg per os (12 i 2 sata prije injekcije kontrastnim sredstvom)
antihistaminik (neobavezan)	difenhidramin: 50 mg intravenski/intramuskularno/peroralno (1 sat prije injekcije kontrastnim sredstvom)

prije primjene kontrastnog medija. Steroidna je premedikacija relativno kontraindicirana u aktivnoj tuberkulozi, šećernoj bolesti, peptičkoj ulkusnoj bolesti, akutnoj limfoblastnoj leukemiji i non-Hodgkinovom limfomu.^{50,51} Antihistaminici, H1-agonisti i H2-agonisti primjenjivani su kao pomoćna terapija u sprječavanju reakcija na jodna kontrastna sredstva.¹¹ Davani su sami ili zajedno s kortikosteroidima. Nije dokazan njihov zaštitni učinak od reakcija na jodna kontrastna sredstva.¹¹

Rizik akutne reakcije na gadolinijsko kontrastno sredstvo je znatno niži no rizik akutne reakcije na jodno kontrastno sredstvo. U bolesnika koji su imali ozbiljne reakcije, gadolinij je alternativa jednom kontrastnom sredstvu u angiografiji.⁵²

Kožni i provokacijski testovi, također ne pružaju sigurnost, i njihova prediktivna vrijednost nije dokazana, a mogu dati i lažno negativne rezultate.²

ZAKLJUČAK

Sve osobe koje primaju kontrastna sredstva treba obavijestiti da se prolazne kožne reakcije mogu pojaviti do 7 dana nakon izlaganja kontrastnom sredstvu. Ozbiljne i po život opasne reakcije su rijetkost. Kožni test s panelom različitih kontrastnih sredstava koristan je za potvrdu alergijske reakcije i identifikaciju alternativnoga kontrastnog sredstva, čija je primjena sigurna u danom slučaju. U osoba koje nisu provele alergološko testiranje, treba izabrati kontrastno sredstvo koje je strukturalno različito od proizvoda koji je izazvao raniju reakciju, ako je izlaganje kontrastnom sredstvu nužno. Zasad se niti jedan profilaktički tretman nije pokazao učinkovitim. Pretretman s kortikosteroidima nije dokazao protektivni učinak.

Hypersensitivity reactions to iodinated contrast media

SUMMARY Iodinated contrast media (ICM) are widely used in diagnostic and therapeutic procedures for vascular disorders. Patients at a high risk of developing adverse reactions have to be identified, taking into account their risk factors, in order to prevent or reduce serious outcomes. Previous reactions to contrast media, asthma, atopy and cardiovascular disorders are the risk factors for anaphylactic or anaphylactoid reactions. The three main types of skin test include skin prick test, intradermal test and patch test. Although switching to non-ionic agents significantly reduces the incidence of immediate reactions to contrast media, there is no consensus on corticosteroid prophylaxis in high-risk individuals. Patients should be advised to seek medical care if they experience skin reactions up to 1 week after having received iodinated contrast medium injection.

KEY WORDS anaphylaxis; contrast media; iodinated contrast media

LITERATURA

1. Lasser EC. The radiocontrast molecule in anaphylaxis: a surprising antigen. *Novartis Found Symp.* 2004;257:211–25.
2. Meth MJ, Maibach HI. Current understanding of contrast media reactions and implications for clinical management. *Drug Saf.* 2006;29(2):133–41.
3. Christiansen C. Late-onset allergy-like reactions to X-ray contrast media. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002;2(4):333–9.
4. Singh J, Daftary A. Iodinated contrast media and their adverse reactions. *J Nucl Med Technol.* 2008;36(2):69–74.
5. Idée JM, Prigent P, Corot C. Effects of ioxaglate on cultured microvascular endothelial cells: do all in vitro studies actually reflect clinical situations? *Acad Radiol.* 2002;9(1):98–100.
6. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media: a report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology.* 1990;175(3):621–8.
7. Caro JJ, Trindade E, McGregor M. The risks of death and of severe nonfatal reactions with high- vs low-osmolality contrast media: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 1991;156(4):825–32.
8. Cochran ST, Bomyea K, Sayre JW. Trends in adverse events after IV administration of contrast media. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176(6):1385–8.
9. Dillman JR, Strouse PJ, Ellis JH, Cohan RH, Jan SC. Incidence and severity of acute allergic-like reactions to i.v. nonionic iodinated contrast material in children. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(6):1643–7.
10. Morcos SK, Thomsen HS. Adverse reactions to iodinated contrast media. *Eur Radiol.* 2001;11(7):1267–75.
11. Guéant-Rodríguez RM, Romano A, Barbaud A, Brockow K, Guéant JL. Hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Curr Pharm Des.* 2006;12(26):3359–72.
12. Lang DM, Alpern MB, Visintainer PF, Smith ST. Gender risk for anaphylactoid reaction to radiographic contrast media. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;95(4):813–7.
13. Bettmann MA, Heeren T, Greenfield A, Goudey C. Adverse events with radiographic contrast agents: results of the SCVIR Contrast Agent Registry. *Radiology.* 1997;203(3):611–20.
14. Lang DM. Anaphylactoid and anaphylactic reactions. Hazards of beta-blockers. *Drug Saf.* 1995;12(5):299–304.
15. Trcka J, Schmidt C, Seitz CS, Bröcker EB, Gross GE, Trautmann A. Anaphylaxis to iodinated contrast material: nonallergic hypersensitivity or IgE-mediated allergy? *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190(3):666–70.
16. Brockow K, Christiansen C, Kanny G, et al.; ENDA; EAACI interest group on drug hypersensitivity. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy.* 2005;60(2):150–8.
17. ESUR guidelines on contrast media version 7.0 (2008). Available from: <http://www.esur.org/Contrast-media.51.0.html>
18. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA; Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology. Prevention of generalized reactions to contrast media: a consensus report and guidelines. *Eur Radiol.* 2001;11(9):1720–8.
19. Munechika H, Hiramatsu Y, Kudo S, et al. A prospective survey of delayed adverse reactions to iohexol in urography and computed tomography. *Eur Radiol.* 2003;13(1):185–94.
20. Cochran ST. Anaphylactoid reactions to radiocontrast media. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2005;5(1):28–31.
21. Laroche D, Namour F, Lefrançois C, et al. Anaphylactoid and anaphylactic reactions to iodinated contrast material. *Allergy.* 1999;54(Suppl 58):13–6.
22. Kaftori JK, Abraham Z, Gilhar A. Toxic epidermal necrolysis after excretory pyelography. *Immunologic-mediated contrast medium reaction? Int J Dermatol.* 1988;27(5):346–7.
23. Rosado A, Canto G, Veleiro B, Rodríguez J. Toxic epidermal necrolysis after repeated injections of iohexol. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176(1):262–3.
24. Buttoni U, Pulsoni A, Innocenzi D, et al. Toxic epidermal necrolysis (TEN) in a patient with non-Hodgkin lymphoma: successful treatment with dexamethasone at high dosage. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000;14(2):140–2.
25. Savill JS, Barrie R, Ghosh S, Muhlemann M, Dawson P, Pusey CD. Fatal Stevens-Johnson syndrome following urography with iopamidol in systemic lupus erythematosus. *Postgrad Med J.* 1988;64(751):392–4.
26. Goodfellow T, Holdstock GE, Brunton FJ, Bamforth J. Fatal acute vasculitis after high-dose urography with iohexol. *Br J Radiol.* 1986;59(702):620–1.
27. Laffitte E, Nenadov Beck M, Hofer M, Hohl D, Panizzon RG. Severe Stevens-Johnson syndrome induced by contrast medium iopentol (Imagopaque). *Br J Dermatol.* 2004;150(2):376–8.
28. Miyamoto Y, Tatei T, Ichijima S, Nakayama M, Oono K, Yamashita M. Delayed eruption caused by non-ionic contrast material injection. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi.* 1990;50(3):295–7.
29. Hosoya T, Yamaguchi K, Akutsu T, et al. Delayed adverse reactions to iodinated contrast media and their risk factors. *Radiat Med.* 2000;18(1):39–45.
30. Newman B. Delayed adverse reaction to nonionic contrast agents. *Pediatr Radiol.* 2001;31(8):597–9.
31. Coombs RRA, Gell PGH. Classification of allergic reactions responsible for drug hypersensitivity reactions. In: Coombs RRA, Gell PGH, eds. *Clinical Aspects of Immunology.* Philadelphia: Davis; 1968:575–96.
32. Lasser EC, Hang JH, Hamblin AE, Lyon SG, Howard M. Activation systems in contrast idiosyncrasy. *Invest Radiol.* 1980;15(6 Suppl):S2–5.
33. Lasser EC. Nonionic iodinated contrast media reactions. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192(2):W80; author reply W81.
34. Christiansen C, Dreborg S, Pichler WJ, Ekeli H. Macular exanthema appearing 5 days after X-ray contrast medium administration. *Eur Radiol.* 2002;12 Suppl 3:S94–7.
35. Brockow K, Romano A, Aberer W, et al.; European Network of Drug Allergy and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media – a European multicenter study. *Allergy.* 2009;64(2):234–41.
36. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A; European Society of Contact Dermatitis. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis.* 2001;45(6):321–8.
37. Laroche D, Aimone-Gastin I, Dubois F, et al. Mechanisms of severe, immediate reactions to iodinated contrast material. *Radiology.* 1998;209(1):183–90.
38. Brockow K, Vieluf D, Püschel K, Grosch J, Ring J. Increased postmortem serum mast cell tryptase in a fatal anaphylactoid reaction to nonionic radiocontrast medium. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(1):237–8.
39. Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS, Earl H, Sullivan T. Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *N Engl J Med.* 1987;316(26):1622–6.
40. Vincent ME, Gerzof SG, Robbins AH. Benign transient eosinophilia following intravenous urography. *JAMA.* 1977;237(24):2629.
41. Plavsic BM, Newman AC, Reuther WL, Terry JA, Drnovsek VH. Peripheral blood eosinophilia associated with gastrointestinal administration of iodinated contrast media. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180(3):751–3.
42. Kanzaki T, Sakagami H. Late phase allergic reaction to a CT contrast medium (iotrolan). *J Dermatol.* 1991;18(9):528–31.
43. Yamauchi R, Morita A, Tsuji T. Fixed drug eruption caused by iopamidol, a contrast medium. *J Dermatol.* 1997;24(4):243–5.
44. Watanabe H, Sueki H, Nakada T, Akiyama M, Iijima M. Multiple fixed drug eruption caused by iomeprol (Iomeron®), a nonionic contrast medium. *Dermatology.* 1999;198(3):291–4.
45. Vernassiere C, Trechot P, Commun N, Schmutz JL, Barbaud A. Low negative predictive value of skin tests in investigating delayed reactions to radio-contrast media. *Contact Dermatitis.* 2004;50(6):359–66.
46. Fischer HW, Doust VL. An evaluation of pretesting in the problem of serious and fatal reactions to excretory urography. *Radiology.* 1972;103(3):497–501.
47. Witten DM, Hirsch FD, Hartman GW. Acute reactions to urographic contrast medium: incidence, clinical characteristics and relationship to history of hypersensitivity states. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1973;119(4):832–40.
48. Yamaguchi K, Katayama H, Takashima T, Kozuka T, Seez P, Matsuura K. Prediction of severe adverse reactions to ionic and nonionic contrast media in Japan: evaluation of pretesting. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology.* 1991;178(2):363–7.
49. Nakada T, Akiyama M, Iijima M, Kato A, Maibach HI. Drug eruptions to contrast media in Japan. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31(3):361–4.
50. Lasser EC, Berry CC, Mishkin MM, Williamson B, Zheutlin N, Silverman JM. Pretreatment with corticosteroids to prevent adverse reactions to nonionic contrast media. *AJR Am J Roentgenol.* 1994;162(3):523–6.
51. Seymour R, Halpin SF, Hardman JA. Corticosteroid pretreatment and nonionic contrast media. *AJR Am J Roentgenol.* 1995;164(2):508–9.
52. Ose K, Doue T, Zen K, et al. 'Gadolinium' as an alternative to iodinated contrast media for X-ray angiography in patients with severe allergy. *Circ J.* 2005;69(4):507–9.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Doc. dr. sc. Suzana Ljubojević, dr. med.

Klinika za dermatovenerologiju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Šalata 4, 10000 Zagreb

E-mail: suzana.ljubojevic@gmail.com

Telefon: +385 1 2368 930