

Reakcje niepożądane po zastosowaniu środków kontrastowych – aktualny stan wiedzy. Część 2. Czynniki ryzyka, przeciwwskazania, zasady premedykacji oraz postępowanie diagnostyczne

Side effects of contrast media – the current state of knowledge. Part 2. Risk factors, contraindications, premedication and diagnostic procedures

Beata Sadowska, Agnieszka Lipiec

Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie:

Praca przedstawia aktualny stan wiedzy na temat reakcji niepożądanych po zastosowaniu środków kontrastowych; zarówno reakcji nadwrażliwości, jak i toksycznych. Omówiono m.in. czynniki ryzyka i przeciwwskazania do zastosowania tych preparatów. Autorki odwołują się do wielu prac oceniających możliwości premedykacji poprzedzającej zastosowanie jodowych środków kontrastowych i preparatów zawierających gadolin oraz procedury diagnostyczne stanu nadwrażliwości.

Abstract:

Paper presents the current state of knowledge on side effects of radiographic contrast media; both hypersensitivity and toxic reactions. Risk factors and contraindications are discussed. Authors refer to many published papers that discuss premedication and diagnostic procedures.

Słowa kluczowe: środki kontrastowe, jod, gadolin, reakcje niepożądane

Key words: contrast media, iodine, gadolinium, side effects

Wstęp

Środki kontrastowe stosuje się w celu poprawy obrazowania narządów i struktur wewnętrznych w technikach wizualizacyjnych opartych na promieniowaniu radiologicznym [1, 2]. Jodowe środki kontrastowe (ICM, *iodinated contrast media*) używane są w radiografii i tomografii komputerowej wzmocnionej

kontrastem, zarówno w celach diagnostycznych, jak i terapeutycznych [1, 2]. Preparaty zawierające gadolin (GBCM, *gadolinium-based contrast media*) znajdują zastosowanie w rezonansie magnetycznym. Siarczan baru wykorzystywany jest w obrazowaniu przewodu pokarmowego, a sześćfluorek siarki oraz perflutren – w obrazowaniu kontrastowym w USG. Uważa się,

iz środki kontrastowe rzadko wywołują reakcje niepożądane (AR, *adverse reactions*), a jeśli takie wystąpią, to w większości są łagodne [3]. Najwyższą częstość tych zdarzeń odnotowuje się po zastosowaniu ICM [4]. Charakterystyka używanych środków kontrastowych, epidemiologia działań niepożądanych po ich zastosowaniu, jak również obraz kliniczny przeanalizowane zostały w części pierwszej przeglądu aktualnego stanu wiedzy [5]. Ważnym elementem wymagającym uwzględnienia przy podejmowaniu decyzji o wdrożeniu procedury wykorzystującej środki kontrastowe są czynniki ryzyka reakcji niepożądanych i przeciwwskazania do ich zastosowania.

Czynniki ryzyka oraz przeciwwskazania

Przed badaniem z zastosowaniem kontrastu obowiązuje wywiad w kierunku obecności czynników ryzyka reakcji niepożądanej. Prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji niepożądanej typu natychmiastowego (AC, *acute reaction*) po zastosowaniu środków kontrastowych oraz reakcji typu opóźnionego (DR, *delayed reaction*) zwiększają: uprzednia reakcja na środek kontrastowy, wielokrotna ekspozycja, anafilaksja w wywiadzie, nadwrażliwość na leki i na pokarmy, atopia, a zwłaszcza alergię wieloważną [2], astma, leczenie β -adrenolitykami [2], ACE-I, inhibitorami pompy protonowej oraz IL-2, płeć żeńska, choroby psychiczne, mastocytoza [6], tocząc trzewny układowy [7], infekcje wirusowe [6], zbyt szybkie podanie kontrastu [6] oraz przewlekłe stosowanie doustnych glikokortykosteroidów (GKS) [6, 8–11]. Ponadto niepożądanym reakcjom sprzyjają: przewlekła i ostra niewydolność nerek, cukrzyca, białaczka, choroby serca oraz rodzaj zastosowanego preparatu [9]. U co drugiego pacjenta z reakcją niepożądaną po GBCM potwierdzono co najmniej jeden z czynników ryzyka [12].

Największe ryzyko występuje w przypadku pacjentów z uprzednią reakcją na środek kontrastowy [4, 8, 13–15], a według Katayamy i wsp. wzrasta ono wówczas 5-krotnie [8, 16]. Szacuje się, że u co czwartej osoby, u której wystąpiła reakcja typu opóźnionego, przy kolejnej ekspozycji na środek kontrastowy może się ona powtórzyć [17]. Ryzyko powtórnej AR wynosi od 10% do 35% bez premedykacji i do 10% u pacjentów z zastosowaną premedykacją [8, 11, 18, 19]. Pacjenci z reakcją po ICM w wywiadzie obciążeni są wyższym ryzykiem działań niepożądanych po GBCM. Murphy i wsp. w grupie 36 osób z odnotowanymi działaniami niepożądanymi po GBCM u 4 zaobserwowali reakcje po ICM i były one cięższe i wymagające zastosowania odpowiedniego leczenia [20]. Brockow i wsp.

w badaniu wielośrodkowym w analizowanej grupie 122 AR oraz 98 DR ustalili, że odpowiednio 43% i 49% pacjentów przeżyło uprzednią ekspozycję na ICM, a odpowiednio 53% i 25% doświadczyło w przeszłości reakcji niepożądanej [21]. Obraz kliniczny oraz stopień ciężkości ponownej reakcji były podobne w grupie DR, natomiast w grupie AR u co czwartej osoby odnotowano bardziej nasiloną reakcję [21]. W badaniu Koppa i wsp., w którym brano pod uwagę 211 reakcji niepożądanych, połowa pacjentów była ekspozowana w przeszłości na środki kontrastowe, a 28% przeżyło reakcję niepożądaną po ICM [13]. W wyżej wymienionym badaniu u 44% pacjentów potwierdzono atopię, w tym – u co dziesiątej osoby – alergię wieloważną [13]. Uważa się, że sama atopia 2–3-krotnie zwiększa ryzyko AR. Inni badacze szacują, że ryzyko poważnych reakcji po ICM wzrasta 5-krotnie u chorych z astmą i alergią poliwalentną [11, 16]. Dillman i wsp. w analizie czynników ryzyka reakcji po ICM u osób do 18. r.ż. ustalili, że u 30% z nich występowały reakcje alergiczne, 25% chorowało na astmę, a 10% przeżyło reakcję na środek kontrastowy [12]. Jung i wsp. wykazali, że astma, alergię oraz powtórna reakcja korelowały z występowaniem działań niepożądanych po GBCM, 30% pacjentów z reakcją natychmiastową po GBCM doświadczyło jej ponownie, a kolejna ekspozycja korelowała ze wzrostem częstości działań niepożądanych [23]. Natomiast w grupie ocenianej przez Hunta i wsp. alergię nie okazała się istotnym czynnikiem ryzyka [24].

Lang i wsp. wykazali, że β -adrenolityki obniżają próg reakcji, zwiększając nasilenie reakcji niepożądanej oraz zmniejszając odpowiedź na leczenie epinefryną [9]. W badaniu tym oszacowano, iż ryzyko skurczu oskrzeli w przebiegu nasilonej reakcji niepożądanej jest wyższe u pacjentów z chorobą serca, bez astmy, przyjmujących β -adrenolityki niż u pacjentów z astmą [9]. Somashekar i wsp. donosili, że podawanie środków kontrastowych może zaostrzyć objawy chorych z *miasthenią gravis* w ciągu kolejnej doby po podaniu preparatu, schorzenie to może więc stanowić względne przeciwwskazanie [25]. Callahan i wsp. wraz z innymi autorytetami amerykańskich pediatrycznych ośrodków radiologicznych rekomendują, aby minimalny zestaw informacji zbieranych od pacjenta pediatrycznego przed podaniem ICM obejmował uprzednie reakcje po ICM, występowanie silnej alergii, stan wydolności nerek oraz zażywanie metforminy. Informacje o astmie, *miasthenii gravis*, anemii sierpowatej, pheochromocytomie i cukrzycy mogą być pomocne, ale nie powinny wpływać na decyzję co do zastosowania procedury z kontrastem [26].

Uważa się, że niejonowe monomery powodują najniższe ryzyko reakcji nadwrażliwości. Istnieją dowody na to, iż uwalniają one niższe stężenia histaminy z bazofilów w porównaniu z wysokoosmolarnymi jonowymi monomerami oraz dimerami [27].

Motosugi i wsp. ustalili, że stopień nawodnienia przed badaniem z zastosowaniem ICM nie ma wpływu na wystąpienie reakcji nadwrażliwości oraz reakcje toksyczne [28]. Należy jednak mieć na uwadze, że odwodnienie jest głównym niezależnym czynnikiem zwiększającym ryzyko nefropatii wywołanej kontrastem (CIN, *contrast-induced nephropathy*) [2]. Niedostateczne nawodnienie aktywuje układ renina–angiotensyna–aldosteron oraz wazopresynę, co z kolei stymuluje dodatkową reabsorpcję wody i sodu w kanalikach proksymalnych i wraz z podaniem kontrastu wywołuje wzrost jego stężenia i lepkości, co stanowi duże obciążenie dla kanalików nerkowych [1]. Pacjenci z zaawansowanymi chorobami układu sercowo-naczyniowego, takimi jak: niewydolność serca, niestabilna choroba niedokrwienna serca, znaczne zwężenie ujścia aorty, pierwotne nadciśnienie płucne i zaawansowana kardiomiopatia, powinni otrzymać możliwie ograniczoną objętość środka kontrastowego o zmniejszonej osmolarności ze względu na ryzyko CIN oraz dekomensacji układu sercowo-naczyniowego [4]. Wielu badaczy udowodniło większą częstość występowania reakcji nadwrażliwości po środkach kontrastowych u kobiet [10, 23]. Dodatkowo Kopp i wsp., przeanalizowawszy 74 tys. pacjentów, u których zastosowano jopromid, zaobserwowali najwyższy odsetek AR zarówno u kobiet, jak i osób młodszych w wieku 18–30 lat obu płci [13].

Jodowe środki kontrastowe stosowane pozaczyniowo w obrazowaniu przewodu pokarmowego, cystografii, sialografii i histerosalpingografii wywołują reakcje niepożądane zdecydowanie rzadziej, opisano jednak kilka reakcji anafilaktycznych oraz przypadek toksycznej nekrolizy naskórka [29]. Interesujący wydaje się fakt, że nie odnotowano żadnej reakcji anafilaktycznej przy podaniu doodbytniczym, choć wiadomo, iż w pewnym stopniu dochodzi wówczas do wchłaniania kontrastu do organizmu [4]. Ze względu na hipotetyczne ryzyko Komisja ds. Bezpieczeństwa Środków Kontrastowych (przy ESUR, *The European Society of Urogenital Radiology*) wskazuje na stosowanie podobnych środków ostrożności jak przy podawaniu donaczyniowym [3, 29].

Premedykacja

Wytyczne dotyczące stosowania premedykacji nie są sprecyzowane ze względu na brak odpowiednio

zaprojektowanych badań wykazujących skuteczność premedykacji w określonych grupach chorych, a rezultaty dotychczasowych badań nie są jednoznaczne. Europejskie wytyczne radiologiczne ESUR zalecają rozważenie premedykacji u osób z podwyższonym ryzykiem reakcji nadwrażliwości, które obejmują umiarkowaną lub ciężką reakcję natychmiastową w wywiadzie, obecność astmy oraz alergii wymagającej farmakoterapii [3]. Amerykański Komitet ds. Leków i Środków Kontrastowych przy Amerykańskim Towarzystwie Radiologicznym (ACR, *American College of Radiology*) zaleca premedykację w przypadku ryzyka umiarkowanego i wysokiego, chociaż podkreślana jest jej największa skuteczność w redukcji reakcji łagodnych [3]. Potwierdza to badanie Jingu i wsp., którzy oszacowali, że premedykacja GKS była skuteczna w uprzednio występujących reakcjach łagodnych w 96,5% po stosowaniu ICM oraz 98,1% po GBCM [30]. Większość badaczy uważa, iż premedykacja może zredukować objawy, ale nie zapobiega wystąpieniu reakcji ciężkich [14, 15, 31–33]. W wielośrodkowym badaniu randomizowanym kontrolowanym placebo Lasser i wsp. wykazali, że premedykacja przy użyciu GKS zastosowana w przypadku wszystkich procedur z ICM wiązała się z 3-krotnie niższą częstością wszystkich działań niepożądanych (1,7% vs 4,9%), ale nie udowodniono znaczącej redukcji liczby ciężkich reakcji [34]. Brockow i wsp. wykazali, że ciężkie AR zdarzyły się ponownie u 4 z 6 pacjentów pomimo zastosowanej premedykacji [21].

Większość autorytetów jest zgodna, iż nie można zakładać pełnej skuteczności premedykacji [24, 34–36]. Davenport i wsp. wykazali brak powtórnej reakcji po ICM po zastosowaniu premedykacji GKS oraz lekiem antyhistaminowym u 88% badanych [11]. W badaniu przeprowadzonym przez Kima i wsp. potwierdzono skuteczność premedykacji w 87% przypadków powtórnej ekspozycji, wyższą w reakcjach łagodnych niż ciężkich [37]. Odmienne wnioski wynikają z badania Kolbe i wsp., które objęło 50 pacjentów z pokrzywką po ICM – zaobserwowano w nim więcej powtórnych reakcji po premedykacji z zastosowaniem GKS (44%) w porównaniu z premedykacją przy zastosowaniu samej difenhydraminy (8%) lub też braku premedykacji (7,6%) [38]. Skuteczności premedykacji nie potwierdzono również w badaniu Koppa i wsp. [13]. Powszechną praktyką jest stosowanie premedykacji z zastosowaniem wyłącznie GKS lub w połączeniu z lekami antyhistaminowymi blokującymi receptor H_1 i/lub H_2 [3, 4, 21, 39].

W badaniach *in vitro* udowodniono, że zahamowanie bazofilów i eozynofilów zaczyna się po blisko godzinie od podania metyloprednizolonu i.v. i osiąga

efekt znamieny statystycznie przed upływem 2 h, zaś wartość maksymalną – po 4 h [40]. Wykazano również redukcję uwalniania histaminy z neutrofilów, a maksymalne działanie osiągnięto po 8 h [4]. Dane eksperymentalne wspierają pogląd, że lepszy efekt profilaktyczny można osiągnąć, gdy GKS zostanie podany na 4–6 h przed ekspozycją na środek kontrastowy, jakkolwiek brakuje dowodów klinicznych na skuteczność prewencji stosowanej w tak krótkim oknie czasowym [34].

Wytyczne ESUR zalecają premedykację w schemacie metyloprednizolon 32 mg lub prednizolon 30 mg doustnie na 12 h i 2 h przed zabiegiem [3]. Wytyczne ACR proponują 3 alternatywne sposoby premedykacji w trybie normalnym oraz pilnym [4]. Tryb standardowy obejmuje schematy:

- prednizon 50 mg (0,5–0,7 mg/kg mc. u dzieci) p.o. w 13 h, 7 h oraz 1 h przed podaniem kontrastu + difenhydramina 50 mg (1,25 mg/kg mc. u dzieci) i.v./i.m./p.o. na 1 h przed
- metyloprednizolon 32 mg p.o.: 12 h, 2 h przed + ewentualnie lek antyhistaminowy
- 200 mg hydrokortyzon i.v. – gdy GKS nie można podać doustnie.

W trybie pilnym proponuje się:

- metyloprednizolon 40 mg lub hydrokortyzon 200 mg i.v. co 4 h + difenhydramina 50 mg na 1 h przed ekspozycją
- deksametazon 7,5 mg lub betametazon 6 mg i.v. co 4 h w przypadku alergii na metyloprednizolon, kwas acetylosalicylowy lub niesteroidowy lek przeciwzapalny (NLPZ), a zwłaszcza w astmie + difenhydramina 50 mg na 1 h przed
- wyłącznie difenhydramina [35].

Wytyczne ACR wskazują, że doustne GKS są w premedykacji preferowane [4]. Dożylnie podawane GKS, zwłaszcza metyloprednizolon i hydrokortyzon występujące w postaci bursztynianów, wywołują reakcje nadwrażliwości częściej niż same ICM, zwłaszcza u chorych z astmą z towarzyszącą nadwrażliwością na NLPZ [4]. Zaleca się więc rozważenie testu skórno-głównego z GKS przed ich podaniem systemowym [4]. Niektórzy autorzy uważają, że u tych pacjentów bezpieczniejsze jest wdrożenie betametazonu oraz deksametazonu [4, 27, 35]. Podawanie leków przeciwhistaminowych może skutecznie zredukować częstość pokrzywki, obrzęku naczynioruchowego i objawów ze strony układu oddechowego [4].

Istnieje niewiele doniesień o premedykacji przed ekspozycją na GBCM. W badaniu Granaty i wsp. analizującym ryzyko działań niepożądanych po GBCM

wykazano, że pacjenci poddani premedykacji nie manifestowali żadnych działań niepożądanych [39]. W badaniu tym, obejmującym 10 608 pacjentów, zastosowano premedykację u 16% z powodu wywiadu astmy alergicznej lub umiarkowanej/ciężkiej reakcji na ICM w przeszłości. Procedurę premedykacji ESUR rozbudowano, stosując 32 mg metyloprednizolonu doustnie na 12 h i 2 h, cetyryzynę 10 mg na 36 h, 12 h i 2 h przed oraz ranitydynę 50 mg na 36 h, 12 h i 1 h przed zabiegiem diagnostycznym z GBCM. Z badania wykluczono jednak pacjentów z uprzednią reakcją na GBCM [39].

Dostępnych jest niewiele danych dotyczących premedykacji u dzieci i młodzieży. Callahan i wsp. uważają, że ryzyko u dzieci z astmą jest minimalne i nie należy stosować premedykacji w astmie i alergii [26]. Z badań ankietowych przeprowadzonych wśród radiologów dziecięcych w Cincinnati wynika, że jedynie 2% z nich stosowało premedykację w astmie łagodnej, a 26% w astmie umiarkowanej i ciężkiej [41].

Diagnostyka

Jeszcze do niedawna diagnostykę w oparciu o testy skórne uważano za kontrowersyjną [14]. Jak dotąd nie udowodniono celowości wykonywania testów skórnych u pacjentów przed pierwszą ekspozycją [42]. W badaniu zespołu Kima i wsp. przeprowadzonym w grupie 1048 pacjentów, u których wykonano testy skórne przed badaniem CT, uzyskano tylko 1 dodatni wynik [42]. Obecnie uważa się, że diagnostykę alergologiczną należy przeprowadzać u tych pacjentów, którzy doświadczyli reakcji nadwrażliwości na środki kontrastowe [3]. Według wytycznych Hiszpańskiego Towarzystwa Alergologii i Immunologii Klinicznej (SEAIC, *Drug Allergy Committee of Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology*) z 2016 r. odstępianie od diagnostyki w kierunku nadwrażliwości na środki kontrastowe u pacjentów po wystąpieniu reakcji przynosi więcej ryzyka niż korzyści [6]. Wytyczne Sekcji Alergii na Leki przy Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI, *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) w 2013 r. zawierały zalecenie przeprowadzania diagnostyki reakcji na środki kontrastowe w oparciu o testy skórne. Rekomendowane jest wykonanie szerokiego panelu testów z wybranymi środkami kontrastowymi, aby ustalić reakcje krzyżowe oraz wytypować potencjalnie bezpieczny środek kontrastowy [43]. Punktowe testy skórne (SPT, *skin prick test*) oraz testy płatkowe (PT, *patch test*) wykonuje się z nierozcieńczonymi preparatami ICM oraz GBCM. Natomiast rozcieńczenie 1 : 10 lub większe rekomendowane jest

w przypadku testów śródskórnych (IDT, *intra*dermal test) oraz gdy w wywiadzie występuje ciężka reakcja niepożądana [6, 43, 44]. Testy skórne oceniane łącznie charakteryzują się niską czułością i wynik ujemny nie ma wartości prognostycznej [45]. W metaanalizie Yoon i wsp. wykazano łączne uzyskanie średnio 17% (zakres od 10% do 28%) pozytywnych testów skórnych w przypadku AR oraz 28% (zakres od 15% do 41%) w przypadku DR [46]. Przydatność kliniczna otrzymanych dodatnich wyników jest duża i wynika z wysokiej specyficzności testów skórnych na poziomie 96–100% [45]. Obowiązuje konieczność unikania ekspozycji na wszystkie produkty kontrastowe, które dały pozytywny wynik w testach skórnych, w celu zminimalizowania ryzyka powtórnych reakcji [47].

W proponowanym przez SEAIC algorytmie w przypadku wystąpienia AR po ICM zaleca się wykonanie SPT z szerokim panelem kontrastów, a gdy ich wyniki są ujemne – IDT z panelem kontrastów i odczytem po 15–20 min [6]. Przy negatywnym wyniku IDT dla podejrzanego kontrastu zaleca się próbę prowokacji z podejrzanym produktem. W przypadku dodatniego testu skórniego dla podejrzanego produktu zaleca się próbę prowokacji z preparatem alternatywnym, dla którego uzyskano wyniki ujemne w SPT i IDT [6]. Testy prowokacji z produktem, dla którego uzyskano jakiegokolwiek wynik dodatni w testach skórnych, są niezalecane [6]. W przypadku DR algorytm ten proponuje wykonanie testów z IDT z opóźnionym odczytem oraz PT z panelem ICM. W przypadku uzyskania pozytywnych wyników zaleca się wykonanie próby prowokacji z lekiem wytypowanym, dla którego otrzymano wyniki ujemne [6]. Przy uzyskaniu wyników negatywnych w IDT i PT w przypadku reakcji łagodnej zaleca się próbę prowokacji z lekiem podejrzanym w trybie procedury 1 dnia, natomiast w przypadku reakcji umiarkowanych i poważnych – z lekiem alternatywnym w procedurze prowokacji w ciągu 2 dni (opis poniżej). Podkreśla się, że jakiegokolwiek prowokacja w reakcjach ciężkich opóźnionych może być wykonywana tylko w sytuacjach absolutnie koniecznych [6].

U pacjentów z AR po ICM najbardziej przydatne są śródskórne testy z odczytem po 20 min, których czułość wynosi 20–25%, a specyficzność 91,4–96,4% [10, 45]. Wskaźnik negatywnej prognozy (NPV, *negative predictive value*) po reekspozycji na produkt wykazujący wynik ujemny w tym teście ocenia się na 60–96% [10, 45, 48, 49], a pozytywnej (PPV, *positive predictive value*) – 40% [10].

W grupie pacjentów z DR najbardziej przydatne są IDT z rozcieńczeniem 1 : 10 z odczytem opóźnionym po pierwszej, drugiej lub trzeciej dobie (czułość

14–32%, specyficzność 100%) oraz testy płatkowe z nierozcieńczonym kontrastem, które mogą być dodatnie w drugim lub trzecim dniu odczytu (czułość 25–28%, specyficzność 100%) [45]. Wyniki obydwu testów mogą być zgodne u średnio 3 na 4 pacjentów, dlatego w przypadku uzyskania negatywnego wyniku w jednym z nich warto wykonać drugi test [45]. PPV dla IDT z opóźnionym odczytem wyniósł 100%, a NPV dla IDT oraz PT – odpowiednio 85,4% i 82,4% [10]. W grupie pacjentów z DR SPT mają ograniczoną wartość diagnostyczną, jednak warto podkreślić, że w niewielkim odsetku mogą dać pozytywne wyniki w odczycie opóźnionym [21].

Czułość testów skórnych jest większa, gdy przeprowadzone są one w czasie od 1 do 6 miesięcy po wystąpieniu reakcji, co potwierdzono w 3 z 4 badań w metaanalizie Yoon i wsp. [46]. W wielośrodkowym badaniu Brockow i wsp. wykazali, że zarówno w AR, jak i DR uzyskano czułość odpowiednio 50% i 47%, gdy testy skórne wykonano w przedziale czasowym od 2 do 6 miesięcy po wystąpieniu reakcji [21]. Seitz i wsp. potwierdzili dodatnie testy skórne u 19% pacjentów z grupy testowanej w okresie krótszym niż rok od ekspozycji [50]. Znacznie mniejszy odsetek dodatnich wyników (9%) uzyskali Salas i wsp., którzy diagnozowali nadwrażliwość w oparciu o testy skórne oraz prowokację po blisko 720 dniach od wystąpienia reakcji niepożądaną [49].

Wśród pacjentów z pozytywnymi testami skórnymi często obserwuje się reakcje na więcej niż 1 preparat, częściej w grupie DR, średnio u 68% pacjentów (zakres 48–83%), zaś w grupie z AR reakcje krzyżowe występują rzadziej – u ok. 39% chorych (zakres 29–50%) [21, 46, 51].

SEAIC uważa, że złotym standardem w diagnostyce jest test prowokacji ze środkiem kontrastowym [6]. Wytypowanie produktu do testu prowokacji powinno uwzględniać wynik testów skórnych, *in vitro* oraz dostępną informację o potencjalnych reakcjach krzyżowych [6]. W procedurze prowokacji stosuje się dawki wzrastające 5, 15, 30 i 50 cc danego kontrastu w odstępach 30–45-minutowych dla AC i odstępach 60-minutowych dla DR. W przypadku wywiadu ciężkich reakcji opóźnionych prowokacja z typowanym bezpiecznym produktem powinna być prowadzona dwuetapowo: w pierwszym dniu podaje się 5, 10 i 15 cc (dawka kumulacyjna 30 cc), następnie po tygodniu – 20, 30 i 50 cc (dawka kumulacyjna 100 cc), zawsze w odstępach 60-minutowych [6]. Inny schemat zastosowali Lerondeau i wsp., którzy przeprowadzili prowokację u wszystkich 340 pacjentów po reakcji na ICM wyłącznie z wytypowanym preparatem alternatywnym.

Prowokacja polegała na podaniu dożylnie rozcieńczenia 1 : 100 dawki docelowej, następnie – w przypadku braku reakcji po godzinie – kolejnej dawki z rozcieńczeniem 1 : 10 z obserwacją do tygodnia. Ta procedura pozwoliła na potwierdzenie uczulenia na preparat wytypowany u 5 pacjentów wśród 340 badanych (1,5%) [52]. Gomez i wsp. uważają natomiast, że test prowokacji ze środkiem kontrastowym jest dobrze tolerowany i użyteczny, ale w ocenie DR [53]. Ujemna próba prowokacji nie gwarantuje, że podanie kontrastu podczas procedury nie wywoła reakcji [54]. Stanowisko amerykańskie jest zgoła inne: ACR nie poleca wykonywania testów prowokacji ze środkiem kontrastowym [4].

Testy śródskórne oraz próby prowokacji obarczone są ryzykiem reakcji anafilaktycznej. Brockow i wsp. zanotowali reakcję anafilaktyczną po IDT u pacjenta z uprzednią silną reakcją po nieznanym ICM [21].

Ponieważ testy *in vivo* nie są całkowicie bezpieczne ani nie dają gwarancji braku reakcji przy typowaniu bezpiecznego produktu, na uwagę zasługują testy *in vitro*, wśród których badano test transformacji limfocytów (LTT, *lymphocyte transformation test*) oraz test aktywacji bazofilów (BAT, *basophil activation test*). Test LTT jest trudno dostępny i wykorzystywany głównie w celach badawczych. Zastosowanie autologicznych monocytów pochodzących z komórek dendrytycznych będących profesjonalną komórką prezentującą antygen poprawiło czułość badań LTT [53]. Test oparty jest na zdolności komórek T do proliferacji pod wpływem kontrastu u uczulonych pacjentów, a jego czułość waha się od 13% do 75% [6]. Dodatkowo testy aktywacji i transformacji limfocytów potwierdzano w reakcjach DR [55]. BAT wykorzystuje się do diagnostyki zarówno IgE-, jak i nie-IgE-zależnych reakcji [56]. Skuteczność oznaczeń BAT w AR ocenili Pinnobphun i wsp. u 26 pacjentów w porównaniu z 43 w grupie kontrolnej [56]. Próbkę krwi inkubowano ze środkiem kontrastowym i oceniano odsetek aktywowanych bazofilów (CD63+/CCR3+) w cytometrii przepływowej, po czym uzyskano dodatni test u 19% w rozcieńczeniu 1 : 10, z wysoką specyficznością na poziomie 88,4–100% [56]. Salas i wsp. oceniali natomiast skuteczność BAT w grupie 8 osób (4 z anafilaksją oraz 4 z pokrzywką), u których uzyskano uprzednio pozytywne testy skórne lub dodatni test prowokacji. BAT był dodatni u 62,5% badanych, w tym dla jodksanolu (zakres 2,71–3,27 SI), jomeprolu (zakres 4,92–10,05 SI) oraz joheksolu (zakres 2,89–8,16 SI), dodatkowo wyniki były dodatnie u 3 na 4 pacjentów w grupie z anafilaksją [6, 49]. Autorzy podkreślają, że BAT jest dobrą i bezpieczną alternatywą diagnostyczną, zwłaszcza w przypadku reakcji ciężkich w wywiadzie [49].

Odmienne światło na środki kontrastowe rzucają badania Lassera, który w 2006 r. opracował koncepcję, że ICM w formie skoncentrowanej może zachowywać się jak uniwersalny antygen i hamować reakcje alergiczne lub zapobiegać im. Zauważył on, że w dużych stężeniach ICM może tworzyć agregaty, które hamują reakcję antygen–przeciwciało, nie wywołując przy tym toksycznego działania oraz produkcji przeciwciał. Przedmiotem badań wykonywanych na szczurach jest skuteczność ICM jako leku w terapii alergicznego nieżyty nosa, alergicznego zapalenia spojówek, w immunoterapii oraz anafilaksji nieodpowiadającej na leczenie. Powyższe dane świadczą o tym, że wiedza o mechanizmie działania środków kontrastowych jest wciąż niepełna [57].

Piśmiennictwo:

1. Andreucci M., Faga T., Pisani A. et al.: Review Article The Choice of the Iodinated Radiographic Contrast Media to Prevent Contrast-Induced Nephropathy. *Advances in Nefrology* 2014, 2014. DOI: 10.1155/2014/691623.
2. Andreucci M., Solomon R., Tasanarong A.: Side effects of radiographic contrast media: Pathogenesis, risk factors, and prevention. *Biomed. Res. Int.* 2014, 2014.
3. Brockow K., Christiansen C., Kanny G. et al.: Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* 2005, 60(2): 150-158.
4. ACR Committee M on CD and C. Manual on Contrast Media, v10.1., 2015 [online: http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PDF/QualitySafety/Resources/Contrast_Manual/2015_Contrast_Media.pdf].
5. Sadowska B., Lipiec A.: Reakcje niepożądane po zastosowaniu środków kontrastowych – aktualny stan wiedzy. Część 1. Charakterystyka środków kontrastowych, rodzaje i obraz kliniczny reakcji niepożądanych. *Alergoprofil* 2017, 13(1): 19-28.
6. Rosado Ingelmo A., Diaz D.I., Moreno C.R. et al.: Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Hypersensitivity Reactions to Contrast Media. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2016, 26(263): 144-155.
7. Egbert R.E., De Cecco C.N., Schoepf U.J. et al.: Delayed adverse reactions to the parenteral administration of iodinated contrast media. *Am. J. Roentgenol.* 2014, 203(6): 1163-1170.
8. Yamaguchi K., Katayama H., Takashima T. et al.: 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): 363-367.
9. Lang D.M., Alpern M.B., Visintainer P.F., Smith S.T.: Elevated risk of anaphylactoid reaction from radiographic contrast media is associated with both beta-blocker exposure and

- cardiovascular disorders. *Arch. Intern. Med.* 1993, 153(17): 2033-2040.
10. Goksel O., Aydin O., Atasoy C. et al.: Hypersensitivity Reactions to Contrast Media: Prevalence, Risk Factors and the Role of Skin Tests in Diagnosis – A Cross-Sectional Survey. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2011, 155(3): 297-305.
 11. Davenport M.S., Cohan R.H., Caoili E.M., Ellis J.H.: Repeat contrast medium reactions in premedicated patients: frequency and severity. *Radiology* 2009, 253(2): 372-379.
 12. Dillman J.R., Strouse P.J., Ellis J.H. et al.: Incidence and severity of acute allergic-like reactions to IV nonionic iodinated contrast material in children. *Am. J. Roentgenol.* 2007, 188(6): 1643-1647.
 13. Kopp A.F., Mortele K.J., Cho Y.D. et al.: Prevalence of acute reactions to iopromide: postmarketing surveillance study of 74,717 patients. *Acta Radiol.* 2008, 49(8): 902-911.
 14. Brockow K.: Contrast media hypersensitivity – scope of the problem. *Toxicology* 2005, 209: 189-192.
 15. Bettmann M.A.: Frequently asked questions: iodinated contrast agents. *Radiographics* 2004, 24 Suppl. 1: S3-S10.
 16. Morcos S.K.: Acute serious and fatal reactions to contrast media: Our current understanding. *Br. J. Radiol.* 2005, 78(932): 686-693.
 17. Webb J.A., Stacul F., Thomsen H.S., Morcos S.K.: Late adverse reactions to intravascular iodinated contrast media. *Eur. Radiol.* 2003, 13(1): 181-184.
 18. Freed K.S., Leder R.A., Alexander C. et al.: Breakthrough adverse reactions to low-osmolar contrast media after steroid premedication. *Am. J. Roentgenol.* 2001, 176(6): 1389-1392.
 19. Choyke P.L., Miller D.L., Lotze M.T. et al.: Delayed reactions to contrast media after interleukin-2 immunotherapy. *Radiology* 1992, 183(1): 111-114.
 20. Murphy K., Brunberg J., Cohan R.: Adverse reactions to gadolinium contrast media: a review of 36 cases. *Am. J. Roentgenol.* 1996, 167(4): 847-849.
 21. Brockow K., Romano A., Aberer W. et al.: Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media – A European multicenter study. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 2009, 64(2): 234-241.
 22. Coakley F.V., Panicek D.M.: Iodine allergy: an oyster without a pearl? *Am. J. Roentgenol.* 1997, 169: 951-952.
 23. Jung J.W., Kang H.R., Kim M.H. et al.: Immediate hypersensitivity reaction to gadolinium-based MR contrast media. *Radiology* 2012, 264(2): 414-422.
 24. Hunt C.H., Hartman R.P., Hesley G.K.: Frequency and severity of adverse effects of iodinated and gadolinium contrast materials: Retrospective review of 456,930 doses. *Am. J. Roentgenol.* 2009, 193(4): 1124-1127.
 25. Somashekar D.K., Davenport M.S., Cohan R.H. et al.: Effect of Intravenous Low-Osmolality Iodinated Contrast Media on Patients with Myasthenia Gravis. *Radiology* 2013, 267(3): 727-734.
 26. Callahan M.J., Poznauskis L., Zurakowski D., Taylor G.A.: Nonionic Iodinated Intravenous Contrast Material-related Reactions: Incidence in Large Urban Children's Hospital – Retrospective Analysis of Data in 12 494 Patients. *Radiology* 2009, 250(3): 674-681.
 27. Ventura M.T., Calogiuri G.F., Matino M.G. et al.: Alternative glucocorticoids for use in cases of adverse reaction to systemic glucocorticoids: A study on 10 patients. *Br. J. Dermatol.* 2003, 148(1): 139-141.
 28. Motosugi U., Ichikawa T., Sano K., Onishi H.: Acute Adverse Reactions to Nonionic Iodinated Contrast Media for CT: Prospective Randomized Evaluation of the Effects of Dehydration, Oral Rehydration, and Patient Risk Factors. *Am. J. Roentgenol.* 2016, 207(5): 931-938.
 29. Davis P.L.: Anaphylactoid reactions to the nonvascular administration of water-soluble iodinated contrast media. *Am. J. Roentgenol.* 2015, 204(6): 1140-1145.
 30. Jingu A, Fukuda J, Taketomi-Takahashi A, Tsushima Y. Breakthrough reactions of iodinated and gadolinium contrast media after oral steroid premedication protocol. *BMC Med. Imaging* 2014, 14(1): 34.
 31. Liccardi G., Lobefalo G., Di Florio E. et al.: Strategies for the prevention of asthmatic, anaphylactic and anaphylactoid reactions during the administration of anesthetics and/or contrast media. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2008, 18(1): 1-11.
 32. Bumbacea R.S., Petrutescu B., Bumbacea D., Strambu I.: Immediate and delayed hypersensitivity reactions to intravascular iodine based radiocontrast media – an update. *Pneumologia* 2013, 62(1): 47-51.
 33. Tramèr M.R., von Elm E., Loubeyre P., Hauser C.: Pharmacological prevention of serious anaphylactic reactions due to iodinated contrast media: systematic review. *BMJ (Clinical Res ed)*. 2006, 333(7570): 675.
 34. Lasser E.C., Berry C.C., Mishkin M.M. et al.: Pretreatment with corticosteroids to prevent adverse reactions to nonionic contrast media. *Am. J. Roentgenol.* 1994, 162(3): 523-529.
 35. Greenberger P.A., Patterson R.: The prevention of immediate generalized reactions to radiocontrast media in high-risk patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991, 87(4): 867-872.
 36. Brockow K.: Immediate and delayed cutaneous reactions to radiocontrast media. W: French L.E. (red.): *Adverse Cutaneous Drug Eruptions*. Chem. Immunol. Allergy. Basel, Karger 2012, 97: 180-190.
 37. Kim S.H., Lee S.H., Lee S.M. et al.: Outcomes of premedication for non-ionic radio-contrast media hypersensitivity reactions in Korea. *Eur. J. Radiol.* 2011, 80(2): 363-367.
 38. Kolbe A.B., Hartman R.P., Hoskin T.L. et al.: Premedication of patients for prior urticarial reaction to iodinated contrast medium. *Abdom. Imaging* 2014, 39(2): 432-437.
 39. Granata V., Cascella M., Fusco R. et al.: Immediate Adverse Reactions to Gadolinium-Based MR Contrast Media: A Retrospective Analysis on 10, 608 Examinations. 2016, 2016.

40. Dunsky E.H., Zweiman B., Fischler E., Levy D.A.: Early effects of corticosteroids on basophils, leukocyte histamine, and tissue histamine. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1979, 63: 426-432.
41. Trout A.T., Dillman J.R., Ellis J.H. et al.: Patterns of intravenous contrast material use and corticosteroid premedication in children—a survey of Society of Chairs of Radiology in Children's Hospitals (SCORCH) member institutions. *Pediatr. Radiol.* 2011, 41(10): 1272-1283.
42. Kim S.H., Jo E.J., Kim M.Y. et al.: Clinical value of radiocontrast media skin tests as a prescreening and diagnostic tool in hypersensitivity reactions. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2013, 110(4): 258-262.
43. Brockow K., Garvey L.H., Aberer W. et al.: Skin test concentrations for systemically administered drugs – An ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 2013, 68(6): 702-712.
44. Barbaud A.: Skin Testing and Patch Testing in Non-IgE-Mediated Drug Allergy. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2014, 14(6): 1-8.
45. Brockow K.: Immediate and Delayed Reactions to Radiocontrast Media: Is There an Allergic Mechanism? *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2009, 29(3): 453-468.
46. Yoon S.H., Lee S.Y., Kang H.R. et al.: Skin tests in patients with hypersensitivity reaction to iodinated contrast media: a meta-analysis. *Allergy* 2015, 70(6): 625-637.
47. Bellin M.F., Stacul F., Webb J.A.W. et al.: Late adverse reactions to intravascular iodine based contrast media: An update. *Eur. Radiol.* 2011, 21(11): 2305-2310.
48. Caimmi S., Benyahia B., Suau D. et al.: Clinical value of negative skin tests to iodinated contrast media. *Clinical & Experimental Allergy. Clin. Exp. Allergy* 2010, (40): 805-810.
49. Salas M., Gomez F., Fernandez T.D. et al.: Diagnosis of immediate hypersensitivity reactions to radiocontrast media. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 2013, 68(9): 1203-1206.
50. Seitz C.S., Pfeuffer P., Raith P. et al.: Radiocontrast media-associated exanthema: Identification of cross-reactivity and tolerability by allergologic testing. *Eur. J. Radiol.* 2009, 72(1): 167-171.
51. Chirumbolo S.: Basophil activation test (BAT) in the diagnosis of immediate hypersensitivity reactions to radiocontrast media. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 2013, 68(12): 1627-1628.
52. Lerondeau B., Trechot P., Waton J. et al.: Analysis of cross-reactivity among radiocontrast media in 97 hypersensitivity reactions. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016, 137(2): 633-635.
53. Gomez E., Ariza A., Blanca-López N., Torres M.J.: Nonimmediate hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2013, 13(4): 345-353.
54. Meth M.J., Maibach H.I.: Current understanding of contrast media reactions and implications for clinical management. *Drug Saf.* 2006, 29(2): 133-141.
55. Kanny G., Pichler W., Morisset M. et al.: T cell-mediated reactions to iodinated contrast media: Evaluation by skin and lymphocyte activation tests. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005, 115(1): 179-185.
56. Pinnobphun P., Buranapraditkun S., Kampitak T. et al.: The diagnostic value of basophil activation test in patients with an immediate hypersensitivity reaction to radiocontrast media. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2011, 106(5): 387-393.
57. Lasser E.C.: Concentrated X-ray contrast media can act as universal antigen and can inhibit or prevent allergic reactions. United States Patent NO. US007151117B2, Date of Patent: Dec. 19 [online: www.patentimages.storage.googleapis.com/pdfs/US7151117.pdf].

Wkład autorów/Authors' contributions:

Sadowska B.: 80%; Lipiec A.: 20%.

Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Adres do korespondencji:

lek. Beata Sadowska

Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych
i Alergologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1a