

**GUIDELINES/WYTYCZNE**

## **Nadwrażliwość na jodowe środki kontrastowe**

### **Wytyczne Sekcji Nadwrażliwości na Leki Polskiego Towarzystwa Alergologicznego**

#### **Hypersensitivity to iodine contrast media**

#### **Guidelines of the Section of Drug Hypersensitivity of the Polish Society of Allergology**

Marita Nittner-Marszalska<sup>1</sup>, Grażyna Bochenek<sup>2</sup>, Anna Bodzenta-Łukaszyk<sup>3</sup>, Joanna Glück<sup>4</sup>,  
Marek L. Kowalski<sup>5</sup>, Grzegorz Porębski<sup>6</sup>, Barbara Rymarczyk<sup>4</sup>, Grażyna Sławeta<sup>7</sup>, Joanna Makowska<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

<sup>2</sup>Klinika Pulmonologii, II Katedra Chorób Wewnętrznych im. Prof. Andrzeja Szczeklika,  
Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum* w Krakowie

<sup>3</sup>Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

<sup>4</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Wydział Lekarski z Oddziałem  
Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>5</sup>Klinika Immunologii, Reumatologii i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>6</sup>Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum* w Krakowie

<sup>7</sup>Poradnia Alergologiczna i Poradnia Alergologiczna dla Dzieci w Starachowicach

<sup>8</sup>Klinika Reumatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

#### **STRESZCZENIE**

Jodowe środki kontrastowe (JSK) stosowane są szeroko w radiologicznych badaniach diagnostycznych. Częstość reakcji niepożądanych, w tym reakcji z nadwrażliwości, obserwowanych po ich zastosowaniu rośnie proporcjonalnie do wzrostu liczby wykonywanych badań diagnostycznych. Reakcje nadwrażliwości występują najczęściej po jonowych JSK, a kilkakrotnie rzadziej po niejonowych. Manifestacja kliniczna reakcji nadwrażliwości na JSK obejmuje dwie grupy reakcji o typowej dla nich symptomatologii: natychmiastowe i nienatychmiastowe (odpowiednio występujące < 60 minut i > 60 minut od chwili aplikacji JSK). Głównymi czynnikami ryzyka wystąpienia reakcji z nadwrażliwości na JSK oraz ciężkiego jej przebiegu są: historia reakcji nadwrażliwości po JSK w przeszłości, niekontrolowana astma i klonalne choroby aktywacji mastocytów. Diagnostyka nadwrażliwości na JSK opiera się na metodach rutynowo stosowanych w alergologii. Skuteczność diagnostyczna zmniejsza się wraz z czasem upływającym od momentu wystąpienia objawów nadwrażliwości. Wartość predykcyjna zarówno dodatnich, jak i ujemnych wyników testów diagnostycznych z JSK jest ograniczona. U pacjentów z przebytymi reakcjami nadwrażliwości po JSK przed kolejnym badaniem zaleca się wdrożenie premedykacji farmakologicznej (lek przeciwhistaminowy i glikokortykosteroid), która nie zapewnia jednak pełnego bezpieczeństwa, szczególnie w grupie pacjentów z wywiadem anafilaksji po JSK.

#### **SŁOWA KLUCZOWE**

jodowe środki kontrastowe, niskojonowe środki kontrastowe, nadwrażliwość na jodowe środki kontrastowe, premedykacja w alergii na jodowe środki kontrastowe.

## ABSTRACT

Iodinated contrast agents (ICAs) are broadly used in radiology. Frequency of adverse events, including hyperreactivity reactions, noted after their application grows in correlation with the steady increase in the numbers of radio-diagnostic tests performed. Hyperreactivity reactions occur most frequently with the use of ionic ICAs; much rarer with non-ionic ones. Clinical manifestations of hyperreactivity reactions to ICAs involve two groups of symptomatologically typical reactions: immediate and non-immediate (occurring < 60 minutes and > 60 minutes after ICAs' application). The main risk factors of the occurrence and severity of these reactions are: the previous history of such reactions, poorly controlled asthma, and clonal mast cell activation diseases. Diagnosis of sensitivity to ICAs shares the same procedures and tests used in diagnosing other allergies. The more time passes since the manifestation of sensitivity, the less reliable the diagnostic test is. The predictive value of both positive and negative diagnostic results is limited. In patients with a history of sensitivity reactions to ICAs, before any subsequent radiological test, premedication (antihistamine drugs and steroids) is recommended. This, however, does not guarantee full security, especially in patients with a history of anaphylaxis following the use of ICAs.

## KEY WORDS

iodinated contrast agents, low-ionic contrast agents, hypersensitivity to iodinated contrast agents, premedication in allergy to iodinated contrast agents.

## ADRES DO KORESPONDENCJI

Marita Nittner-Marszalska, Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Skłodowskiej-Curie 66, 50-369 Wrocław, tel.: +48 71 784 25 21, faks: +48 71 327 09 54, e-mail: marmarsz@gmail.com

## WPROWADZENIE – DEFINICJE

Jodowe środki kontrastowe (JSK) uznawane są za jedne z najbezpieczniejszych środków medycznych. Jak każdy lek mogą jednak wywoływać reakcje niepożądane wynikające z ich działania toksycznego (nefro-, neuro-, kardiotoxycznego) lub też z nadwrażliwości. Oceniana procentowo częstość występowania odczynów z nadwrażliwości po zastosowaniu JSK jest niewielka, a dodatkowo odsetek ten zmniejsza się istotnie wraz z wprowadzaniem do użycia nowych, niskojonowych środków kontrastowych. Jednak bezwzględna liczba takich zdarzeń regularnie wzrasta wraz z coraz większym znaczeniem nowoczesnych technik obrazowania oraz technik interwencyjnych z użyciem środków cieniujących. Wielkość ekspozycji na te czynniki obrazuje dobitnie liczba 75 milionów badań radiologicznych z wykorzystaniem środka cieniującego wykonywanych na świecie w ciągu jednego roku [1]. Związane z masowością stosowania kontrastowych procedur radiologicznych rosnące zagrożenie reakcjami z nadwrażliwości wymusza znajomość cech klinicznych i zasad postępowania diagnostycznego w przypadkach nadwrażliwości na te preparaty. Temat ten nie doczekał się dotychczas wytycznych towarzystw alergologicznych ani nie został opracowany jako *position paper*. Dane dotyczące tej problematyki znajdujemy

obecnie w kilku publikacjach grupy zainteresowania alergią na leki (ENDA) EAACI [2], pośrednio w wytycznych brytyjskich dotyczących alergii na leki [3] oraz w wytycznych amerykańskich i europejskich towarzystw radiologicznych [4]. Zaangażowanie towarzystw radiologicznych wynika z faktu, że to lekarze radiolodzy w wielu krajach, kwalifikując do badań z użyciem JSK, oceniają ich ryzyko i zajmują się leczeniem powikłań po ich podaniu. Wydaje się jednak, że w świetle udokumentowanego immunologicznego tła tych reakcji dalsze postępowanie z pacjentami z reakcjami nadwrażliwości na JSK leży w kompetencjach alergologów.

## CHARAKTERYSTYKA JODOWYCH ŚRODKÓW KONTRASTOWYCH

Jodowe środki kontrastowe to stężone roztwory organiczne soli jodu podawane dożylnie, dotętniczo lub rzadziej do jam ciała. Ich budowa opiera się na strukturze pierścienia benzenu połączonego z cząsteczkami jodu i z łańcuchami bocznymi w pozycji 1, 3 i 5 pierścienia węglowego. Związki te różni osmolalność, lepkość i zawartość jodu. Na podstawie budowy i właściwości fizykochemicznych JSK dzieli się na cztery grupy:

- 1) jonowe monomery o wysokiej osmolalności, rzędu 2000 mOsm/kg H<sub>2</sub>O, toksyczności związanej z ich dy-

socjacja i wiązaniem z wapniowymi kationami surowicy (np. *amidotrizoate* i *ioxitalamate*);

- 2) niejonowe monomery o niskiej osmolalności (np. *iohexol*, *iopamidol*, *ioversol*, *ioperamid*, *iomeprol*, *iopentoliobotridol*);
- 3) jonowe dimery o niskiej osmolalności (np. *ioxaglate*);
- 4) niejonowe dimery o pośredniej osmolalności (izotoniczne z osoczem 300 mOsm/kg H<sub>2</sub>O) (np. *iodixanol*).

Wszystkie wymienione typy preparatów mogą być przyczyną reakcji z nadwrażliwości, ale poszczególne grupy związków różni częstość występowania i ciężkość wywoływanych przez nie objawów. Za najczęściej wywołujące odczyny nadwrażliwości i najmniej bezpieczne uznaje się jonowe monomery o wysokiej osmolalności, a ich przeciwieństwem pod oboma względami są związki niejonowe o niskiej osmolalności.

## OBRAZ KLINICZNY REAKCJI NADWRAŻLIWOŚCI NA JODOWE ŚRODKI KONTRASTOWE

### HISTORIA NATURALNA I CECHY KLINICZNE

Nadwrażliwość na JSK występuje w każdym wieku i jest niezależna od płci. Najliczniejszą z dotychczas analizowanych grup pacjentów (z udziałem 220 osób) z nadwrażliwością na JSK przedstawiono w prospektywnym, wieloośrodkowym badaniu grupy ENDA [5]. Objawy nadwrażliwości występowały u osób od 12. do 83. roku życia, a mediana wieku badanych wynosiła 54 lata. Dane te są raczej odzwierciedleniem częstszego wykonywania badań diagnostycznych w opisywanych grupach wiekowych niż predyspozycji do nadwrażliwości na JSK w określonym przedziale wiekowym. W badaniu stwierdzono znacząco większą liczbę takich reakcji po podaniu środka kontrastowego dożylnie (98% reakcji) niż dotętniczo (2% reakcji), co wynika z faktu, że procedury wymagające podania kontrastu dożylnie są nadal znacznie częstsze niż procedury wymagające podania kontrastu dotętniczo (angiografie).

W dotychczasowych badaniach nie wykazano, aby atopia i alergia pokarmowa na owoce morza (pokarmy o dużej zawartości jodu) zwiększały ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości na JSK [2, 6–9]. Niektórzy badacze sygnalizują jednak większą częstość występowania dodatnich wyników testów skórnych z JSK u pacjentów z alergią układu oddechowego [6].

Niewątpliwym czynnikiem ryzyka nadwrażliwości na JSK jest przebycie w przeszłości reakcji nadwrażliwości na JSK, szczególnie reakcji typu natychmiastowego [2, 4]. Potencjalnymi czynnikami ryzyka są również wystąpienie w przeszłości anafilaksji niezależnie od jej przyczyny, mastyocytoza i niekontrolowana astma [4].

### OBJAWY NADWRAŻLIWOŚCI

Nadwrażliwość na JSK manifestuje się dwoma typami klinicznymi reakcji:

- natychmiastowymi, pojawiającymi się w ciągu 1 godziny od podania JSK;
- nienatychmiastowymi, rozwijającymi się w czasie powyżej 1 godziny do 7 dni od podania JSK (w związku z powszechnym stosowaniem określenia „nienatychmiastowe” w piśmiennictwie dotyczącym nadwrażliwości na JSK w tym opracowaniu używana będzie ta sama nomenklatura dla reakcji, które mają charakter odczynów opóźnionych).

Stwierdza się również niezwykle rzadkie zespoły objawów, które budzą podejrzenie reakcji z nadwrażliwości, a nie mieszczą się w powyższych dwóch grupach, takie jak zapalenie wielostawowe lub zapalenie ślinianek.

### Natychmiastowe reakcje nadwrażliwości na jodowe środki kontrastowe

Ten typ reakcji na JSK występuje zwykle w ciągu pierwszych 15 minut do 1 godziny od momentu podania środka kontrastowego. Najczęstszymi jej objawami są: pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, duszność, nudności i wymioty oraz typowe dla anafilaksji objawy krążeniowe. Ich nasilenie jest najczęściej łagodne i ustępują one bez leczenia. Sporadycznie zdarzają się reakcje ciężkie (anafilaksja), a nawet śmiertelne.

Objawy reakcji natychmiastowej występują zarówno u osób nieekspozowanych dotychczas na JSK, ekspozowanych w przeszłości na te substancje, ale u których nie wystąpiły objawy nadwrażliwości na kontrast, jak i u osób z wywiadem takiej reakcji w przeszłości [2, 10]. W tym ostatnim przypadku ryzyko wystąpienia ponownej reakcji z nadwrażliwości jest wysokie, a nasilenie kolejnej reakcji jest zwykle podobne jak poprzedniej. Powyższe zależności ilustrują wyniki badania Brockowa i grupy ENDA [5], w których wzięła udział 122-osobowa grupa pacjentów z reakcjami natychmiastowymi na JSK wyodrębniona spośród 220 pacjentów z objawami nadwrażliwości na JSK. W badaniu stwierdzono, że objawy wystąpiły u 69 spośród 122 osób nigdy niepoddanych badaniom z użyciem kontrastu jodowego i u 53 spośród 122 osób w przeszłości ekspozowanych na JSK. Wśród 53 osób z ekspozycją u 28 (53%) była to kolejna reakcja na JSK, która miała podobną ciężkość u większości badanych, a większe nasilenie u ok. 30% z nich.

Reakcje typu natychmiastowego są częstsze i cięższe po preparatach jonowych wysokoosmolalnych niż niejonowych niskoosmolalnych. Ilustrują to następujące dane epidemiologiczne:

- natychmiastowe reakcje o łagodnym nasileniu występują u 3,8–12,7% pacjentów otrzymujących dożylnie

wysokoosmotyczne JSK i u 0,7–3,1% pacjentów podanych diagnostyce z użyciem preparatów niejonowych o niskiej osmolalności [11, 12];

- ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja, są zgłaszane odpowiednio u 0,1–0,4% i 0,02–0,04% pacjentów leczonych dwoma wymienionymi powyżej typami JSK;
- zgonów występują u 1 na 100 000 badań przeprowadzonych z użyciem JSK (brak różnicy pomiędzy typami JSK a częstością zgonów).

U pacjentów z natychmiastową odpowiedzią na JSK rzadko obserwuje się reaktywność krzyżową pomiędzy preparatami JSK. W tej grupie chorych celowa jest premedykacja lekami przeciwhistaminowymi i/lub glikokortykosteroidami (GKS), jednak brakuje wystarczających danych o skuteczności tego postępowania i jego wpływie na najcięższe reakcje.

#### Nienatychmiastowe objawy nadwrażliwości na jodowe środki kontrastowe

Nienatychmiastowe objawy nadwrażliwości na JSK pojawiają się najczęściej w ciągu 48 godzin, ale okres ich wystąpienia obejmuje przedział czasowy od 1 godziny do 7 dni od momentu zastosowania JSK [2, 7, 8]. Najczęstszą manifestacją takich reakcji są łagodne objawy skórne, a niezwykle rzadko ciężkie objawy dermatologiczne, wśród nich: osutka plamista lub plamisto-grudkowa, pokrzywka, obrzęk naczyń ruchomy, toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella), zespół Stevensa-Johnsona, zespół AGEP, zapalenie naczyń lub inne rzadkie zespoły dermatologiczne [13]. Takie powikłania mogą wystąpić u pacjentów leczonych IL-2 oraz chorujących na toczeń trzewny [14].

U pacjentów z objawami nienatychmiastowymi powtórna ekspozycja na JSK powoduje znacznie rzadziej niż u pacjentów z objawami natychmiastowymi wystąpienie ponownej reakcji alergicznej. W badaniu Brockowa ponowną reakcję stwierdzano tylko u 25% pacjentów z nienatychmiastową reakcją nadwrażliwości na JSK, a objawy kliniczne były podobne i miały podobne nasilenie [5, 15].

Za ten typ objawów odpowiedzialne są najczęściej środki niejonowe dimeryczne, chociaż część autorów uważa, że częstość występowania reakcji nie jest związana z osmolalnością, zawartością jodu lub jonizacją leku [16]. Pośrednim dowodem na to jest bardzo częsta reaktywność krzyżowa pomiędzy wszystkimi czterema typami preparatów.

W przypadku reakcji nienatychmiastowych nie ma uzasadnienia dla stosowania profilaktyki przez premedykację lekami przeciwhistaminowymi i/lub GKS.

Do opisywanych kazuistycznie objawów o nieustalonej etiologii i prawdopodobnym tle immunologicznym

należą: *sialoadenitis* (rzadki obraz nadwrażliwości na JSK objawiający się obustronnym obrzękiem ślinianek) i zapalenie wielostawowe [17].

#### PATOMECHANIZM REAKCJI NA JODOWE ŚRODKI KONTRASTOWE

Klasyczne JSK cechowała wysoka hiperosmolarność, a wywoływane przez nie reakcje nadwrażliwości związane z wynikającą z tej hiperosmolarności zdolnością do nieswoistej degranulacji komórek tucznych i bazoofilów. Jednak również nowoczesne, normotoniczne środki wywołują podobne reakcje, co wskazuje na obecność innych mechanizmów, głównie IgE-zależnych. Reakcje nadwrażliwości na JSK mogą zatem występować zarówno z udziałem mechanizmów immunologicznych (alergicznymi), jak i nieimmunologicznych.

Mechanizmy immunologiczne obejmują:

- nadwrażliwość typu natychmiastowego z udziałem sIgE, których obecność stwierdzono w testach skórnych (z preparatem JSK) [2, 7, 18], w surowicy [19] oraz w teście aktywacji bazoofilów [10] u pacjentów z objawami natychmiastowymi po JSK;
- nadwrażliwość typu opóźnionego zależną od limfocytów T, którą potwierdzają wyniki testów płytkowych i testów proliferacji limfocytów T [16, 20]; ten mechanizm dokumentują też wyniki biopsji skóry uwidaczniające okołonaczyniowe nacieki limfocytów w zajętych partiach skóry [8];
- nadwrażliwość na jod (mechanizm kwestionowany przez większość badaczy, wykazany jedynie w pojedynczych, kazuistycznych doniesieniach).

Mechanizmy nieimmunologiczne obejmują:

- aktywację mastocytów poprzez hiperosmolarność;
- aktywację dopełniacza.

#### DIAGNOSTYKA

W diagnostyce reakcji nadwrażliwości na JSK obok wywiadu wykorzystuje się testy skórne, oznaczanie swoistych sIgE, test aktywacji bazoofilów (BAT), próby tolerancji JSK i próby prowokacji.

#### TESTY SKÓRNE

##### Testy typu *prick* (SPT)

Mają one ograniczoną przydatność w diagnostyce nadwrażliwości na JSK z powodu bardzo małej czułości [7, 17]. Nie zmienia to faktu, że testy SPT powinny jednak zawsze poprzedzać testy śródskórne (ID) u osób z wywiadem reakcji anafilaktycznej na JSK.

## Testy śródskórne (ID)

Powinny być przeprowadzane zarówno u pacjentów z wywiadem reakcji natychmiastowej, jak i nienatychmiastowej. Test powinien być wykonywany i interpretowany na ogólnie przyjętych zasadach i zgodnie z rekomendacjami EAACI. Testy ID przeprowadza się na łokciowej powierzchni przedramienia z 10-krotnie rozcieńczonym JSK, a w razie wyniku ujemnego, z nierozcieńczonym JSK (300–320 mg J/ml) [8]. Wyniki ID z tymi stężeniami JSK są ujemne u pacjentów dotychczas nieeksponowanych na JSK oraz u osób z prawidłową tolerancją JSK, co pozwoliło na wykluczenie drażniącego działania badanych preparatów. Odczyt testu ID następuje po 20 minutach oraz po 24, 48 i 72 godzinach. Za wynik dodatni po 20 minutach uznaje się obrzęk z rumieniem. Średnica obrzęku ma wynosić co najmniej 3 mm więcej niż średnica pierwotnego bąbla uzyskanego po podaniu 0,02 ml płynu *i.c.* Za wynik dodatni po 1–3 dniach uznaje się wystąpienie nacieku i rumienia w miejscu iniekcji JSK. Należy oczekiwać ponaddwukrotnie większego odsetka wyników dodatnich po zastosowaniu nierozcieńczonego preparatu JSK w stosunku do zalecanego rozcieńczenia 1 : 10 (30% vs 70% wyników dodatnich) [8]. Specyficzność testów ID wynosi 96–100% [2, 8]. Jeżeli testy przeprowadzane są w ciągu 2–6 miesięcy po „zdarzeniu”, ich czułość ocenia się na ok. 50% w diagnostyce reakcji natychmiastowych i 47% w diagnostyce reakcji nienatychmiastowych [7, 8]. Ujemny wynik testu ID nie wyklucza alergii na JSK, a dodatni ją potwierdza.

## Testy płatkowe

Powinny być przeprowadzone u pacjentów z wywiadem reakcji nienatychmiastowej. Należy je wykonać z nierozcieńczonym preparatem JSK. Wynik testu płatkowego powinien być odczytywany po 48 i 72 godzinach i interpretowany zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kontaktowego Zapalenia Skóry [21]. Czułość testu płatkowego w diagnostyce odczynów nienatychmiastowych jest niższa niż testów ID [2]. Optymalną czułość w diagnostyce reakcji nienatychmiastowych osiąga się przy skojarzeniu testu ID i testu płatkowego [2].

## Podsumowanie

Przy interpretacji wyników wszystkich wymienionych testów skórnych należy mieć świadomość ograniczonej wartości predykcyjnej wyników dodatnich i ujemnych w diagnostyce nadwrażliwości na JSK. Ujemny wynik testu nie wyklucza wystąpienia objawów nadwrażliwości na zastosowany w przeszłości JSK.

Podczas wykonywania testów skórnych należy mieć na uwadze potencjalną reaktywność krzyżową pomiędzy kontrastami jonowymi i niejonowymi. U osób z dodatnim testem skórnym na jeden z preparatów niejonowych prawdopodobna jest reakcja krzyżowa na inne preparaty niejonowe o zbliżonej budowie chemicznej, chociaż nie wyjaśniono, który element struktury chemicznej decyduje o takiej zależności. Do najczęściej obserwowanych reakcji krzyżowych należy nadwrażliwość na *iodixanol* i jego monomer *iohexal* [8].

## OZNACZANIE SWOISTYCH IGE

W surowicy pacjentów z reakcjami natychmiastowymi udaje się stwierdzić obecność specyficznych przeciwciał klasy IgE skierowanych przeciwko tym czynnikom [19].

## TEST AKTYWACJI BAZOFILÓW (BAT)

Test aktywacji bazofilów (BAT) daje wynik dodatni w ponad 50% przypadków o udokumentowanej etiologii alergicznej. Wykazuje też dobrą korelację z wynikami SPT i ID. Może być szczególnie przydatny w przypadku anafilaksji przy braku możliwości wykonania testów skórnych [10].

## PRÓBY TOLERANCJI JSK

U osób z wywiadem ciężkiej reakcji z nadwrażliwości w przypadku bezwzględnej, podyktowanej wskazaniami żywioowymi konieczności zastosowania JSK należy wytytować „bezpieczny JSK” na podstawie ujemnego wyniku testu skórnego z tym preparatem i ujemnego wyniku próby prowokacji. Konieczność prowokacji wynika z niskiej wartości predykcyjnej wyniku testów diagnostycznych i reaktywności krzyżowej pomiędzy wszystkimi czterema grupami JSK. Zaleca się wykonanie pojedynczo zaślepionego testu prowokacyjnego kontrolowanego placebo.

## PRÓBY PROWOKACJI

Jodowe środki kontrastowe były dotychczas podawane dożylnie w dwóch etapach. W pierwszym co godzinę podaje się 3 rosnące dawki preparatu w roztworze soli fizjologicznej (5, 10 i 15 cc). Następnie ocenia się efekty natychmiastowe i późne próby prowokacyjnej. Kolejny etap prowokacji następuje po 7 dniach. Ponownie podaje się 3 dawki JSK co godzinę (20, 30 i 50 cc; dawka kumulacyjna = 100 cc) [12].

Należy rozważyć doustne próby prowokacyjne z jodem w celu wykluczenia nadwrażliwości na jod u pacjentów z dodatnią reakcją w teście skórnym na większość preparatów JSK [17].

## POSTĘPOWANIE W REAKCJACH NADWRAŻLIWOŚCI NA JODOWE ŚRODKI KONTRASTOWE

Przed wykonaniem kolejnego badania z JSK należy oszacować potencjalne korzyści i ryzyko związane z jego zastosowaniem. Trzeba również rozważyć możliwość przeprowadzenia badania obrazowego bez JSK lub badania z wykorzystaniem innego środka kontrastowego, którego wynik będzie miał tę samą wartość diagnostyczną. Wreszcie powinno się zweryfikować zasadność wskazań do diagnostyki z użyciem JSK.

### POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU WYSTĄPIENIA REAKCJI NADWRAŻLIWOŚCI NA ŚRODKI JODOWE Z OBJAWAMI NATYCHMIASTOWYMI

W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji natychmiastowych zaleca się wykonanie kolejnych procedur radiologicznych bez użycia kontrastu jodowego. W razie bezwzględnej konieczności zastosowania JSK obowiązuje zakaz stosowania JSK odpowiedzialnego za przebytą reakcję. Konieczne jest również przeprowadzenie pełnej diagnostyki alergologicznej i wytypowanie bezpiecznego preparatu poprzez próby prowokacji dożylniej z tym związkami.

W razie stwierdzenia łagodnych lub umiarkowanie ciężkich reakcji natychmiastowych należy koniecznie zastosować niejonowe środki kontrastowe podczas wykonywania kolejnej procedury radiologicznej. Można również wykorzystać premedykację farmakologiczną. Konieczne jest przeprowadzenie danej procedury w warunkach zapewniających możliwość szybkiej interwencji. Pacjenta powinno się monitorować przez 30–60 minut po zakończeniu iniekcji JSK.

### Premedykacja

Premedykacja GKS i lekami przeciwhistaminowymi jest szeroko stosowana u pacjentów z historią reakcji nadwrażliwości na JSK. Racjonalne stosowanie obu tych grup leków opiera się na danych doświadczalnych i obserwacjach klinicznych.

Badania doświadczalne dowodzą, że dożylnie podanie metyloprednizolonu powoduje redukcję liczby krążących bazofilów i eozynofilów po 1 godzinie od iniekcji, która jest statystycznie mniejsza niż w grupie kontrolnej po 2 godzinach od iniekcji, a maksymalna po 4 godzinach. Dane te sugerują, że optymalny efekt profilaktyczny po podaniu GKS dożylnie uzyskuje się po zastosowaniu tych leków 4–6 godzin przed planowaną iniekcją JSK. W przypadku braku możliwości iniekcji GKS w okresie 4–6 godzin poprzedzających podanie kontrastu leki te mogą być podawane bezpośrednio przed badaniem z JSK lub wykorzystuje się leki przeciwhistaminowe. Należy podkreślić, że skuteczność takiego postępowania nie została udokumentowana w badaniach klinicznych i zalecanie to opiera się jedynie na obserwacjach.

Dotychczasowe obserwacje dowodzą, że beneficjentami premedykacji są przede wszystkim osoby o łagodnym przebiegu dotychczasowych reakcji po JSK. Brak statystycznie istotnego efektu u pacjentów z najcięższymi objawami jest prawdopodobnie wynikiem zbyt małej liczebności ocenianej grupy, a nie rzeczywistego braku działania GKS. Dlatego premedykacja z GKS poodawany dożylnie jest zalecana wszystkim chorym z wywiadem reakcji nadwrażliwości alergicznej typu natychmiastowego na JSK.

Podanie kilku dawek GKS jest bezpieczne, należy jednak zachować ostrożność w ich stosowaniu u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem, aktywną infekcją

**TABELA 1.** Najczęściej stosowane protokoły premedykacji przed podaniem jodowych środków kontrastowych [14]

<b>Protokół 1</b>	Metyloprednizolon w dwóch dawkach po 32 mg doustnie (12 godzin i 2 godziny przed podaniem JSK) + lek przeciwhistaminowy doustnie lub domięśniowo (1 godzina przed podaniem JSK) [20]
<b>Protokół 2</b>	Prednizon w trzech dawkach po 50 mg (13, 7 i 1 godzinę przed podaniem JSK) + lek przeciwhistaminowy doustnie lub domięśniowo 1 godzinę przed podaniem JSK*
<b>Protokół 3 (potrzeba nagłego przygotowania do badania)</b>	Metyloprednizolon (Solu-Medrol) 40 mg lub hydrokortyzon 200 mg dożylnie co 4 godziny + lek histaminowy dożylnie 1 godzinę przed podaniem JSK*
<b>Protokół 4 (potrzeba nagłego przygotowania do badania)</b>	Deksametazon ( <i>dexamethasone sodium sulfate</i> ) lub betametazon 6 mg dożylnie co 4 godziny do podania JSK + lek przeciwhistaminowy dożylnie 1 godzinę przed podaniem JSK*
<b>Protokół pediatryczny</b>	Prednizon 0,5–0,7 mg/kg m.c. doustnie (do 50 mg) 13, 7 i 1 godzinę przed podaniem JSK + lek przeciwhistaminowy 1 godzinę przed podaniem JSK*

\*Według zaleceń Amerykańskiego Towarzystwa Radiologicznego lekiem przeciwhistaminowym podawanym w powyższych protokołach powinna być difenhydramina, która jest niedostępna w Polsce. Może być zastąpiona preparatem Clemastin podawanym dożylnie lub dowolnym lekiem przeciwhistaminowym podawanym doustnie.

grzybiczą, chorobą wrzodową lub zapaleniem uchyłków jelita grubego.

Praktyczne uwagi dotyczące szczegółowych aspektów premedykacji w nadwrażliwości na JSK:

- preferowaną metodą podania GKS w premedykacji przed zastosowaniem JSK jest droga doustna,
- skuteczność prednizonu i metyloprednizonu w zakresie redukcji objawów nadwrażliwości po JSK jest porównywalna,
- optymalny czas podania GKS to ponad 6 godzin przed badaniem z użyciem JSK,
- skuteczność leków przeciwhistaminowych blokujących receptor H1 podawanych doustnie lub parenteralnie jest mniejsza niż GKS i ogranicza się do zmniejszenia nasilenia objawów dotyczących skóry (pokrzywka, świąd, rumień) i błon śluzowych (obrzęk naczynioruchowy),
- nie ma danych o skuteczności leków przeciwhistaminowych blokujących receptor H2,
- preferowane protokoły premedykacji (patrz tab. 1) zakładają podanie GKS 12–13 godzin przed zastosowaniem JSK; w razie nagłej kwalifikacji do badania z użyciem JSK konieczne jest podanie GKS co najmniej 4 godziny przed zabiegiem lub kilkakrotnie w odstępach 4 godzin przed zabiegiem.

#### PROPONOWANE POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU KONIECZNOŚCI WYKONANIA PROCEDURY RADIOLOGICZNEJ Z JODOWYMI ŚRODKAMI KONTRASTOWYMI U PACJENTÓW Z WYWIADEM REAKCJI NADWRAŻLIWOŚCI TYPU NIENATYCHMIASTOWEGO

W przypadku reakcji nienatychmiastowych łagodnych i umiarkowanie ciężkich konieczne należy zastosować niejonowe środki kontrastowe. Premedykacja farmakologiczna nie jest zalecana. Wskazane jest monitorowanie pacjenta.

W przypadku reakcji nienatychmiastowych ciężkich zaleca się wykonanie badania bez użycia kontrastu jodowego. W razie bezwzględnej konieczności zastosowania JSK konieczne należy przeprowadzić pełną diagnostykę alergologiczną i wytypować bezpieczny preparat poprzez próbę prowokacji dożylną z tym związkiem.

#### KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

#### PIŚMIENICTWO

1. Christiansen C. X-ray contrast media: an overview. *Toxicology* 2005; 209: 185-7.

2. Brockow K, Romano A, Aberer W, et al. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media – a European multicenter study. *Allergy* 2009; 64: 234-41.
3. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 43-61.
4. Thomsen HS, Morcos SK, ESUR. ESUR guidelines on contrast media. *Abdom Imaging* 2006; 31: 131-40.
5. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013; 68: 702-12.
6. Kvedariene V, Martins P, Rouanet L, Demoly P. Diagnosis of iodinated contrast media hypersensitivity: results of a 6-year period. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 1072-7.
7. Caimmi S, Benyahia B, Suau D, et al. Clinical value of negative skin tests to iodinated contrast media. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 805-10.
8. Torres MJ, Gomez F, Dona I, et al. Diagnostic evaluation of patients with nonimmediate cutaneous hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* 2012; 67: 929-35.
9. Baig M, Farag A, Sajid J, et al. Shellfish allergy and relation to iodinated contrast media: United Kingdom survey. *World J Cardiol* 2014; 6: 107-11.
10. Trcka J, Schmidt C, Seitz CS, et al. Anaphylaxis to iodinated contrast material: nonallergic hypersensitivity or IgE-mediated allergy? *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190: 666-70.
11. Palmer FJ. The RACR survey of intravenous contrast media reactions. Final report. *Australas Radiol* 1988; 32: 426-8.
12. Arnold AW, Hausermann P, Bach S, Bircher AJ. Recurrent flexural exanthema (SDRIFE or baboon syndrome) after administration of two different iodinated radio contrast media. *Dermatology* 2007; 214: 89-93.
13. Scherer K, Harr T, Bach S, Bircher AJ. The role of iodine in hypersensitivity reactions to radio contrast media. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 468-75.
14. ACR Manual on Contrast Media Version 9. ACR Committee on Drugs and Contrast Media. 2013 American College of Radiology ISBN: 978-1-55903-012-0.
15. Brockow K, Christiansen C, Kanny G, et al. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* 2005; 60: 150-8.
16. Brockow K. Contrast media hypersensitivity: scope of the problem. *Toxicology* 2005; 209: 189-92.
17. Vernassiere C, Trechot P, Commun N, et al. Low negative predictive value of skin tests in investigating delayed reactions to radio-contrast media. *Contact Dermatitis* 2004; 50: 359-66.
18. Laroche D. Mechanism of severe, immediate reactions to iodinated contrast material. *Allerg Immunol (Paris)* 1998; 30: 138-40.
19. Mita H, Tadokoro K, Akiyama K. Detection of IgE antibody to a radiocontrast medium. *Allergy* 1998; 53: 1133-40.
20. Lerch M, Keller M, Britschgi M, et al. Cross-reactivity patterns of T cells specific for iodinated contrast media. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1529-36.
21. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977; 1: 466-9.