

Richtlijnen bij de diagnostiek van radiocontrastmiddelgerelateerde reacties

Guidelines on diagnostics in radiocontrast media related reactions

Auteurs: I. Terreehorst

Trefwoorden: directe reactie, huidtesten, late reactie, preventie, radiocontrastmiddel

Key words: direct reaction, late reaction, prevention, radiocontrastmedia, skin tests

Samenvatting

Bijwerkingen bij radiocontrastmiddelen zijn een veelvoorkomend probleem. De rol van diagnostiek in de vorm van huidtesten kan uitkomst bieden bij het kiezen van een alternatief. Van belang is hierbij dat een patiënt binnen zes maanden getest wordt in verband met het optreden van negatieve testen in het verloop van de jaren. De rol van preventieve medicatie om een nieuwe reactie te voorkomen is wellicht minder groot dan tot nu toe werd aangenomen.

(Ned Tijdschr Allergie & Astma 2012;12:20-24)

Summary

Adverse drug reactions (ADR) are a common problem in the use of radiocontrast media. Skin prick test, intradermal testing and patch testing can be of use in evaluating the nature of the ADR and in choosing an alternative. Due to negativisation of skin tests in the years after the ADR, optimal test time is in the six months following the ADR. Preventive medication is no guarantee in preventing a new ADR.

Inleiding

Radiocontrastmiddelen (RCM) worden dagelijks gebruikt bij diagnostisch onderzoek. Bijwerkingen ('adverse drug reactions', ADR) zijn bij deze middelen vrij gebruikelijk. De frequentie ervan is mede afhankelijk van het gebruikte middel. Vaak wordt na het optreden van een ADR het gebruik van RCM achterwege gelaten of wordt er gekozen voor voorbehandeling met antihistaminica of steroïden bij een

volgend onderzoek zonder verdere diagnostiek in de vorm van huidtestonderzoek. Diagnostiek, zeker in de eerste zes maanden na de reactie, kan echter zeer nuttig zijn terwijl de waarde van premedicatie in toenemende mate in twijfel wordt getrokken.

In dit artikel worden de aanbevelingen van de European Network for Drug Allergy (ENDA) besproken. Deze richtlijnen zijn geformuleerd naar aanleiding van een onderzoek dat deze groep heeft verricht

Auteurs: mw. dr. I. Terreehorst, internist-allergoloog, afdelingen KNO en Kindergeneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam; e-mail: i.terreehorst@amc.uva.nl.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.

waaraan deelnemers die verbonden zijn aan diverse Europese allergiecentra hebben deelgenomen.

Kliniek en definities

Directe reacties

De directe reacties worden gedefinieerd als klachten die optreden binnen zestig minuten na toediening van het contrastmiddel. Frequent gemelde klachten zijn: misselijkheid, sensaties van warmte en braken. De origine van deze klachten is onduidelijk; mogelijk betreft dit een toxische reactie. Allergiediagnostiek in de vorm van huidtesten is hierbij zelden positief.

Andere bekende en meer bedreigende klachten zijn: urticaria, angio-oedeem, respiratoire problemen en anafylactische shock. Deze klachten treden over het algemeen snel na toediening op: 70% van de anafylactische reacties komt binnen vijf minuten na toediening, 95% van de ernstige en/of dodelijke reacties treedt binnen twintig minuten op.¹

Een zeldzame maar ook potentieel zeer ernstige reactie is het syndroom van Kounis.^{2,3} Dit betreft een al dan niet IgE-gemedieerde overgevoeligheidsreactie op een geneesmiddel, voedingsmiddel of insectensteek en dergelijke, waarbij naast de overgevoeligheidsreactie een acuut coronair syndroom optreedt.

Late reacties

Late reacties worden gedefinieerd als klachten die langer dan één uur na toediening beginnen; late reacties zijn beschreven tot tien dagen na toediening. Het merendeel van deze reacties betreft exanthenen. Andere klachten die worden beschreven bij een late reactie zijn relatief milde symptomen als erytheem en urticaria maar ook ernstiger klachten als dyspneu en het stevens-johnsonsyndroom (zie *Tabel 1*).

Indeling contrastmiddelen

Jodiumbevattende contrastmiddelen worden ingedeeld in enerzijds monomeren en dimeren en anderzijds ionische en non-ionische middelen. De terminologie monomeer/dimeer zal voor zich spreken: bij monomere contrastvloeistoffen bestaan de deeltjes uit één molecuul, bij de dimere middelen uit twee gekoppelde moleculen. De indeling ionisch/non-ionisch is gebaseerd op het al dan niet uiteenvallen van de moleculen in oplossing: ionische middelen vallen in oplossing uiteen in twee deeltjes terwijl de

Tabel 1. Symptomen bij directe en late reacties.

Directe reacties	Late reacties
urticaria	exanthenen
angio-oedeem/oedeem gelaat	urticaria
buikpijn	angio-oedeem
misselijkheid	erythema multiforme minor
diarree	'fixed-drug eruption'
rinitis	stevens-johnsonsyndroom
hoesten	toxische epidermale necrolyse
heesheid	graft-versus-hostreactie
dyspneu	'drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms' (DRESS)
hartstilstand	symmetrische geneesmiddelgerelateerde intertrigineuze en flexurale exanthenen (SDRIFE, voorheen 'baboon syndrome')
ademstilstand	vasculitis
hypotensie/shock	

Bron: Brockow et al.¹

non-ionische middelen niet uiteenvallen. Hierdoor is de osmolariteit van de ionische middelen vrijwel altijd hoger dan van de non-ionische middelen. Jodiumhoudende contrastmiddelen kunnen dus zijn: een ionisch dimeer (bijvoorbeeld ioxaglaan), een ionisch monomeer (bijvoorbeeld amidotrizoan, ioxithalamaan, iodamide), een non-ionisch dimeer (bijvoorbeeld iodixanol, iotrolan) en een non-ionisch monomeer (bijvoorbeeld iohexol, iomeprol, iobitridol, iopamidol, ioversol, iopramide, iopentol).

Epidemiologie

Naar schatting ontwikkelt tussen de 0,5 en 3% van de patiënten die een radiocontrastmedium (RCM) krijgen toegediend een milde directe reactie.¹ Bij ionische monomeren varieert dit van 3,8-12,7% en

bij non-ionische monomeren is dit 0,7-3,1%. Het aantal ernstige ADR's bij ionische RCM tijdens intraveneuze toediening ligt tussen de 0,1 en 0,4%; bij non-ionische jodiumhoudende RCM's ligt dit lager: 0,02-0,04%.

Het risico is hoger bij patiënten met een mastocytose, patiënten met een eerdere reactie op een RCM en bij patiënten met een atopische constitutie. In een recente postmarketingstudie over bijwerkingen bij gebruik van iopromide lag het aantal bij de laatste twee groepen op respectievelijk 7,4 en 4,1% tegen 1,2% van de patiënten zonder risicofactoren.⁴ Ernstige overgevoeligheidsreacties komen voor bij 0,01-0,04% van de intraveneuze procedures; per honderdduizend toedieningen overlijden één tot drie patiënten. Hiermee is het een van de (genees)middelen die relatief vaak een fatale anafylaxie veroorzaken.¹

Reacties op gadolinium bevattende contrastmedia, die voor MRI-onderzoek gebruikt worden, lijken minder frequent aanleiding te geven; echter, ook over deze middelen zijn casereports verschenen die anafylaxie beschrijven. Reacties op een gadolinium bevattend middel lijken vaker voor te komen bij vrouwen, bij een MRI van het abdomen (0,013%) in vergelijking met een MRI van de schedel (0,0045%) en een MRI van het ruggenmerg (0,0034%).⁵

Diagnostiek

Directe reactie

In de acute fase kunnen histamine en tryptase in bloed verhoogd zijn; een tweede bepaling van de baselineniveaus kan een indicatie zijn voor een anafylactische reactie. Is het serumtryptase ook in de baselinebepaling verhoogd, dan is verder onderzoek naar een mastocytose geïndiceerd.

Het beste moment voor huidtesten ligt volgens de resultaten van het multicenteronderzoek van de ENDA tussen de twee weken en zes maanden na de reactie (zie verder in dit artikel bij 'Late reactie'). De eerste stap is een huidpriktest met het onverdunde RCM; is deze negatief, dan dient een intracutane test met het onverdunde RCM verricht te worden. Is deze positief, dan is de volgende stap een intracutane test met een 1:10-verdunding van het RCM. Bij deze testen dient uitgegaan te worden van een concentratie van het RCM van 300-320 mg jodium/

ml. Deze testconcentratie wordt ook gebruikt bij het uitvoeren van plakproeven. In een studie uitgevoerd door de ENDA-groep reageerden vier van de 122 patiënten met een directe reactie positief op de huidpriktest; intracutane testen waren positief bij dertig patiënten na twintig minuten; bij drie patiënten werd de huidtest na 10-24 uur alsnog positief. In deze studie werd ook een groep van 71 patiënten met alle geteste RCM's meegetest die nooit eerder waren blootgesteld aan een contrastmiddel, alsmede een groep patiënten die wel eerder een contrastmiddel hadden toegediend gekregen en die geen reactie hadden vertoond. Bij de eerste groep patiënten was de intracutane test bij drie patiënten voor in elk geval één middel positief. Bij de groep die eerder was blootgesteld aan RCM zonder reactie werd geen enkele intracutane test positief.⁶ De specificiteit van intracutane testen lijkt dus goed te zijn.

In een ander onderzoek door Dewachter et al. werd een sensitiviteit van 73% gemeld met het intracutane testen van onverdunde RCM. In deze groep waren echter geen negatieve controlepersonen meegenomen.⁷

Mogelijkheden tot in-vitro-onderzoek bij de directe reactie zijn zeer beperkt; er is geen commerciële RAST verkrijgbaar voor de diverse RCM's. In individuele gevallen is er goed resultaat gezien met de basofielenactivatietest, waarbij bloed van de patiënt wordt geïncubeerd met het verdachte middel in verschillende concentraties en na verloop van tijd gekeken wordt naar de aanwezigheid van bepaalde activatiemarkers op de basofielen. De waarde van deze test is echter vooralsnog onvoldoende vastgesteld. Provocatietesten worden gezien het gevaar van ernstige reacties niet aanbevolen.¹

Late reactie

Bij ernstige exanthemen dient bloedonderzoek plaats te vinden om orgaanbetrokkenheid uit te sluiten dan wel vast te stellen. Ook een huidbiopt kan behulpzaam zijn bij het vaststellen van de diagnose. Verder huidtestonderzoek dient bij voorkeur plaats te vinden binnen zes maanden. In een studie uitgevoerd door de ENDA-groep trad bij 37 van de 98 participanten met een vertraagde reactie een reactie op in huidpriktest, intracutane test en/of plakproef: de late aflezing van de huidpriktest was bij drie patiënten positief; de intracutane test was na één dag positief bij negen patiënten, na twee dagen bij

zestien patiënten en na drie dagen bij zes patiënten. Plakproeven waren uitgevoerd bij 78 deelnemers; deze waren positief bij 22 patiënten. Omdat sommige patiënten alleen een positieve reactie hadden bij de intracutane test en andere alleen bij de plakproef, is een van de aanbevelingen van de ENDA-studiegroep om beide testen uit te voeren.⁶

Voor zowel late als directe reacties in deze ENDA-studie gold dat het percentage positief geteste patiënten het hoogste was bij de groep die binnen zes maanden na de reactie getest werd. Patiënten die (soms jaren) later testen ondergingen, reageerden veel minder vaak positief in de huidtesten.

Bij een late reactie speelt de T-lymfocyt een belangrijke rol; in (experimenteel) laboratoriumonderzoek naar late reacties wordt daarom gebruikgemaakt van lymfocyten van de patiënt in de zogeheten lymfocytentransformatietest; hierbij worden lymfocyten van de patiënt geïncubeerd met het verdachte middel en kan aan de hand van diverse activatiemarkers (bijvoorbeeld 3-H-thymidine-incorporatie) bepaald worden of de patiënt inderdaad specifiek tegen het RCM gerichte T-lymfocyten bezit. Deze test is echter nog niet gevalideerd voor dit doelende en is zeer bewerkelijk.

Kruisreactiviteit

Binnen het ENDA-onderzoek werden behalve het verdachte middel ook andere middelen getest, zowel ionische als non-ionische. In de groep met de directe reacties waren binnen de groep met positieve huidtesten zes mensen alleen positief voor het verdachte middel, twee patiënten waren positief voor twee middelen; bij de overige drie werden reacties gezien op vier tot vijf middelen. Bij de patiënten met multisensitatie kwam deze reactie op zowel ionische als non-ionische middelen.

Binnen de groep met late reacties werd naast een aantal patiënten met monosensitatie ook een groot aantal patiënten met multisensitatie gezien. Ook hier was multisensitatie niet beperkt tot ionische óf non-ionische middelen maar testten multigesensitiseerde patiënten positief in beide groepen.

Wel werd waargenomen dat contrastmiddelen met chemisch verwante structuren, zoals iodixanol, iohexol, iopentol, iomeprol en ioversol vaak, maar niet altijd kruisreactief waren.

Preventie

Bij patiënten die eerder een directe reactie dan wel een anafylaxie hebben ondergaan, wordt vaak gebruikgemaakt van een premedicatieschema om een nieuwe reactie te voorkomen. Het geven van premedicatie, meestal in de vorm van antihistaminica en steroïden, is echter geen garantie op het voorkomen van een reactie. Bij ongeveer 10% van de patiënten die corticosteroïden kregen toegediend, trad alsnog een reactie op.¹

De rol van premedicatie in late reacties is ook discutabel: volgens een recent overzichtsartikel van Brockow en Ring ontbreekt het aan goede data die de hypothese ondersteunen dat het geven van premedicatie in de vorm van steroïden een late reactie voorkomt.⁵

Uitwijken naar een ander RCM is vanwege de hoge kruisreactiviteit van de middelen geen garantie dat een nieuwe late reactie voorkomen wordt. Het wordt dan ook aanbevolen om bij een aangetoonde sensitatie voor een middel andere RCM's te testen en dan voor een middel te kiezen dat negatieve huidreacties geeft. Echter, ook negatief geteste middelen kunnen alsnog een reactie geven. Eventueel kan gebruikgemaakt worden van een (gefractioneerde) provocatietest.

Conclusie en aanbevelingen

De diagnostiek bij RCM-gerelateerde reacties is op dit moment nog zeker niet optimaal, maar kan wel degelijk van waarde zijn. Van belang is dat huidtesten kort na de reactie worden uitgevoerd, bij voorkeur tussen twee weken en zes maanden na het incident, en dat bij een positieve test andere RCM's worden meegetest. Weliswaar kan een negatieve huidtest een reactie niet uitsluiten, maar wel een handvat bieden bij het maken van een keuze voor een alternatief middel. Het op voorhand uitsluiten van chemisch sterk verwante stoffen lijkt logisch, maar het ENDA-onderzoek laat zien dat hier vooralsnog onvoldoende grond voor is. Mogelijk kunnen de basofielenactivatietest en lymfocytentransformatietest in de toekomst nog een rol gaan spelen, niet alleen bij het evalueren van de reactie maar ook bij het kiezen van een alternatief, daar een provocatietest geen aantrekkelijke optie is, met name bij de directe reacties.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Patiënten met een RCM-gerelateerde reactie moeten binnen zes maanden door middel van huidtesten geëvalueerd worden.
2. Bij een positieve RCM-huidtest moeten diverse andere RCM's getest worden in verband met het aantonen dan wel uitsluiten van kruisreactiviteit.
3. Medicatie ter preventie van een recidief van een directe of late reacties biedt geen zekerheid en is wellicht minder preventief dan toediener en patiënt hopen en verwachten.

De rol van preventieve medicatie lijkt minder groot dan voorheen werd aangenomen; behandelaar en toediener dienen zich ervan bewust te zijn dat het toedienen van preventieve medicatie het optreden van een directe of late reactie zeker niet uitsluit.

Referenties

1. Brockow K, Ring J. Classification and pathophysiology of radiocontrast media hypersensitivity. *Chem Immunol Allergy* 2010;95:157-69.
2. Kounis NG, Zavras GM. Histamine-induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina. *Br J Clin Pract* 1991;45:121-8.
3. Kounis NG, Zavras GM. Allergic angina and allergic

myocardial infarction. Circulation 1996;94:1789.

4. Kopp AF, Mortelet KJ, Cho YD, et al. Prevalence of acute reactions to iopromide: postmarketing surveillance study of 74,717 patients. *Acta Radiol* 2008;49:902-11.

5. Brockow K, Ring J. Anaphylaxis to radiographic contrast media. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:326-31.

6. 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.

7. Dewachter P, Laroche D, Mouton-Faivre C, et al. Immediate reactions following iodinated contrast media injection: a study of 38 cases. *Eur J Radiol* 2011;77:495-501.

Ontvangen 14 april 2011, geaccepteerd 12 december 2011.