

Ülitundlikkusreaktsioonid joodi sisaldavatele kontrastainetele

Anni Kangur^{1,2}, Krista Ress¹, Kärt Seer³

Kontrastainete kasutamine meditsiinipraktikas on laialdaselt levinud anatoomiliste struktuuride paremaks eristamiseks ja seeläbi patsiendi seisundist täpsema ülevaate saamiseks. Neid aineid kasutatakse nii kompuuter-, magnetresonantstomograafiliste, angiograafia, ultraheli- kui ka endoskoopiliste (nt endoskoopiline retrograadne kolangiopankreatograafia) uuringute ajal. Kuna kõige laialdasemalt on uuritud ja kompuutertomograafilistel uuringutel kasutusel intravaskulaarselt manustatavad joodi sisaldavad kontrastained (JSK), on käesolevas ülevaates käsitletud valdavalt neist tingitud ülitundlikkus- ehk hüper-sensitiivsusreaktsioone. Teiste manustamisviiside korral on ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedus väiksem. Tänapäeval kasutusel olevad JSKd on suhteliselt ohutud, kuid üha laialdasema kasutamise tõttu on nende kõrvaltoimete absoluutarv kasvanud (1, 2). Kõige sagedamini esineb kergeid toksilisi reaktsioone, eluohtlikke ülitundlikkusreaktsioone aga väga harva (1). Artikli eesmärk on anda üleilmses kirjanduses avaldatu põhjal ülevaade joodi sisaldavate kontrastainete ülitundlikkusreaktsioonidest.

JOODI SISALDAVAD KONTRASTAINED

Jood on inimorganismi eluks vajalik element, ilma milleta ei oleks elu võimalik (3). Jood on oluline kilpnäärme hormoonide ja valkude sünteesiks ning looduses laialt levinud – seda leidub joogivees, soolaühendites, mereandides ning paljudes muudes toiduainetes (3, 4). Selle valguses on allergia joodi suhtes inimorganismi funktsioneerimisega vastuolus ja eluga kokkusobimatu. Puutudes kokku terminiga „joodiallergia“, tuleb olla skeptiline ning alati täpsustada, mida selle all mõeldakse. Niinimetatud „joodiallergia“ ei võrdu JSK-allergiaga ega ole vastunäidustus uuringute tegemiseks (2, 3).

Joodi keemilised omadused on teinud temast kontrastaine hea koostisosa. Joodil on kõrge aatomarv, mistõttu on tal hea võime absorbeerida röntgenkiirgust. Joodil baseeruvad kontrastained sisaldavad kolme joodi aatomit, mis on kovalentselt seotud benseenringiga. Selline struktuur on hea kahel põhjusel (5, 6):

- 1) kolm väga lähestikku paiknevat joodi aatomit suurendavad kogu JSK molekuli efektiivset pindala ja kiirguse neeldumine suureneb;
- 2) joodi sidumine stabiilse orgaanilise ühendiga vähendab toksilisust.

Esimest vees lahustuvat orgaanilist JSKd tutvustati 1920. aastatel (7). Selle toote deri-

vaadid moodustasid esimese JSK põlvkonna, mis võeti rutiinsesse kasutusse 1950ndatel. Esimesi JSKsid iseloomustas kõrge toksilisus ning madal röntgenkontrastsus. Hilisemad muudatused algasid põhistruktuuris võimaldasid vähendada oluliselt toksilisust, tagades aine hea kontrastsuse (5–7).

JSKd jaotatakse keemilise struktuuri alusel ioonseteks ning mitte-ioonseteks, mis omakorda jaotuvad osmolaalsuse alusel kõrge, madala ja iso-osmolaalsusega aineteks (vt joonis 1). Nii ioonsete kui ka mitte-ioonsete kontrastainete puhul jaotatakse ained vastavalt molekuli ehitusele monomeerseteks või dimeerseteks (6). Dimeersed molekulid koosnevad tavaliselt kahest kovalentse sidemega ühendatud trijodeeritud benseenringist ning neile on iseloomulik madalam osmolaalsus võrreldes monomeersete JSKdega.

Ioonsete JSKde osmolaalsus on inimese seerumiga võrreldes ligi 5–8 korda kõrgem, samas kui mitte-ioonsete JSKde osmolaalsus võib olla vaid kuni 3 korda kõrgem (1, 2, 5, 6). Mitmete uuringutega on näidatud, et ioonsetel JSKdel on oluliselt suurem kõrvaltoimete esinemissagedus, mistõttu neid tänapäeval enam intravaskulaarselt peaaegu ei kasutata (1, 2, 9), kuid kõrvaltoimete sageda esinemise kartus on müüdina kandunud üle ka uuema põlvkonna suhteliselt ohututele JSKdele.

Eesti Arst 2025;
104(8):397–406

Saabunud toimetusse:
05.02.2025
Avaldamiseks vastu võetud:
19.05.2025
Avaldatud internetis:
22.08.2025

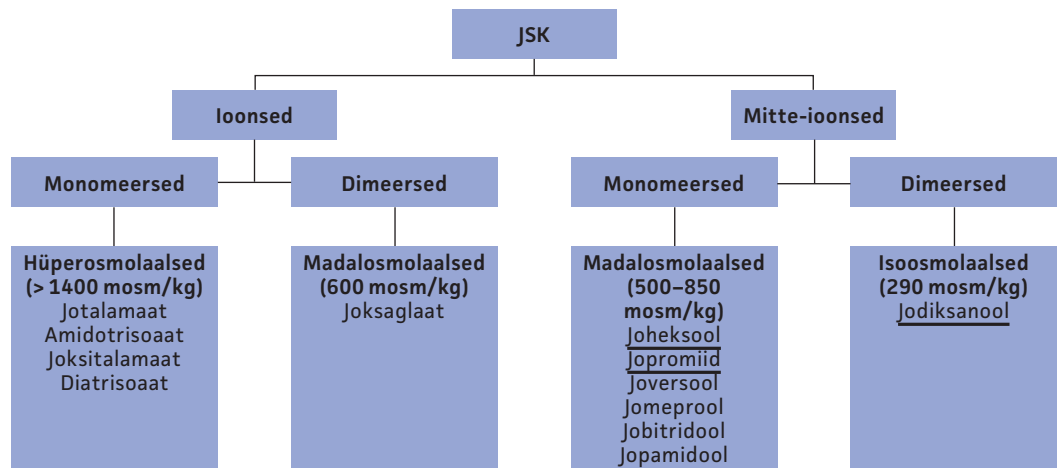
¹ Ida-Tallinna Keskaigla
allergoloogia-immunoloogia
keskus,

² Tartu Ülikooli bio- ja
siirdemeditsiini instituut,

³ Põhja-Eesti
Regionaalhaigla
radioloogiakeskus

Kirjavahetajaautor:
Anni Kangur
anni.kangur@itk.ee

Võtmesõnad:
joodi sisaldavad
kontrastained,
ülitundlikkusreaktsioonid,
premedikatsioon



Joonis 1. Joodi sisaldavate kontrastainete (JSK) klassifikatsioon. Eestis kasutusel olevad kontrastained on alla joonitud. Modifitseeritud E. Nucera jt, J. Pasternaki ja B. A. Baldo alusel (5, 6, 8).

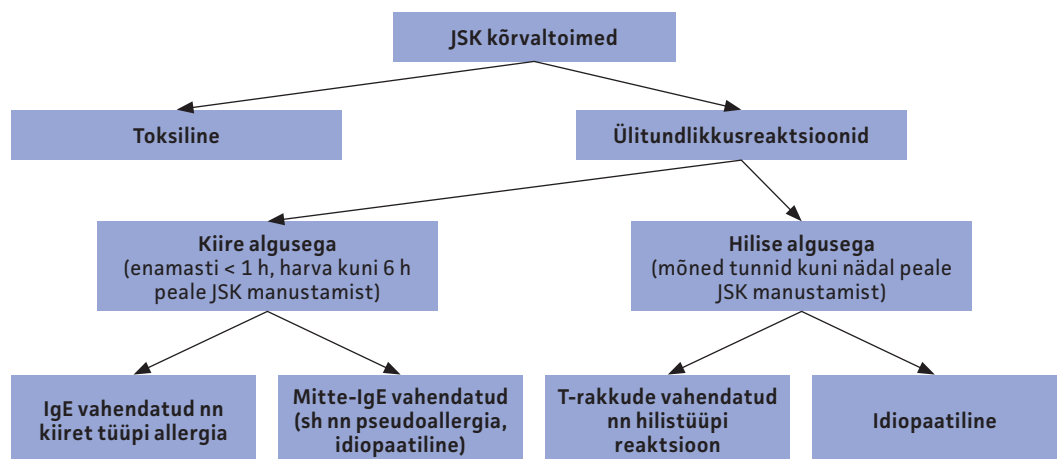
Viimastel aastatel on leitud, et JSKdel on erinev ülitundlikkusreaktsioonide profiil, mida omakorda võivad mõjutada erinevad tegurid (nt vanus, sugu) (10). Varasemast on teada, et kiiret tüüpi ülitundlikkusreaktsioon esineb rohkem monomeersel mitte-ioonsetel JSKdel, samal ajal kui hilistüüpi nahareaktsioone avaldub rohkem dimeersel JSK-l (jodiksanool) (1, 11, 12). Kontrastainete kõrvaltoimete puhul tuleb arvestada, et peale JSK sisaldavad süstelahused ka abiaineid, mis võivad olla üheks ülitundlikkusreaktsiooni tekkepõhjuseks. Näiteks kõik JSK süstelahused sisaldavad naatrium-kaltsium-edetaati, kõik mitte-ioonsed JSKd lisaks ka näiteks trometamooli (1, 11).

Eestis on praegu registreeritud intravaskulaarseks kasutamiseks mitte-ioonsed JSKd

joheksool (Omnipaque, Iohexol Imax), jopromiid (Ultravist) ja jodiksanool (Visipaque) ning need toimeained on Eesti Ravimiamet registreerinud 1990ndatel. Arvestades olulisi erinevusi eri põlvkonna JSKde vahel, ei peaks seostama vana põlvkonna joodi sisaldavate kontrastainete kõrvaltoimeid tänapäeval kasutusel olevate kontrastainete kõrvaltoimetega.

JOODI SISALDAVA KONTRASTAINE KÕRVALTOIMETE JAOTUS

Kontrastainete kõrvaltoimed saab jagada tekkemehhanismide alusel toksilisteks ja ülitundlikkusreaktsioonideks ning oleme seni avaldatu alusel koostanud ülevaatliku skeemi, mis oleks abiks reaktsioonide eristamisel kliinilises töös (vt joonis 2) (1, 5, 6, 12).



Joonis 2. Joodi sisaldavate kontrastainete (JSK) kõrvaltoimete jaotus tekkemehhanismi alusel.

Toksilised reaktsioonid

Toksilisi reaktsioone esineb kõige sagedamini ning enamasti on nad ohutud ega vaja sekkumist (2, 13). Need reaktsioonid on põhjustatud kontrastaine füüsikalis-keemilistest omadustest, on ennustatavad ning doosist ja manustamise kiirusest sõltuvad ehk nende tegurite mõjutamisega saab ka vähendada reaktsioonide tekkeriski (2). Sedalaadi kaebused on põhjustatud otsesest JSK mõjust rakkudele, mis tekitab elektrofüütide düsbalaansi tõttu raku funktsioonihäire ja kahjustuse piirkonnast lähtudes ka sümptomid (vt joonis 3). Kõige sagedamini esinevad kerged kaebused, mis tekivad samal ajal või mõned sekundid pärast kontrastaine manustamist ning mööduvad ise mõne aja möödudes, nagu näiteks süstekoha valu, kuumatunne ja metallimaitse suus, harvem vasovagaalsed kaebused (2, 6, 14). Raskematel juhtudel võivad hiljem avalduda näiteks nefropaatia või kilpnäärme talitluse häire (2, 15).

Ülitundlikkusreaktsioonid

Ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedus on kirjanduse andmetel hinnanguliselt 0,2–3% (1, 11). Sel juhul aktiveeritakse esmalt immuunsüsteem ning immuunsüsteemi vahendusel tekkinud reaktsioonid põhjustavad teiste kudede ja elundite kahjustuse. Neid reaktsioone saab omakorda jaotada tekkeaja alusel kiire algusega ja hilise algusega reaktsioonideks (1, 2, 16).

A. Kiire algusega

Kiire algusega ülitundlikkusreaktsioon avaldub enamasti ühe tunni jooksul pärast JSK manustamist, harvematel juhtudel kuni 6 tunni jooksul (11). Konkreetset

esinemissagedust ei ole võimalik kiire algusega ülitundlikkusreaktsiooni kohta välja tuua, sest sageli hõlmavad uuringud kõiki kiire algusega reaktsioone, sealhulgas toksilisi. Uuemate allikate alusel võib kiire algusega ülitundlikkusreaktsioon esineda 0,1–0,7%-l kõigist JSK manustamistest (17, 18). Enamik kiire algusega reaktsioonidest on kliiniliselt kergekujulised. Tunduvalt harvem esineb raskeid reaktsioone (1–4 : 10 000 JSK manustamise kohta) ning fataalseid on täheldatud 1 juht 170 000 JSK manustamise kohta (12, 19–21). Kuigi kiire algusega reaktsioon võib tekkida esimeste tundide jooksul, avaldub valdav osa rasketest reaktsioonidest esimese 20 minuti jooksul pärast ravimi intravaskulaarset manustamist (2, 22). Sellest tulenevalt soovitavad ka ravijuhendid patsienti uuringu järel jälgida haiglatingimustes vähemalt 30 minutit (2, 15, 19, 20, 23).

Kiire algusega ülitundlikkusreaktsioonide tekkemehhanisme ei tunta lõplikult ja detailselt veel tänapäevalgi. Praeguste teadmiste kohaselt võib JSK immuunsüsteemi aktiveerida kas otse või immuunglobuliin E (IgE) antikehade vahendusel. Tulenevalt tekkemehhanismist jaotatakse JSK põhjustatud kiire algusega ülitundlikkusreaktsioone kaheks: mitte-IgE vahendatud ja IgE vahendatud reaktsioonideks (vt joonis 2) (1, 2, 5, 11, 20). Praktikast ei saa neid kliinilise pildi alusel eristada ning seetõttu on ka nende reaktsioonide esmane käsitlus sarnane. Oluline on mees pidada, et tulevikus tuleb vältida neid JSK-preparaate, mis on varem põhjustanud IgE vahendatud reaktsiooni (2, 11, 24).

Mitte-IgE ehk nn pseudoallergilise reaktsiooni korral mõjutab joodi sisaldav

Toksilised reaktsioonid	Ülitundlikkusreaktsioonid
- mööduv kuumatunne - paikne süstekoha reaktsioon (nt punetus, sügelus) - metallimaitse suus - iiveldus ja/või oksendamine - vasovagaalne reaktsioon (nt hüpotensioon ja bradükardia) - valu rinnus - arütmia - kopsuturse	Kiiret tüüpi reaktsioonid: - urtikaaria, angioödem (sh kõriturse) - laialdane erüteem või sügelus - hääle kähedus - iiveldus ja/või oksendamine - bronhospasm - kõhuvalu ja -lahtisus - kopsuturse - teadvusekaotus - krambihood - hüpotensiivne šokk Hilistüüpi reaktsioonid: - makulopapulaarne eksanteem - erüteem - papulopustulaarne lööve - urtikaaria - angioödem - naha vaskuliit - Steveni-Johnsoni sündroom - toksiline epidermaalne nekrolüüs

Joonis 3. Toksiliste reaktsioonide ja ülitundlikkusreaktsioonide sümptomid (1, 2, 6, 15).

kontrastaine otseselt immuunsüsteemi rakke, põhjustades põletikumediaatorite vabanemise ning seeläbi organismi teiste süsteemide töö häirumise. Immuunsüsteemi aktivatsioon võib toimuda mitme mehhanismi kaudu, näiteks komplemendi kaskaadi aktivatsiooni, hüübimis- ja kiniinisüsteemi aktivatsiooni kaudu või otsese mõju kaudu nuumrakkudele (nt MRGPRX2 retseptori kaudu) ja basofiilidele (1, 12). Pseudoallergilised reaktsioonid võivad esineda ka juba JSK esmasel manustamisel ning ei pruugi samas pärast esimest reaktsiooni enam kunagi korduda (2, 12, 24).

IgE vahendatud reaktsioonide korral peab toimuma eelnev sensibilisatsioon ehk patsient peab olema varem kokku puutunud joodi sisaldava kontrastainega kas üks või mitu korda, et spetsiifilised IgE-tüüpi antikehad saaksid tekkida. Seejärel tekib korduval manustamisel IgE vahendatud nuumrakkude aktivatsioon ning avalduvad sümptomid. Neid reaktsioone iseloomustab enamasti raske kuluga anafülaksia ning kaebuste kordumine sama aine manustamisel (5, 11). IgE vahendatud reaktsiooni tõenäosust suurendab vähemalt kolme elundisüsteemi haaratus (11). Kuigi mitmetes teadusuuringutes on suudetud JSK-vastaseid IgE antikehi tuvastada, ei ole tavapraktikas neid võimalik määrata (2, 11, 12). On teada, et spetsiifilised antikehad ei teki kunagi joodi enda vastu, vaid pigem kontrastaine orgaanilise komponendi (nt karbamoüülamiidi külghel), harvem lisaainete vastu (17, 24).

B. Hilise algusega

Hilistüüpi ülitundlikkusreaktsiooniga on tegemist, kui kaebused on tekkinud keskmiselt 6 tunni kuni 1 nädala jooksul pärast kontrastaine manustamist (11). Esimesel kokkupuutel kontrastainega tekivad kaebused tavaliselt 2–10 päeva jooksul peale ekspositsiooni, aga korduval manustamisel võivad kaebused avalduda juba 1–2 päeva jooksul (1, 12). Hilistüüpi ülitundlikkusreaktsiooni korral tekkiv immuunreaktsioon on enamasti vahendatud T-rakkude poolt, kuid esineb ka idiopaatilisi reaktsioone. *In vitro* uuringute käigus on T-rakkude vahendatud reaktsioonide puhul näidatud kahte aktivatsiooniteed, mis mõlemad vajavad peamise koosobivusmarkeri (ingl *major histocompatibility complex*, MHC) stimulatsiooni (11, 23):

- JSK otsene seostumine T-raku retseptoriga. See mehhanism selgitab ristreaktiivsust erinevate joodi sisaldavate kontrastainete vahel.
- JSK õgitakse antigeeni presenteerivate rakkude (APC) poolt ning presenteeritakse T-rakkudele läbi MHC II molekuli.

Hiline ülitundlikkusreaktsioon anamneesis ei suurenda kiire ülitundlikkusreaktsiooni tekke riski, sest immuunaktivatsioon käib läbi aktiveeritud T-raku pinnaretseptori (1, 23). Hilistüüpi reaktsioonid on kliiniliselt enamasti kergekujulised – kõige sagedasem kaebus on makulopapuloosne lööve, mida esineb ligi 50%-l juhtudest. Raskeid reaktsioone, nagu näiteks toksiline epidermaalne nekrolüüs, esineb oluliselt harvem (1, 9).

ÜLITUNDLIKUSREAKTSIOONI RISKI HINDAMINE

Kirjanduses võib leida erinevaid seisukohti riskitegurite suhtes, kuid ühtne arvamus on, et peamine riskitegur on varasem ülitundlikkusreaktsioon JSK-le – mida raskem kulg, seda suurem tõenäosus kordumiseks (1, 2, 17, 20). Tasub mees pidada, et eelnev ülitundlikkusreaktsioon kordub enamasti samas raskusastmes. Kerge kuluga ülitundlikkusreaktsiooni tõenäosus kulgeda raskemana on alla 1% (11, 25).

JSK põhjustatud ülitundlikkusreaktsioonideks peab alati valmis olema – need võivad tekkida nii esmakordse manustamise kui ka varasema kokkupuute järel. Teiste riskitegurite, näiteks astma, toiduallergiate, ravimi-ülitundlikkusreaktsioonide, autoimmuunhaiguste, kardiovaskulaarhaiguste jt roll on kirjanduse alusel vastuoluline (1, 8). Oluline on taas kord rõhutada, et **varem esinenud reaktsioonid muudele joodi sisaldavatele ravimitele (nt nahale pihustatavad lahused või lokaalsed salvid) ei suurenda joodi sisaldava kontrastaine põhjustatud ülitundlikkusreaktsiooni tekkeriski.**

PATSIENDI KÄSITLUS REAKTSIOONI TEKKE

Euroopa urogenitaalse radioloogia seltsi juhise alusel tuleb ägeda reaktsiooni tekkimisel kontrollida järgnevate sümptomite esinemist (15):

- erüteem, urtikaaria (patsient tuleb lahti riietada ja kontrollida kogu kehapinda);
- iiveldus, oksendamine;
- vererõhu langus, südame löögisageduse järsk muutus;

- düspnoe, bronhospasm (usaldusväärse diagnoosi jaoks on vajalik auskultatsioon).

Käsitlus toksilise reaktsiooni korral

Toksiliste reaktsioonide korral sõltub käsitlus kaebustest, mis on üldjuhul isemõduvad. Kergete sümptomite esinemine (nt kuumatunne, kerge iiveldus, metallimaitse suus) ei vaja sekkumist, kuid soovitatav oleks patsienti protseduuri eel teavitada võimalikest kõrvaltoimetest ning kaebuste tekkel nõustada (2, 15). Mõõduka/raske reaktsiooni (nt iiveldus, oksendamine, vasovagaalne reaktsioon) kliiniline pilt võib olla väga sarnane ülitundlikkusreaktsiooniga, mistõttu võibki nende eristamine olla raske (1). Kui eristada ei ole võimalik, siis tuleb seisundit alati käsitleda anafülaksiana. Selge toksilise reaktsiooni korral on vaja rakendada sümptomaatilist ravi (nt antiemeetikumid, kristalloidid, antiarütmikumid) (2, 15).

Käsitlus kiiret tüüpi ülitundlikkusreaktsiooni korral

Kiiret tüüpi ülitundlikkusreaktsiooni korral sõltub käsitlus seisundi raskusastmest. Kergemad kaebused (nt kerge ninakinnisus, urtikaaria) enamasti medikamentooset sekkumist ei vaja. Oluline on patsienti jälgida vähemalt 30 minutit, et hinnata kaebuste võimalikku süvenemist. Nahakaebuste leevendamiseks võib ordineerida suu kaudu teise põlvkonna antihistamiinikumi.

Mõõdukate/raske kaebuste korral tuleb juhtumit käsitleda, lähtudes iga raviasutuse anafülaksia juhistest, mille hulka kuulub tavaliselt vallandaja elimineerimine, abi kutsumine ning lihasesiseselt adrenaliini manustamine. Ülioluline on, et meedikud, kes neid protseduure läbi viivad, oskaksid anafülaksiat ära tunda ning valdaksid seisundi esmast käsitlust (1, 2, 20, 23). Adrenaliini vajanud anafülaksiaga patsiendi peab peale sümptomite täieliku taandumist jätma arstliku järelevalve alla vähemalt 6–24 tunniks (6–8 tundi, kui olid haaratud hingamisteed, vähemalt 12–24 tundi, kui esines hüpotensioon) (26).

Käsitlus hilistüüpi ülitundlikkusreaktsiooni korral

Hilistüüpi ülitundlikkusreaktsioonid tekivad enamasti päevi pärast JSK manustamist ning patsient võib sattuda seetõttu

erineva profiiliga arstide vaatevälja. Kerged-mõõdukad nahakaebused taanduvad üldiselt ise, vajaduse korral võib suukaudse kuurina ordineerida teise põlvkonna antihistamiinikumi, lokaalselt hormooni ning generaliseerunud nahakaebuste korral sobivas annuses kuurina süsteemset hormooni (1, 2, 23). Raskemate reaktsioonide korral võib olla vajalik ka hospitaliseerimine (1).

Dokumenteerimine

Ühelt poolt edaspidi ohtliku reaktsiooni kordumise vältimiseks kui ka teiselt poolt uuringute põhjendamatute tühistamiste ja/või edasilükkamiste vältimiseks on väga tähtis reaktsiooni dokumenteerimine ja seda rõhutavad ka kõik ravijuhendid (2, 15, 20, 23). Dokumenteerimisel on oluline ära märkida tekkinud reaktsiooni kuupäev, kasutatud kontrastaine nimi, annus ja manustamisviis, manustamisest kliiniliste sümptomite tekkimiseni kulunud aeg, kõik tekkinud sümptomid, rakendatud ravimeetmed ja nende tulemus ning see, kas tegemist oli esmase või korduva reaktsiooniga kontrastainele (2, 15, 16, 20, 23).

PATSIENDI KÄSITLUS VAREM ESINENUD ÜLITUNDLIKKUS-REAKTSIOONI KORRAL

Varasema JSK ülitundlikkusreaktsiooniga patsientide käsitluses on erinevate riikide ja rahvusvaheliste juhiste seisukohad väga erinevad – nii näiteks võivad soovitude hulka kuuluda allergoloog-immunoloogi uuringud, premedikatsioon, JSK vahetamine või hoopis vältimine.

ALLERGOLOOG-IMMUNOLOOGI KONSULTATSIOON

Allergoloog-immunoloogi vastuvõtule on patsient mõistlik suunata siis, kui tal on varem olnud mõõdukas-raske JSK manustamise järgne reaktsioon ning tõenäoliselt võib ta vajada tulevikus veel uuringuid joodi sisaldava kontrastainega (1, 23). Allergoloog-immunoloogi konsultatsioon on vajalik selleks, et kinnitada või ümber lükata allergilise reaktsiooni esinemine, võimaluse korral leida edaspidiseks kasutamiseks ohutuim kontrastaine, anda soovitusel võimalike tekkivate kaebuste leevendamiseks ning väga harvadel juhtudel ka desensibiliseerivaks raviks (1, 11, 16). Suurema osa JSK tekitatud reaktsioonide põhjuseks ei ole allergia ning seepärast on nahatestid

enamasti negatiivsed. Seetõttu ei ole kõigi patsientide reaktsioonijärgne suunamine allergoloog-immunoloogi konsultatsioonile näidustatud (24).

Tõenäosus saada positiivne testitulemus on suurem raske ülitundlikkusreaktsiooni korral, kiiret tüüpi reaktsioonide puhul on test positiivne kuni 52%-l (8, 11, 20). Kõige parem aeg informatiivseteks nahatestideks on 2–6 kuud pärast reaktsiooni toimumist (11, 24). Testide tundlikkus väheneb oluliselt, kui neid tehakse väljaspool toodud ajaakent. Hiljem tehtud testide tundlikkus väheneb tõenäoliselt IgE kliirensist tingitud naha reaktsioonivõime langusest. Liiga vara tehtud testide korral ei pruugi aga IgE antikehade tase olla veel taastunud eelnevast reaktsioonist või kaebuste raviks kasutatud süsteemsest hormoonist. Nahatestides kasutatavad JSKd peaksid sisaldama kindlasti üht preparaati, millele tekkis reaktsioon, ning ka teisi sagedasti kasutatavaid JSKsid edaspidise sobivaima alternatiivi leidmiseks (11, 20).

Allergoloog-immunoloogi käsitlus kiiret tüüpi ülitundlikkusreaktsiooni korral

Kiiret tüüpi ülitundlikkusreaktsiooni kahtluse korral on näidustatud nahatorketestid, intradermaalsed ning viimase võimalusena ravimi provokatsioonitest.

Euroopa allergoloogia ja kliinilise immunoloogia akadeemia soovitude alusel on näidustatud nahatestid joodi sisaldava kontrastainega kontsentratsioonis 300–320 mg/ml. Nahatorketestid korral ainet lahjendama ei pea ning intradermaalse testi korral on lahendus 1 : 10 (11). Uuringute läbiviimise algoritmi viimane etapp on ravimi provokatsioonitest, mida tehakse siis, kui muid diagnostilisi võimalusi pole, või neil juhtudel, kui nahatorketestid on osutunud negatiivseks vaatamata tugevale kliinilisele kahtlusele. Selle uuringu tegemise kohta on palju vastakaid arvamusi ning seetõttu puuduvad ka standardiseeritud protokollid. Tolerantsust alternatiivse JSK suhtes saab hinnata ka kontrastainega kompuutertomograafilise uuringu korral läbiviimisel, kuid sel juhul peavad kasutatava kontrastaine nahatorketestid olema eelnevalt negatiivsed (11). Ravimi provokatsioonitesti tegemisel tuleb jälgida samu põhimõtteid nagu tavalisel kompuutertomograafilisel uuringul, mil kasutatakse joodi sisaldavat

kontrastainet (11, 24). Arvestades seda, et nahatestidele suunatud patsientidel on anamneesis anafülaktiline reaktsioon, on risk korduvaks reaktsiooniks suur. Seetõttu on oluline patsiendi korrektne jälgimine ning kõrgendatud valmisolek reaktsiooni korral tegutseda.

Allergoloog-immunoloogi käsitlus hilistüüpi ülitundlikkusreaktsiooni korral

Hilise algusega ülitundlikkusreaktsiooni korral soovitavad ravijuhendid teha hilise hindamisega intradermaalsed testid (lahjendusega 1 : 10) ja lahjenduseta epikutaa-testid. Eraldi võetuna on iga testi tundlikkus suhteliselt väike, mistõttu soovitatakse teha neid koos. Testitulemusi hinnatakse 48 ja 72 tundi ning vajadusel kuni 120 tundi pärast testimise algust (11).

PREMIKATSIOONI KASUTAMINE

Vaatamata nõrgale tõendus põhiselele on süsteemsete glükokortikosteroidide ja/või antihistamiinikumide kasutamine premedikatsioonina kiiret tüüpi ülitundlikkusreaktsiooni tekkeriski vähendamiseks JSK manustamise eel olnud laialdaselt kasutusel pea 50 aastat (2, 11, 15, 27). Premedikatsioonil on toime vaid varasema kiiret tüüpi ülitundlikkusreaktsiooni korral, toksilise või hilistüüpi reaktsioonide puhul ei ole efekt tõestatud (1, 2). Ainsad juhuslikustatud premedikatsiooni positiivset efekti toetavad uuringud pärinevad aastatest 1987 ning 1994 – neist esimeses olid vaatluse all ioonsed JSKd ning teise uuringu tõendus põhisele on nõrk. Seejuures hinnati mõlemas uuringus premedikatsiooni mõju patsientidel, kellel puudus varasem reaktsioon JSK-le (2, 27).

Praegu puuduvad kvaliteetsed tõendus põhised uuringud, mis kinnitaksid premedikatsiooni mõju ülitundlikkusreaktsioonidele mitte-ioonsete JSKde kasutamisel ning seda eeskätt keskmise ja raske raskusastmega reaktsioonide korral. Praeguste teadmiste alusel on premedikatsioonist eeldada mõju eelkõige kergetele ülitundlikkusreaktsioonide tekkele (2, 24). Probleemiks premedikatsiooni efektiivsuse hindamisel on peetud ühtse standardiseeritud raviskeemi puudumist ning reaktsioonide raskusastmete erinevat hindamist. Sellest tulenevalt on igal keskusel endale kohandatud käsitlusjuhend.

Kehtivates ravijuhendites on premedikatsiooniks eelistatud suukaudne manustamisviis tulenevalt madalamast maksusest, mugavamast manustamisest ning tõhusust toetavast kirjandusest. Samas leidub ravijuhendites ka veenisise manustamise skeeme kiire tulemise saamiseks erakorralistes situatsioonides (2, 19, 20, 23). Oluline on teada, et puuduvad uuringud, mis tõestaks alla 2 tunni kestva premedikatsiooni tõhusust ülitundlikkusreaktsiooni ennetamisel – uuringute alusel võib eeldada toimet premedikatsioonist, kui ravim on manustatud vähemalt 4–5 tundi enne uuringut (2).

Premedikatsiooni negatiivseks küljeks võib pidada põhjendamatu uuringute edasilükkumist ja sellest tulenevalt diagnoosi hilinemist, pikenenud haiglasolekut ning sellega seondult suurenenud infektsiooniriski ja suuremaid rahalisi kulusi. Lisaks võivad premedikatsiooniks kasutatavad ravimid ka ise põhjustada kõrvaltoimeid, enamasti siiski kergekujulisi ning kirjanduse andmetel üldiselt väga harva (2, 28).

Arvestades viimase aja uuringute vastakaid tulemusi, on Euroopa urogenitaalse radioloogia selts loobunud premedikatsiooni kasutamise soovist (15). Samas soovivad mitmed teised ravijuhendid hoolimata nõrgast tõendus põhiseusest premedikatsiooni, eeskätt erandjuhtudel, kuna sellest saadav kasu on suurem võimalikust tekkinud kahjust (2, 11, 19, 20, 24).

KONTRASTAINE VAHETAMINE

Viimaste aastate uuringud on näidanud, et ühe JSK vahetamine teise vastu võib vähendada korduva ülitundlikkusreaktsiooni

Tabel 1. Kontrastaine vahetuse soovitused joodi sisaldava kontrastaine kasutamise järel tekkinud reaktsiooni puhul (Vega jt 2024)

Rühm	Varem manustatud	Eelistatud vahetus
A	joheksool jodiksanool jomeprool joversool	B või D
B	jobitridool	A või D
C	jopromiid	D
D	jopamidool	A, B, C
	aine teadmata	B, D

tekke riski, eriti kiiret tüüpi reaktsioonide puhul (15, 17, 24, 29). Umakoshi jt 2022. aastal avaldatud metaanalüüs tõestas, et JSK vahetamine vähendas kiiret tüüpi ülitundlikkusreaktsiooni kordusriski 61% ja seda eelkõige kergete reaktsioonide arvelt (27). Piiratud info tõttu ei selgunud, kas JSK vahetamine mõjutas ka raskete reaktsioonide kordusriski. Reaktsiooni kordusrisk väheneb oluliselt, kui kasutada neid preparaate, mis nahatestides on andnud negatiivse tulemise. On näidatud, et sellisel juhul võib korduv kiiret tüüpi ülitundlikkusreaktsioon esineda 7%-l ja hilistüüpi reaktsioon 35%-l patsientidest (29).

Mitmed praegused ravijuhendid soovivad JSK vahetamist, kui patsiendi anamneesis esineb eelnev ülitundlikkusreaktsioon (2, 20, 23). Raske reaktsiooni korral on IgE antikehade vahendatud reaktsioonide tõenäosus suurem, mistõttu soovitatakse aina rohkem pöörduda allergoloog-immunoloogi poole uuringuteks, et leida ohutu alternatiiv (11, 15, 20, 23). Empiiriline JSK vahetamine selles olukorras ei pruugi olla tõhus, kuna joodi sisaldavate kontrastainete vahel võib esineda ristreaktiivsus tingituna karbamoüüli külghelast (17).

Praktikas aga ei jõua paljud patsiendid allergoloog-immunoloogi vastuvõtule ning korduv kontrastainega uuring tuleb teha ilma eelnevate testideta. Vega jt 2024. aastal avaldatud artikkel annab praktilised soovitused JSK vahetamiseks ilma allergoloog-immunoloogi eelneva konsultatsioonita. Soovitused rajanevad teadmisel, et ristreaktiivsus on eelkõige tingitud kontrastaine keemilisest struktuurist. Seetõttu on JSKd jaotatud külghela ehituse alusel 4 rühma (A, B, C, D), ning teades varem manustatud preparaati, antakse soovitus uueks valikuks (vt tabel 1) (17).

Eestis on praegu kasutusel kolm preparaati: joheksool ja jodiksanool (rühm A) ning jopromiid (rühm C), millel on sarnane külghela struktuur ja seetõttu ristreaktiivsuse tekke risk kõrge.

PATSIENDI KÄSITLUS EELNENUD ÜLITUNDLIKUSREAKTSIOONI KORRAL

Järgnevalt on esitatud kirjandusele tuginedes kokkuvõtvad praktilised soovitused, kuidas käsitleda patsiente, kellel on varem ilmnenu kõrvaltoimeid JSK manustamise järel (vt joonis 4 ja 5).

Enne joodi sisaldava kontrastaine manustamist on oluline küsida patsiendilt, kas tal on esinenud kõrvaltoimeid JSK manustamisel. Väidetava „joodiallergia“ korral tuleb välja selgitada, mida selle all mõeldakse. Kui patsiendil on varem esinenud kõrvaltoimeid, mis on põhjustatud joodi sisaldavate ravimite (nt lokaalne joodi sisaldav salv) tarvitamisest, siis JSK manustamine ei ole vastunäidustatud (2, 11, 16). Kui patsiendil on olnud varasem reaktsioon JSK-le, tuleb täpsustada, kui kiiresti kaebused tekkisid ning paluda neid kirjeldada. Toksilistele reaktsioonidele iseloomulike sümptomite korral ei ole kontrastainega uuring vastu näidustatud (14).

Käsitlus eelnenud kiiret tüüpi ülitundlikkusreaktsiooni korral

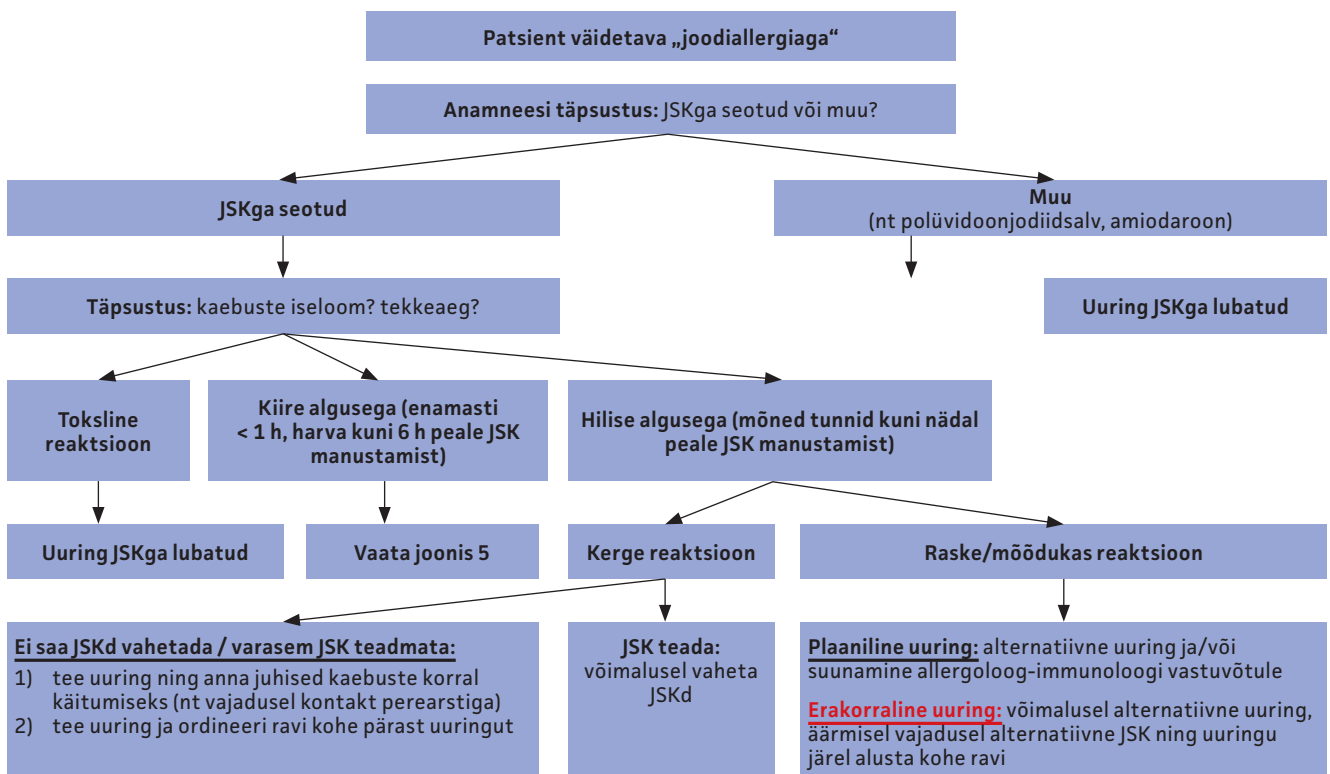
Eelneva kiiret tüüpi ülitundlikkusreaktsiooni korral sõltub käitumine selle reaktsiooni iseloomust (2, 11, 16, 19, 20, 23, 24).

- **Kerge reaktsioon:** JSK manustamine on võimalik, võib kaaluda preparaadi vahetamist.
- **Mõõdukas reaktsioon:** alternatiivsete uuringuvõimaluste puudumisel on soovitatav vahetada preparaat struk-

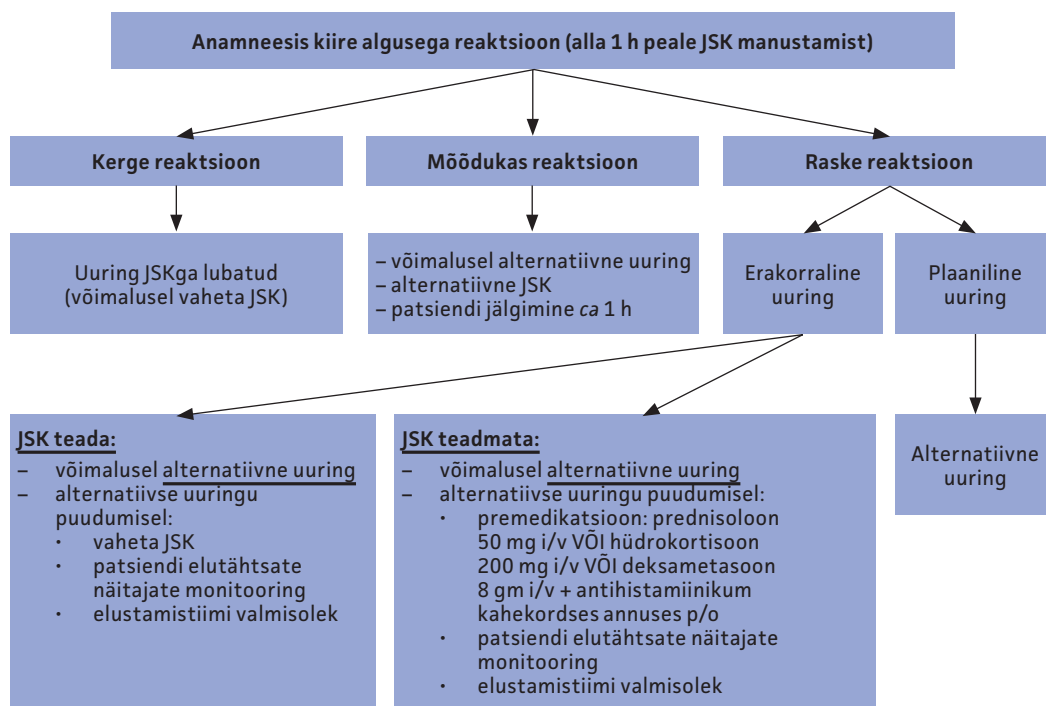
tuurilt erineva JSK vastu. Patsienti tuleb uuringu järel hoolikalt jälgida vähemalt ühe tunni jooksul ning tagada elustamistiimi valmisolek.

Raske reaktsioon:

- plaaniline uuring: JSK manustamine on vastunäidustatud. Soovitatav on leida alternatiivne uuringuvõimalus või suunata patsient allergoloog-immunoloogi juurde konsultatsioonile;
- erakorraline uuring: soovitatav on valida alternatiivne uuring. Selle võimaluse puudumisel vahetada JSK, pärast uuringut jälgida patsiendi elulisi näitajaid ja olla valmis kiireks sekkumiseks. Kui reaktsiooni põhjustanud JSK on teadmata või selle vahetamine pole võimalik, võib uuringu läbi viia tervishoiuasutuses kasutusel oleva JSKga. Kuigi tõenduspõhisus on nõrk, soovib valdav osa juhistest sellises olukorras siiski kasutada premedikatsiooni veenisiseses süsteemis glükokortikosteroidi ja antihistamiinikumiga, seejuures rõhutades vajadust olla valmis ägedaks reaktsiooniks. Kriitilises seisundis patsiendil premedikatsioonile aega ei kulutata.



Joonis 4. Väidetava „joodiallergiaga“ patsiendi käsitluse algoritm, koostatud erinevate allikate alusel (2, 11, 15, 16, 19, 20, 23, 24).



Joonis 5. Patsiendi käsitus, kui anamneesis on kiiret tüüpi reaktsioon joodi sisaldavale kontrastainele, koostatud erinevate allikate alusel (2, 11, 15, 16, 19, 20, 23, 24).

Käsitus eelnenud aeglast tüüpi ülitundlikkusreaktsiooni korral

Ka eelneva aeglast tüüpi ülitundlikkusreaktsiooni korral sõltub käsitus eelneva reaktsiooni iseloomust.

- **Kerge reaktsioon:** uuring JSKga ei ole vastunäidustatud, võimaluse korral vahetada preparaat või suunata patsient eelnevalt allergoloog-immunoloogi vastuvõtule. Sama JSK kasutamise järel on soovitatav patsienti nõustada kaebuste tekkel pöörduma arsti visiidiile sümptomaatilise ravi alustamiseks (2, 11, 24).
- **Mõõdukas või raske reaktsioon:**
 - plaaniline uuring: JSK manustamine on vastunäidustatud. Soovitatav on leida alternatiivne uuringuvõimalus või suunata patsient allergoloog-immunoloogi juurde konsultatsiooni (11);
 - erakorraline uuring: valida alternatiivne uuring. Selle võimaluse puudumisel ja möödapääsmatu uuringuvajaduse korral vahetada JSK. Uuringu järel tuleks alustada ravi süsteemse glükokortikosteroidi ja antihistamiinikumiga, jälgides patsiendi seisundit statsionaaris (24).

KOKKUVÕTE

„Joodiallergia“ mõiste ei ole teaduslikult põhjendatud ning selle kasutamine joodi sisaldavate kontrastainete kõrvaltoimete kirjeldamiseks on väär. Kontrastainete tekitatud kõrvaltoimed võivad olla aine füüsikalise-keemilistest omadustest tingitud toksilised reaktsioonid või immuunsüsteemi vahendatud ülitundlikkusreaktsioonid. Sellised kõrvaltoimed on harvad, eriti ülitundlikkusreaktsioonid, kuid nende võimalusega tuleb arvestada nii esmakordsel kui ka korduval manustamisel. Arstide ja uuringute teostajate teadlikkus võimalikest kõrvaltoimetest ning patsientide käsitlemise tänapäevastest põhimõtetest võimaldab teha teadlikke otsuseid, et vähendada ülitundlikkusreaktsioonide kordumise riski. Abi võib olla alternatiivse uuringu kasutamisest, kontrastaine vahetamisest, patsiendi suunamisest allergoloog-immunoloogi vastuvõtule ning harvadel juhtudel ka premedikatsiooni kasutamisest. Samas on ülioluline vältida põhjendamatuid uuringute ärajätmissi, sest need võivad takistada patsiendile vajaliku diagnoosi või ravi saamist.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt seoses käsitletud teemaga.

¹ Centre of Allergology and Immunology, East-Tallinn Central Hospital,
² Institute of Biomedicine and Translational Medicine, University of Tartu,
³ Centre of Radiology, North Estonia Medical Centre

Correspondence to:
Anni Kangur
anni.kangur@itk.ee

Keywords:
iodinated contrast media,
hypersensitivity reactions,
premedication

SUMMARY

Hypersensitivity reactions to iodinated contrast media

Anni Kangur^{1,2}, Krista Ress¹, Kärt Seer³

'Iodine allergy' is a scientifically-unsupported term for describing the side effects of iodine-containing contrast agents. Adverse reactions caused by contrast agents may be based on physicochemical properties of the contrast agent or, more rarely, immune-mediated hypersensitivity reactions. Side effects are uncommon, especially hypersensitivity reactions, but their possibility must always be considered, as they can occur both during initial or subsequent administrations. It's important for healthcare providers to anticipate, recognize, and manage these reactions effectively. Reducing the risk of recurrent hypersensitivity reactions may require the use of alternative imaging methods, switching contrast agents, referring patients to allergologist-immunologists, and in rare cases, premedication. It is equally important to avoid unnecessary cancellations of necessary diagnostic procedures, which could delay essential diagnosis or treatment.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Chiu TM, Chu SY. Hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Biomedicines*. 2022;10:1036.
2. ACR Manual on Contrast Media. American College of Radiology; 2024.
3. Wulf NR, Schmitz J, Choi A, Kapusnik-Uner J. Iodine allergy: Common misperceptions. *Am J Health Syst Pharm* 2021;78:781–93.
4. Zilmer M, Soomets U, Rehema A jt. *Inimkeha metabolism (biokemism ja kliinilised aspektid)*. Tartu: Avita; 2019.
5. Baldo BA, Pham NH. *Drug allergy: clinical aspects, diagnosis, mechanisms, structure-activity relationships*. New York: Springer; 2013.
6. Pasternak JJ, Williamson EE. Clinical pharmacology, uses, and adverse reactions of iodinated contrast agents: a primer for the non-radiologist. *Mayo Clin Proc* 2012;87:390–402.
7. Bonnemain B. History of contrast media: celebrating the centenary of the use of lipiodol in radiology. *Erciyes Med J* Published online 2021;43:626–30.

8. Nucera E, Parrinello G, Gangemi S, et al. Contrast medium hypersensitivity: a large Italian study with long-term follow-up. *Biomedicines* 2022;10:759.
9. Bianchi L, Hansel K, Biondi F, et al. Delayed hypersensitivity reactions to iodinated contrast media: A diagnostic approach by skin tests. *Contact Dermatitis* 2023;89:352–8.
10. Lin X, Yang J, Weng L, Lin W. Differences in hypersensitivity reactions to iodinated contrast media: analysis of the US Food and Drug Administration adverse Event Reporting System Database. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023;11:1494–502.
11. Torres MJ, Trautmann A, Böhm I, et al. Practice parameters for diagnosing and managing iodinated contrast media hypersensitivity. *Allergy* 2021;76:1325–39.
12. Brockow K, Ring J. Classification and pathophysiology of radiocontrast media hypersensitivity. In: Ring J, ed. *Chemical Immunology and Allergy*. Vol 95. Karger AG; 2010:157–69.
13. Gueant-Rodriguez RM, Romano A, Barbaud A, Brockow K, Gueant J-L. Hypersensitivity Reactions to Iodinated Contrast Media. *Curr Pharm Des* 2006;12:3359–72.
14. Khan DA. *Drug Allergy Testing*. Elsevier; 2018.
15. ESURi kontrastainete kasutamist käsitlev juhü 10.9. Euroopa Urogenitaalse Radioloogia Selts; 2018.
16. The Royal Australian and New Zealand College of Radiologists. *Iodinated Contrast Media Guideline*. Sydney: RANZCR; 2018.
17. Vega F, Van De Ven AAJM, Van Der Molen AJ. Cross-reactivity in hypersensitivity reactions to contrast agents: new classification and guide for clinical practice. *Eur Radiol* 2024;34:7583–8.
18. Wang CL, Cohan RH, Ellis JH, Caoili EM, Wang G, Francis IR. Frequency, outcome, and appropriateness of treatment of nonionic iodinated contrast media reactions. *Am J Roentgenol* 2008;191:409–15.
19. Rosado Ingelmo A, Doña Diaz I, Cabañas Moreno R, et al. Clinical practice guidelines for diagnosis and management of hypersensitivity reactions to contrast media. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016;26:144–55.
20. Costantino MT, Romanini L, Gaeta F, et al. SIRM-SIAAIC consensus, an Italian document on management of patients at risk of hypersensitivity reactions to contrast media. *Clin Mol Allergy* 2020;18:13.
21. Brockow K. Diagnosing and managing patients with reactions to radiocontrast media. *Curr Treat Options Allergy* 2021;8:210–21.
22. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, et al. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology* 1990;175:621–8.
23. Guideline Safe Use of Contrast Media Part 2. Radiological Society of the Netherlands, Utrecht, 2019.
24. Kang HR, Jeong J, Brockow K. Diagnosis and Prevention of Hypersensitivity Reactions to Iodinated Contrast Media. *Allergy Asthma Immunol Res* 2022;14:348.
25. Mervak BM, Davenport MS, Ellis JH, Cohan RH. Rates of Breakthrough reactions in inpatients at high risk receiving premedication before contrast-enhanced CT. *Am J Roentgenol* 2015;205:77–84.
26. Muraro A, Worm M, Alviani C, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy* 2022;77:357–77.
27. Umakoshi H, Nishihashi T, Takada A, et al. Iodinated contrast media substitution to prevent recurrent hypersensitivity reactions: a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2022;305:341–9.
28. Schrijvers R, Demoly P, Chiriac AM. Premedication for iodinated contrast media induced immediate hypersensitivity reactions. *Curr Treat Options Allergy* 2019;6:538–53.
29. Yoon SH, Lee SY, Kang HR, et al. Skin tests in patients with hypersensitivity reaction to iodinated contrast media: a meta-analysis. *Allergy* 2015;70:625–37.