FOCUS ON: LA NEFROPATIA DA MEZZO DI CONTRASTO

La selezione e l'impiego ottimale del mezzo di contrasto

Carlo Briguori

Laboratorio di Cardiologia Interventistica, Clinica Mediterranea, Napoli, e Laboratorio di Cardiologia Interventistica, Università Vita e Salute, Ospedale San Raffaele, Milano

Key words:
Complications;
Contrast media;
Safety.

The structure of currently used contrast media is based on the fully substituted benzoic acid with 3 iodine atoms at positions 2, 4 and 6 of the benzene ring. Contrast media can be differentiated according to their physicochemical characteristics as follows: a) iodine content, b) osmolality (hyper-, low- and iso-osmolar), c) level of ionization (ionic, non-ionic), and d) degree of polymerization (monomeric, dimeric). The non-ionic, low- or iso-osmolal contrast media are the most used in clinical practice due to their excellent tolerability and safety profile. Concerns exist on the higher tolerability of iodixanol, a non-ionic, dimer, iso-osmolal contrast medium, as compared to the low-osmolal contrast media. While early studies suggested a role for osmolality in the pathogenesis of contrast-induced nephropathy at high osmolalities (>1000 mOsm/kg of H₂O), it may be that either osmolality in the range of 290 to approximately 800 is not toxic to the kidney, or that for contrast media within this range of osmolality other characteristics of contrast media, such as direct molecular toxicity or viscosity, play a greater role. Iodixanol, indeed, is more viscous than low-osmolal contrast media. Finally, because of the higher cost of iodixanol, a cost-effectiveness analysis is mandatory.

(G Ital Cardiol 2009; 10 (2): 79-87)

© 2009 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 16 settembre 2008; accettato il 19 novembre 2008.

Per la corrispondenza:

Dr. Carlo Briguori

Cardiologia
Interventistica
Clinica Mediterranea
Via Orazio, 2
80121 Napoli
E-mail: carlobriguori@
clanicamediterranea.it

Il rapido incremento del numero e della complessità delle procedure praticate nei laboratori di emodinamica rende sempre più necessario che il cardiologo interventista abbia una conoscenza approfondita del mezzo di contrasto (MDC) utilizzato. La somministrazione del MDC iodato, infatti, può causare effetti collaterali nel 7-8% dei casi, con reazioni avverse severe nello 0.1%¹.

Struttura del mezzo di contrasto iodato

Tutti i MDC organo-iodati attualmente in uso sono costituiti da un anello benzenico triiodato (posizione 2, 4 e 6 dell'anello benzenico) (Figura 1)². L'atomo di iodio ha un peso atomico molto elevato (di 120.90 Da), che attenua il fascio di raggi X molto di più rispetto agli atomi di carbonio, idrogeno e ossigeno³. L'anello benzenico iodinato contiene gruppi carbossilici (con valenza -1) ionizzati con un catione (valenza +1), in genere sodio o meglumina. Il rapporto di atomi di iodio con le particelle in soluzione è una caratteristica importante dei MDC, che determina la relazione tra l'efficacia contrastografica (attenuazione dei raggi X) e l'effetto osmotico del contrasto. Poiché tale rapporto rappresenta il numero di atomi di iodio diviso per il numero di particelle in soluzione, un rapporto elevato è desiderabile poiché più iodio significa migliore opacizza-

zione mentre un minore numero di particelle significa un minore effetto osmotico. Agenti con un rapporto di 1.5:1 sono stati definiti iperosmolari (HOCM), quelli con un rapporto di 3:1 ipo-osmolari (LOCM) e con un rapporto di 6:1 iso-osmolari (IOCM).

Nella sua forma più semplice, l'acido triiodo-benzenico, l'anello benzenico è anionico ed iperosmolare (Figura 1). L'aggiunta di gruppi idrossilici o di altri gruppi idrofilici alla molecola permette di avere agenti non ionici con minore osmolarità. Le strategie attuate per migliorare la sicurezza e l'efficacia dei MDC possono essere considerate come un'evoluzione del primo contrasto triiodato, l'acettrizoato (Figura 1). È stato osservato, per esempio, che la presenza di un atomo di idrogeno nell'anello benzenico conferisce un maggior grado di legame proteico, un fattore che predispone alla reazione anafilattica⁴. Nel diatrizoato, l'idrogeno non sostituito dell'acettrizoato è stato sostituito con un'altra unità di acetamide: questo comporta una maggiore tolleranza biologica⁵. La formulazione di molecole idrofiliche, non ioniche permette di ridurre la tossicità attraverso la riduzione dell'osmolarità e della ionicità con la sostituzione del gruppo carbossilico ionico (ad es. COO-Na⁺, COO-Mg⁺) con strutture idrossiliche legate covalentemente all'anello benzenico. Il legame di piccole quantità di ioni calcio nella soluzione del monomero non ionico migliora la tollerabilità cardiaca e neurologica. La com-

Chiave di Lettura

Ragionevoli certezze. I mezzi di contrasto attualmente in commercio (ipo- ed iso-osmolari) hanno un ottimo profilo di sicurezza e tollerabilità. Il rischio di reazioni avverse gravi è molto basso.

Questioni aperte. È controverso se i mezzi di contrasto di ultima generazione (iso-osmolari) siano realmente meno nefrotossici degli agenti ipo-osmolari in pazienti a rischio.

Le ipotesi. Non tutti i mezzi di contrasto ipo-osmolari hanno lo stesso profilo di sicurezza. Esistono infatti alcune caratteristiche fisico-chimiche (diverse dall'osmolarità) che determinano la tollerabilità del contrasto (ad es. viscosità, ionicità).

binazione di atomi di calcio e sodio riduce l'effetto dromotropo negativo del MDC ed il rischio di fibrillazione ventricolare⁶. Il pH della soluzione è neutro, poiché un pH acido porterebbe a vasodilatazione.

Negli anni 1980-1990 ci sono stati ulteriori sviluppi che hanno portato ai MDC non ionici, dimeri, iso-osmolari (iodixanolo e iotrolan) (Figura 1). Questi MDC sono il frutto di un'ulteriore applicazione del principio di eliminare la ionicità, aumentare l'idrofilicità, ridurre l'osmotossicità ed aumentare gli atomi di iodio per molecola⁵. Il concetto di MDC non ionico, isotonico, dimero comporta, tuttavia, alcuni compromessi, poiché l'assemblamento in una soluzione di molecole contenenti 6 atomi di iodio (e non 3) fornisce una minore osmolarità ma comporta necessariamente una maggiore viscosità^{2,7,8}. Questo svantaggio può essere in qualche modo ridimensionato dalla pratica ormai comu-

ne di mantenere il MDC a temperatura corporea (il che riduce la viscosità) prima della somministrazione. Sovak⁸ ha osservato che l'osmolarità della metrizamide è minore di quella aspettata. È stato ipotizzato che la molecola di metrizamide può essere aggregata attraendo le aree idrofobiche presenti nella molecola. Questo concetto di MDC basato su molecole autoassemblanti attraverso interazioni idrofobiche e non idrofiliche è stato per la prima volta testato nel 1983 con lo ioxilan che contiene una regione idrofobica (una doppia molecola di metilene in un gruppo idrofilico). Lo ioxilan ha la stessa tollerabilità biologica di altri monomeri non ionici ma una minore osmolarità. Lo ioxilan è un monomero, non ionico, di classe 3, ottenuto con la conversione di un MDC ionico (lo ioxitalamato). Poiché lo ioxilan è prodotto dalla semplice sintesi da un vecchio MDC ionico, ciò comporta un notevole vantaggio economico. Sovak et al.⁹ hanno inoltre testato se un maggior incremento dell'idrofobicità può essere tollerato. Essi hanno utilizzato l'idrofobicità dell'anello benzenico iodato. Hanno sostituito l'anello con un gruppo molto piccolo, la carbossamide (CONH₂). La carbossamide (una nuova classe di MDC non ionici) ha una bassa osmolarità, una bassa viscosità e una buona tollerabilità biologica.

Proprietà farmacocinetiche dei mezzi di contrasto

I MDC organo-iodati sono altamente idrosolubili, hanno una bassissima liposolubilità e bioreattività e si distribuiscono molto rapidamente negli spazi extracellulari. Non ci sono evidenze che le molecole di MDC riescano a penetrare at-

Struttura Molecolare	Periodo	Classe	Commento
	Inizio anni 1950	Monomero, monoacidico Acetrizatoate (rapporto 1.5:1)	• Ionico • Atomo di H sull'anello benzenico
	Metà anni 1950	Diatrizzatoate Iotalamato (rapporto 1.5:1)	• Ionico • Sostituzione atomo di H sull'anello benzenico per ridurre legame proteico
	Anni 1970	Monomero, Non-ionico Metrizamide (rapporto 3:1)	• Non ionico • Ridotta osmolarità • Aggiunta gruppo OH per aumento idrofilicità
	Anni 1980	Iohexolo Iopamidolo Ioversolo (rapporto 3:1)	• Non ionico • Ridotta osmolarità • Aggiunta altri gruppi OH per aumento idrofilicità
	1990-2000	Dimeri, non-ionici Iodixanolo Iotrol (rapporto 6:1)	• Non ionico • Isotonico • Aggiunta altri gruppo OH per aumento idrofilicità • Aumentata viscosità

Figura 1. Evoluzione dei mezzi di contrasto iodato. Da Katzberg², modificata.

traverso la membrana cellulare, con la sola eccezione delle cellule del tubulo renale¹⁰. Benché la differenza in peso molecolare e dimensioni dei monomeri rispetto ai dimeri sembra essere piccola e probabilmente non clinicamente rilevante, sembrerebbe che la maggiore viscosità intratubulare dei dimeri possa avere un impatto clinico⁷. Una volta in circolo, le molecole di MDC si equilibrano rapidamente attraverso le membrane dei capillari (tranne che per la barriera ematoencefalica)¹¹. Nella prima fase di distribuzione, l'aumento dell'osmolarità per gli HOCM e gli IOCM causa un rapido spostamento di liquidi attraverso le membrane capillari verso il comparto ipertonico (intravasale). Non appena il MDC attraversa il letto capillare, c'è un rapido movimento attraverso i pori nello spazio extracellulare o interstiziale, così come una filtrazione glomerulare nel tubulo renale¹². In condizioni fisiologiche il MDC è eliminato principalmente attraverso il rene. Meno dell'1% è escreto attraverso vie extrarenali (quali il fegato, intestino, sudore, ecc.)¹². L'emivita di eliminazione (tempo necessario per eliminare il 50% del MDC dal corpo) in un soggetto con funzione renale normale è 1-2h¹⁰. In un soggetto con normale funzione renale, la concentrazione extracellulare di iodio è approssimativamente uguale all'iodio totale iniettato diviso il volume extracellulare (che è approssimativamente 200 ml/kg)¹².

Classificazione dei mezzi di contrasto

I MDC organo-iodati si differenziano per le loro caratteristiche fisico-chimiche, e possono essere classificati in base a) al contenuto di iodio (quantità di iodio per ml di soluzione), b) all'osmolarità, che riflette la concentrazione totale delle particelle della soluzione, cioè il numero di molecole sciolte in un volume specifico (HOCM, LOCM e IOCM), c) se dissociano in soluzione (ionico, non ionico), e d) se presentano uno o due anelli benzenici (monomero, dimero) (Figura 2). I MDC comunemente utilizzati si possono quindi distinguere in:

1) monomeri, ionici ad alta osmolarità (ad es. iotalamato e diatrizoato), detti anche agenti "convenzionali", sono HOCM (intorno a 1500 mOsm/kg di H₂O, cioè fino a 7 volte l'osmolarità del plasma). Contengono 3 atomi di iodio

per ogni 2 molecole prodotte in soluzione (da cui deriva la comune definizione di MDC di classe 1.5 o con rapporto 1.5:1). Hanno un'elevata concentrazione di cationi (per lo più sodio) insieme ad anioni leganti iodio. Sono i MDC più vecchi e meno costosi in uso nella pratica clinica;

2) monomeri, non ionici a bassa osmolarità (ad es. iohexolo, iopamidolo, iopromide, ioversolo, iobitridolo), anche detti LOCM (intorno a 600-900 mOsm/kg di H₂O), sono MDC che non ionizzano in anioni o cationi: questo determina la loro più bassa osmolarità rispetto ai MDC convenzionali. Contengono 3 atomi di iodio per molecola (da cui deriva la comune definizione di MDC di classe 3 o con rapporto 3:1);

3) dimeri, ionici a bassa osmolarità (ioxaglate). Come i monomeri ionici, questi MDC consistono di cationi (prevalentemente sodio) e di un anione contenente iodio. L'anione è un dimero che contiene 6 atomi di iodio. Quando il complesso iodato si dissocia, si creano due particelle: un catione senza iodio ed un anione con 6 atomi di iodio. L'effetto netto è un composto con un rapporto di 3 atomi di iodio per ogni molecola in soluzione, con un'osmolarità simile a quella delle soluzioni di monomeri non ionici;

4) dimeri, non ionici iso-osmolari (iodixanolo e iotrilan). Hanno l'osmolarità minore di tutti i MDC [simile al plasma (290 mOsm/kg di H₂O), perciò sono detti IOCM], grazie alla combinazione delle proprietà non dissocianti dei monomeri non ionici e le proprietà dimeriche dei dimeri ionici. La molecola non si dissocia in soluzione. Ogni molecola di questa famiglia ha 6 atomi di iodio (da cui deriva la comune definizione di MDC di classe 6 o con rapporto 6:1). Questi nuovi MDC hanno molecole più grandi rispetto ai precedenti; questo ne determina una maggiore viscosità.

Selezione del mezzo di contrasto

Nella selezione del MDC da utilizzare per le procedure coronariche, il cardiologo interventista dovrebbe considera-

Osmolarità (mOsm/kg)	Alta (>1500)	Bassa (600-1000)		Iso (290)
Ionicità	Ionico	Non ionico	Ionico	Non ionico
Anello benzenico	Monomero	Monomero	Dimero	Dimero
Rapporto	1.5	3.0	3.0	6.0
Viscosità (cps at 37°C)	14	10-20	15	26
Agente	Diatrizoato Iotalamato	Iohexolo Iomeprolo Iopamidolo Iopromide Ioversolo Ioxilan Iobitridolo	Ioxaglate	Iodixanolo Iotrilan

Figura 2. Classificazione dei mezzi di contrasto in base alle proprietà fisico-chimiche.

re alcune caratteristiche fondamentali: a) l'efficacia contrastografica, b) il rischio di effetti collaterali indesiderati, c) il costo.

Efficacia contrastografica

La capacità dei MDC di opacizzare le aree di interesse dipende dal loro contenuto in iodio, misurato in milligrammi di iodio per millilitro (mg/ml). La concentrazione iodica dei MDC in commercio va da 140 a 400 mg/ml. In genere, per indagini cardioangiografiche, le concentrazioni più utilizzate per ottenere immagini di qualità diagnostica vanno da 320 a 400 mg/ml.

Effetti collaterali

Gli effetti collaterali del MDC iodato sono riassunti nella Tabella 1.

Nefrotossicità

Il rischio e i meccanismi fisiopatologici dell'insufficienza renale da MDC saranno ampiamente discussi in una sezione dedicata di questo numero del Giornale. In questo paragrafo presentiamo alcuni aspetti del problema direttamente correlati alla caratteristiche del MDC.

I reni rappresentano lo 0.4% della massa corporea ed hanno un volume di sangue di 1.2-1.2 l/min, pari al 20-25% della gittata cardiaca. La velocità di filtrazione glomerulare normale è di 125 ml/min ed il volume urinario è di circa 1 l/die. Circa il 99% del filtrato è riassorbito. La membrana glomerulare permette il passaggio di molecole di circa 4 nm ($4 \times 10^{-3} \mu$) di diametro e non di molecole più grandi di 8 nm di diametro. La soglia di filtrazione è di un peso molecolare di circa 40 000 Da. Il peso molecolare dei MDC oscilla tra 800 e 1650 Da¹³; ne deriva quindi che i MDC sono tutti filtrati dal glomerulo. La contrazione del MDC nel filtrato è la stessa del plasma, mentre la concentrazione finale nelle urine è 50-100 volte superiore. In condizioni fisiologiche, il 75% dell'acqua è riassorbita del tubulo prossimale, il 5% nell'ansa di Henle, il 15% nel tubulo distale ed il 5% nel dotto collettore¹³. La concentrazione del MDC nel tubulo dipende dalla concentrazione del MDC nel filtrato glomerulare e dalla quantità di acqua riassorbita nel tubulo. Poiché le molecole di MDC non sono riassorbite, esse aumentano

la viscosità della pre-urina, soprattutto i dimeri non ionici, mentre gli HOCM o LOCM esercitano un effetto osmotico riducendo marcatamente il riassorbimento dell'acqua del tubulo. Questo, per effetto del *feedback* tubuloglomerulare, porta ad una riduzione della filtrazione glomerulare¹⁴. Numerose evidenze suggeriscono che la parte distale del tubulo (incluso il dotto collettore) è la sede principale di resistenza al flusso urinario dopo iniezione del MDC. È stato inoltre osservato che la somministrazione di iotrolan (un IOCM) provoca una riduzione della velocità di filtrazione glomerulare più prolungata degli altri MDC, attribuibile alla maggiore viscosità della pre-urina nel tubulo che causa un aumento prolungato della pressione idrostatica tubulare ed una ritenzione prolungata di MDC nel tubulo, con tempo di contatto più prolungato con le cellule renali¹⁵. Dati recenti suggeriscono che i MDC di classe 6 (dimeri, IOCM) possono essere pinocitati nelle cellule tubulari dove rimangono a lungo e possono contribuire al prolungato nefrogramma alla tomografia computerizzata. La ritenzione del MDC nel rene per molti giorni è stata osservata in pazienti con insufficienza renale cronica¹⁶. Non ci sono dati però che correlano questa ritenzione intrarenale del MDC con l'eventuale peggioramento della funzione renale.

Studi con lo iodixanolo condotti nel ratto hanno dimostrato la presenza di vacuoli nelle cellule del tubulo convoluto prossimale¹⁷. La captazione dello iodixanolo nel tubulo avviene immediatamente dopo la somministrazione. Il MDC entra nelle cellule attraverso l'endocitosi ed è raccolto in vacuoli lisosomiali. È possibile che l'aumentata viscosità ed il rallentato transito dell'IOCM, di classe 6, possa essere la causa della maggiore vacuolizzazione e captazione nelle cellule del tubulo rispetto agli IOCM e HOCM. Anche questo evento però non è stato correlato alla depressione della funzione renale.

Tutti i MDC iodato inducono apoptosi delle cellule dell'epitelio tubulare renale attraverso l'attivazione della via intrinseca dell'apoptosi¹⁸. Tale effetto sembra essere dose- e tempo-dipendente. Studi sperimentali hanno dimostrato che il danno citotossico, benché massimo a 3h, avviene per lo più (~85%) già entro 15 min di incubazione¹⁸. Questo suggerisce che anche un periodo di esposizione molto breve attiva la cascata apoptotica e quello che si osserva successivamente non è altro che l'effetto cumulativo dell'esposizione iniziale. Non è chiaro quale sia la componente della molecola del MDC che induce tale danno tossico. Benché dopo somministrazione intravascolare del MDC si possa avere una concentrazione urinaria molto elevata di iodio (>100 mg/ml), lo iodio da solo non sembra indurre apoptosi delle cellule renali. L'effetto citotossico diretto del MDC non sembra essere correlato con l'osmolarità, almeno per valori ≤ 830 mOsm/l¹⁸. Fattori differenti (ionicità, struttura molecolare) potrebbero avere un ruolo. Alcuni dati sembrano indicare un maggior effetto tossico diretto dei MDC dimerici¹⁹.

Studi sperimentali hanno fornito dati contrastanti sul ruolo dell'osmolarità nella patogenesi della nefropatia da MDC. Alcuni studi indicano come l'osmolarità sia il fattore più importante nella fisiopatologia della nefropatia da MDC, mentre altri suggeriscono il ruolo determinante di altre proprietà fisico-chimiche^{7,20}.

È stato osservato che i LOCM e gli IOCM sono meno nefrotossici degli HOCM. Gli HOCM sono altamente ionizzati

Tabella 1. Effetti collaterali dei mezzi di contrasto iodato.

Reazioni allergiche (anafilattiche)	
Grado I:	episodio singolo di nausea, vomito, vertigine o starnuti
Grado II:	episodi multipli di vomito, brividi o febbre
Grado III:	shock; broncospasmo; laringospasmo; perdita di coscienza; ipotensione; ipertensione; aritmie; angioedema; edema polmonare
Tossicità cardiovascolare	
Elettrofisiologica	
	Bradicardia (asistolia, blocco cardiaco)
	Tachicardia (sinusale, ventricolare)
	Fibrillazione ventricolare
Emodinamica	
	Ipotensione (vasodilatazione, depressione miocardica)
	Scompenso cardiaco (depressione miocardica, aumento del volume circolante)
Nefrotossicità	
Ipertiroidismo	
Tumefazione delle ghiandole salivari	

ed iperosmolari (approssimativamente 1500 mOsm/kg di H₂O). L'osmolarità dei LOCM è approssimativamente 700-800 mOsm/kg di H₂O. È controverso se gli IOCM (approssimativamente 290 mOsm/kg di H₂O) siano meno nefrotossici dei LOCM. Attualmente sono disponibili in commercio 8 LOCM (iohexolo, iomeprolo, iopamidolo, iopentolo, ioxilan, iopromide, ioversolo, iobitridolo), un IOCM ionico (ioxaglate) e un IOCM non ionico (iodixanolo). È controverso se tutti i LOCM siano egualmente nefrotossici. Benché non esista un confronto diretto, studi suggeriscono che esisterebbero importanti differenze tra i vari LOCM²¹. Lo iodixanolo è un dimero, non ionico, iso-osmolare, ma con un'alta viscosità. La minore nefrotossicità dello iodixanolo è stata giustificata con le seguenti caratteristiche: a) un minore effetto diuretico, per lo più dovuto alla bassa osmolarità e b) una minore escrezione di sodio, di N-acetil-β-glucosaminidase e fosfatasi alcalina²². Tali caratteristiche renderebbero lo iodixanolo meno tubulotossico rispetto ai LOCM. Tuttavia, alcuni dati sperimentali hanno dimostrato che lo iodixanolo è altamente viscoso (11.4 mPa x s a 37°C rispetto a 10 mPa x s di iobitridolo): questo può causare stasi nel tubulo renale con conseguente peggioramento dell'ipossiemia midollare^{7,23}. Benché studi preliminari abbiano dato risultati conflittuali sull'effetto nefrotossico dello iodixanolo rispetto ai LOCM, lo studio NEPHRIC²⁴ ha dimostrato che lo iodixanolo è meno nefrotossico dello iohexolo in pa-

zienti diabetici con insufficienza renale cronica. L'incidenza della nefropatia da MDC era infatti 26% (17/65) nel gruppo iohexolo rispetto al 3% (2/64) nel gruppo iodixanolo (p = 0.002; odds ratio 0.09; intervallo di confidenza 95% 0.02-0.41). Dopo la pubblicazione dello studio NEPHRIC, sono stati condotti altri trial randomizzati per confermare questo importante risultato (Tabella 2)²⁴⁻³⁷. Studi randomizzati ed osservazionali non hanno confermato tale risultato. Nello studio CARE, che ha confrontato la nefrotossicità dello iopamidolo (796 mOsm/kg di H₂O) rispetto allo iodixanolo (290 mOsm/kg di H₂O) in 414 pazienti con filtrato glomerulare tra 20 e 59 ml/min sottoposti a procedure coronariche, non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa sia nella popolazione totale che nel sottogruppo con diabete mellito²⁶. È possibile che, sebbene un'osmolarità molto elevata (>1000 mOsm/kg di H₂O) possa avere un ruolo importante nella patogenesi della nefropatia da MDC, con MDC con osmolarità più basse (comprese tra 290 ed approssimativamente 800 mOsm/kg di H₂O) invece acquistano un ruolo predominante altre caratteristiche fisico-chimiche, quali la ionicità, la viscosità e il danno tossico diretto sulle cellule renali²⁰.

Reazione allergica/anafilassi

Il MDC iodato può causare una reazione anafilattica più o meno severa (Tabella 1). I meccanismi fisiopatologici sono

Tabella 2. Principali studi di confronto sulla nefrotossicità dei mezzi di contrasto ipo- ed iso-osmolari.

Autore	MDC	Via di somministrazione	Disegno dello studio	Pazienti	CIN endpoint	Incidenza CIN
Aspelin et al. ²⁴	Iodixanolo 320/ iohexolo 350	Intrararteriosa	Prospettico, randomizzato, doppio cieco	129 (64/65) con diabete e sCr >1.5 mg/dl o ClCr <60 ml/min	Incremento sCr ≥0.5 mg/dl	Iodixanolo 3.1%; iohexolo 26.1 (p = 0.002)
Jo et al. ²⁵	Iodixanolo 320/ ioxaglate 320	Intrararteriosa	Prospettico, randomizzato, doppio cieco	275 (140/135) con ClCr <60 ml/min	Incremento sCr ≥25% e/o 0.5 mg/dl	Iodixanolo 7.9%; ioxaglate 17% (p = 0.02)
Solomon et al. ²⁶	Iodixanolo 320/ iopamidolo 370	Intrararteriosa	Prospettico, Randomizzato, doppio cieco	414 (210/204) con GFR <60 ml/min	Incremento sCr ≥0.5 mg/dl	Iodixanolo 6.7%; iopamidolo 4.4% (p = NS)
Chalmers e Jackson ²⁷	Iodixanolo 270, Iodixanolo 300/ iohexolo 300	Intrararteriosa	Prospettico, randomizzato, in aperto	102 (54/48) con sCr >1.7 mg/dl	Incremento sCr ≥25%	Iodixanolo 3.7%; iohexolo 10% (p = NS)
Jingwei et al. ²⁸	Iodixanolo/ iopamidolo	Intrararteriosa	Prospettico, non randomizzato, in aperto	87 (46/41) con ClCr <60 ml/min	Incremento sCr ≥25% e/o 0.5 mg/dl	Iodixanolo 10.9%; iopamidolo 12.2% (p = NS)
Briguori et al. ²⁹	Iodixanolo 320/ iobitridolo 350	Intrararteriosa	Retrospektivo	225 (110/115) con sCr >1.5 mg/dl o ClCr <60 ml/min	Incremento sCr ≥0.5 mg/dl	Iodixanolo 4%; iobitridolo 4% (p = NS)
Rudnick et al. ³⁰	Iodixanolo 320/ ioversolo 320	Intrararteriosa	Prospettico, randomizzato, doppio cieco	299 (156/143) con sCr >1.5 mg/dl	Incremento sCr ≥0.5 mg/dl	Iodixanolo 21.8%; ioversolo 23.8% (p = NS)
Wessely et al. ³¹	Iodixanolo 320/ iomeprol	Intrararteriosa	Prospettico, randomizzato, doppio cieco	324 (156/143) con sCr >1.5 mg/dl o GFR <60 ml/min	Incremento sCr ≥25% o ≥0.5 mg/dl	Iodixanolo 22.2%; ioversolo 27.7% (p = NS)
Sahani et al. ³²	Iodixanolo 320/ iopamidolo 350	Endovenosa	Prospettico, randomizzato, doppio cieco	253 con sCr >1.5 mg/dl o ClCr <60 ml/min	Incremento sCr ≥25%	Iodixanolo 2.7%; iobitridolo 3.5% (p = NS)
Thomsen et al. ³³	Iodixanolo 320/ iomeprol 400	Endovenosa	Prospettico, randomizzato, doppio cieco	148 (72/76) con sCr >1.5 mg/dl o ClCr <60 ml/min	Incremento sCr ≥0.5 mg/dl	Iodixanolo 6.9%; iobitridolo 0% (p = 0.025)
Kuhn et al. ³⁴	Iodixanolo 320/ iopamidolo 370	Endovenosa	Prospettico, randomizzato, in doppio cieco	248 (123/125) con GFR 20-59 ml/min	Incremento sCr ≥25%	Iodixanolo 4.9%; ioversolo 5.6% (p = NS)
Carraro et al. ³⁵	Iodixanolo 320/ iopromide 300	Endovenosa	Prospettico, randomizzato, doppio cieco	64 (32/32) con sCr >1.5 e <3.0 mg/dl	Incremento sCr ≥50%	Iodixanolo 3.1%; iopromide 0% (p = NS)
Barrett et al. ³⁶	Iodixanolo 320/ iopamidolo 370	Endovenosa	Prospettico, randomizzato, doppio cieco	153 (76/77) con sCr >1.5 o ClCr <60 ml/min	Incremento sCr ≥0.5 mg/dl	Iodixanolo 2.6%; iopamidolo 0% (p = NS)
Nguyen et al. ³⁷	Iodixanolo 320/ iopromide 300	Endovenosa	Prospettico, randomizzato, doppio cieco	117 (61/56) con sCr >1.5 o ClCr <60 ml/min	Incremento sCr ≥0.5 mg/dl	Iodixanolo 8.5%; iopromide 27.8% (p = 0.012)

CIN = nefropatia da mezzo di contrasto; ClCr = clearance della creatinina; GFR = velocità di filtrazione glomerulare; MDC = mezzo di contrasto; sCr = creatinina sierica.

molteplici e comprendono l'attivazione del complemento, la degranolazione dei mastociti e basofili diretta (dovuta ai cambiamenti dell'osmolarità ed allo iodio) e mediata dalle immunoglobuline E, l'attivazione del sistema proteolitico del plasma. Reazioni allergiche lievi-moderate si verificano nel 3.8-12.7% dei pazienti trattati con HOCCM, rispetto allo 0.7-3.1% dei LOCCM. Reazioni allergiche severe sono state riportate nello 0.1-0.4% per MDC ionici e nello 0.02-0.04% per MDC non ionici. Il rischio di morte è di circa 1/100 000 esami senza differenze tra MDC^{1,38-40}.

La reazione allergica può rendersi clinicamente evidente anche dopo alcuni giorni dalla somministrazione del MDC, con un'incidenza compresa tra 8% e 71%²⁹⁻⁴¹. Questa forma tardiva di reazione, che sembra essere più frequente con gli IOCCM, si manifesta prevalentemente con arrossamento cutaneo più o meno severo. Benché il decorso sia benigno, è estremamente importante la diagnosi differenziale tra reazione allergica tardiva al MDC e reazioni allergiche ai farmaci (ad es. clopidogrel).

Effetti antiaggreganti ed anticoagulanti

Robertson⁴² per primo ha sollevato il problema della trombogenicità del MDC, osservando la presenza di coaguli nelle siringhe contenenti MDC iodato mescolato con il sangue. Dati *in vitro* suggeriscono che l'osmolarità può avere un ruolo importante nell'attivazione piastrinica^{43,44}. Gli effetti dell'osmolarità, però, sembrano controbilanciati dalla ionicità. I MDC iodati iperosmolari hanno proprietà anticoagulanti ed antiaggreganti maggiori rispetto a quelli iso- ed ipo-osmolari. Lo ioxaglate (un LOCCM ionico) ha proprietà anticoagulanti simili agli HOCCM⁴⁵⁻⁴⁷. Dati sperimentali, peraltro, indicano che i MDC ionici causano una maggiore disfunzione endoteliale⁴⁸. Secondo un recente studio i MDC comunemente utilizzati (iodixanolo, iohexolo, ioxilan, iopamidolo, iopromide e ioversolo) hanno simili proprietà antiaggreganti, con minime differenze⁴⁹. I meccanismi attraverso i quali i MDC inibiscono la funzione piastrinica non sono ancora chiari. Le ipotesi sono: a) chelazione del calcio, b) inibizione della formazione del trombossano, c) legame del MDC iodato alle proteine plasmatiche, d) legame MDC-proteine plasmatiche essenziali per l'attivazione delle piastrine. Non è chiaro, però, se tali differenti proprietà anti-aggreganti abbiano un impatto clinico. Lo studio COURTS⁵⁰ ha confrontato l'incidenza di eventi cardiaci maggiori in soggetti ad alto rischio (con sindrome coronarica acuta) trattati con angioplastica coronarica e randomizzati alla somministrazione di iodixanol (n = 405) o ioxaglate (n = 410). L'incidenza di eventi maggiori intraospedalieri era più bassa nel gruppo trattato con iodixanol (534 vs 9.5%; p < 0.027). Tale differenza era dovuta ad un minor rischio di occlusione coronarica acuta ed infarto non fatale⁵⁰. Nello studio VIP⁵¹, invece, non sono state riscontrate differenze significative di eventi cardiaci maggiori in pazienti trattati con iodixanol (n = 697) rispetto allo ioxaglate (n = 714) (4.7 vs 3.9%; p = NS). I MDC iodati, inoltre, modificano la morfologia dei globuli rossi, determinando la formazione degli echinociti⁵². Queste modifiche sarebbero meno frequenti con gli IOCCM⁵³ e comunemente reversibili⁵⁴.

Effetti emodinamici ed elettrofisiologici

L'iniezione intracoronarica di HOCCM determina depressione della contrattilità miocardica. Tale effetto è scarsissimo

con i più recenti LOCCM e IOCCM. Gli HOCCM, inoltre, causano vasodilatazione, con associato senso di calore e arrossamento accessoriale transitorio. Anche questo effetto collaterale è molto raro con i più recenti LOCCM e IOCCM^{55,56}.

I MDC ionici riducono la velocità di depolarizzazione del nodo seno-atriale e prolungano l'intervallo PR rallentando la conduzione del nodo atrioventricolare. Questi effetti producono transitorie bradicardie in molti pazienti. Gli HOCCM, inoltre, riducono transitorie alterazioni dell'onda T. La fibrillazione ventricolare occorre in circa 1/200 procedure. Questa grave aritmia è probabilmente dovuta ad una transitoria ipocalcemia mediata dal legame di ioni calcio con l'anione radiopaco e alla presenza di agenti chelanti del calcio. Tale rischio è molto basso con i più recenti LOCCM e IOCCM^{57,58}.

Neurotossicità

I MDC iodati possono danneggiare la barriera ematoencefalica ed avere effetto neurotossico. Questo effetto collaterale è più frequente nei soggetti con grave insufficienza renale. Tale effetto tossico occorre per lo più entro pochi minuti dopo la somministrazione⁵⁹⁻⁶¹.

Ipervolemia

L'effetto osmotico del MDC iodato determina un aumento del precarico. In soggetti con ipertensione polmonare o con grave scompenso cardiaco tale effetto può comportare un aumento della pressione polmonare.

Tumefazione delle ghiandole salivari

Molto rara. È causata da una tumefazione infiammatoria acuta delle ghiandole salivari. Il meccanismo fisiopatologico non è noto, ma è descritta una predisposizione individuale^{62,63}.

Crisi di emolisi

In pazienti con anemia falciforme l'elevata osmolarità dei MDC può precipitare una crisi emolitica⁶⁴.

Crisi ipertensive

Nei pazienti con feocromocitoma⁶⁵.

Tireotossicosi

Nei pazienti con ipertiroidismo⁶⁶.

Trombosi ed embolia

Nei pazienti con omocistinuria.

Costo

Gli IOCCM sono più costosi dei LOCCM. Una subanalisi dello studio NEPHRIC indica che lo iodixanolo ha un rapporto costo-efficacia più favorevole rispetto allo iohexolo nei pazienti diabetici con insufficienza renale cronica⁶⁷. Inoltre una recente metanalisi suggerisce che lo iodixanolo ha una migliore tollerabilità rispetto ai LOCCM⁶⁸. Tuttavia questi dati non hanno valutato i LOCCM singolarmente e, come indicato in precedenza, è probabile che esistano differenze importanti tra lo iohexolo ed altri LOCCM. D'altro canto, invece, recenti analisi sulla sicurezza dei MDC indicano che alcuni MDC (iodixanolo e iohexolo) hanno una maggiore incidenza di effetti collaterali⁶⁹. Le controversie esistenti circa la migliore tollerabilità dello iodixanolo non sembrano quindi giustificare il maggior costo (Tabella 3)⁷⁰.

Tabella 3. Confronto fra i costi dei mezzi di contrasto iodato.

Prezzario ^a	MDC	Prezzo (\$)	\$/ml	\$/gl	Costo annuo stimato (\$) ^b	Costo MDC (\$) ^b
Prezzo di listino	Isovue-370	1650,00	0,83	2,23	1650.000,00	4950.000,00
Prezzo di listino	Visipaque-320	1968,68	0,98	3,08	1968.680,00	5906.040,00
Delta	19%	318,68	0,16	0,85	318.680,00	956.040,00
FSS	Isovue-370	225,19	0,11	0,30	225.190,00	675.570,00
FSS	Visipaque-320	804,30	0,40	0,25	804.300,00	2403.900,00
Delta	256%	561,11	0,29	0,95	576.110,00	1728.320,00
Media	Isovue-370	937,60	0,47	1,27	937.600,00	2812.758,00
Media	Visipaque-320	1384,99	0,69	2,16	1384.990,00	4157.970,00
Delta	48%	447,40	0,22	0,90	447.395,00	1342.185,00

FSS = Federal Supply Schedule; MDC = mezzo di contrasto.

^aper flaconi di 10 × 200 ml; ^bstimato su 10 000 procedure/anno con un consumo medio di 200 ml di MDC/procedura.

Da Sharma⁷⁰, modificata.

Riassunto

I mezzi di contrasto iodato sono costituiti da uno o due anelli benzenici triiodati. Si differenziano per a) il contenuto di iodio, b) l'osmolarità (iper-, ipo- ed iso-osmolari), c) il livello di ionizzazione (ionico, non ionico), e d) il grado di polimerizzazione (monomero, dimero). Attualmente i mezzi di contrasto più utilizzati (non ionici, ipo- o iso-osmolari, monomeri o dimeri) hanno un ottimo profilo di sicurezza e tollerabilità. Controversie esistono circa la maggiore tollerabilità (soprattutto renale) dello iodixanolo (dimero, non ionico, iso-osmolare). È possibile che, sebbene un'osmolarità molto elevata (>1000 mOsm/kg di H₂O), possa avere un ruolo importante nella patogenesi della nefropatia da contrasto, con osmolarità più basse (comprese tra 290 ed approssimativamente 800 mOsm/kg di H₂O) invece acquistano un ruolo predominante altre caratteristiche fisico-chimiche, quali la ionicità, la viscosità ed il danno tossico diretto sulle cellule renali. Lo iodixanolo è più viscoso degli altri contrasti ipo-osmolari. Poiché, infine, lo iodixanolo ha un maggior costo rispetto ai contrasti ipo-osmolari, un'attenta analisi di costo-beneficio andrebbe opportunamente valutata.

Parole chiave: Complicanze; Mezzo di contrasto; Sicurezza.

Bibliografia

- Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology* 1990; 175: 621-8.
- Katzberg RW. **Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity.** *Radiology* 1997; 204: 297-312.
Questo studio è una rassegna molto approfondita sull'evoluzione e le proprietà fisico-chimiche dei mezzi di contrasto iodato.
- Emsley J. *The Elements* (Oxford Chemistry Guides). New York, NY: Oxford University Press, 1995.
- Lasser EC, Farr RS, Fujimagari T, Tripp WN. The significance of protein binding of contrast media in roentgen diagnosis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1962; 87: 338-60.
- Almen T. Visipaque - a step forward. A historical review. *Acta Radiol Suppl* 1995; 399: 2-18.
- Eloy R, Corot C, Belleville J. Contrast media for angiography: physicochemical properties, pharmacokinetics and biocompatibility. *Clin Mater* 1991; 7: 89-197.
- Lancelot E, Idée JM, Couturier V, Vazin V, Corot C. Influence of

the viscosity of iodixanol on medullary and cortical blood flow in the rat kidney: a potential cause of Nephrotoxicity. *J Appl Toxicol* 1999; 19: 341-6.

- Sovak M. The need for improved contrast media. Ioxilan: updating design theory. *Invest Radiol* 1988; 23 (Suppl 1): S79-S83.
- Sovak M, Ranganathan R, Lang JH, Lasser EC. Concepts in design of improved intravascular contrast agents. *Ann Radiol (Paris)* 1978; 21: 283-9.
- Nordby A, Tvedt KE, Halgunset J, Haugen OA. Intracellular penetration and accumulation of radiographic contrast media in the rat kidney. *Scanning Microsc* 1990; 4: 651-66.
- Rapoport SI, Hori M, Klatzo I. Testing of a hypothesis for osmotic opening of the blood-brain barrier. *Am J Physiol* 1972; 223: 323-31.
- Morris TW, Fischer HW. The pharmacology of intravascular radiocontrast media. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1986; 26: 143-60.
- Pitts RF, MacLeod MB. Metabolism of blood glucose by the intact functioning kidney of the dog. *Kidney Int* 1975; 7: 130-6.
- Katzberg RW, Pabico RC, Morris TW, et al. Effects of contrast media on renal function and subcellular morphology in the dog. *Invest Radiol* 1986; 21: 64-70.
- Katzberg RW, Morris TW, Burgener FA, Kamm DE, Fischer HW. Renal renin and hemodynamic responses to selective renal artery catheterization and angiography. *Invest Radiol* 1977; 12: 381-8.
- Braedel HU, Schindler E, Cullen P, Hoene E. Demonstration of residual contrast medium in renal parenchyma using computerized tomography. *J Urol* 1987; 137: 11-4.
- Dobrota M, Powell CJ, Holtz E, Wallin A, Vik H. Biochemical and morphological effects of contrast media on the kidney. *Acta Radiol Suppl* 1995; 399: 196-203.
- Romano G, Briguori C, Quintavalle C, et al. **Contrast agents and renal cell apoptosis.** *Eur Heart J* 2008; 29: 2569-76.
Questo studio approfondisce l'importanza delle caratteristiche fisico-chimiche dei mezzi di contrasto ed il ruolo nel danno tossico diretto sulle cellule renali.
- Heinrich MC, Kuhlmann MK, Grgic A, Heckmann M, Kramann B, Uder M. Cytotoxic effects of ionic high-osmolar, nonionic monomeric, and nonionic iso-osmolar dimeric iodinated contrast media on renal tubular cells in vitro. *Radiology* 2005; 235: 843-9.
- Solomon R. **The role of osmolality in the incidence of contrast-induced nephropathy: a systematic review of angiographic contrast media in high risk patients.** *Kidney Int* 2005; 68: 2256-63.

- Questo studio approfondisce l'importanza dell'osmolarità dei mezzi di contrasto ed il ruolo nella patogenesi della nefropatia da mezzo di contrasto.**
21. Solomon R, Dumouchel W. Contrast media and nephropathy: findings from systematic analysis and Food and Drug Administration reports of adverse effects. *Invest Radiol* 2006; 41: 651-60.
 22. Murakami R, Tajima H, Kumazaki T, Yamamoto K. Effect of iodixanol on renal function immediately after abdominal angiography. Clinical comparison with iomeprol and ioxaglate. *Acta Radiol* 1998; 39: 368-71.
 23. Seeliger E, Flemming B, Wronski T, et al. Viscosity of contrast media perturbs renal hemodynamics. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2912-20.
 24. **Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ, for the Nephrotoxicity in High-Risk Patients Study of Iso-Osmolar and Low-Osmolar Non-Ionic Contrast Media Study Investigators. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; 348: 491-9.**
Questo studio dimostra che lo iodixanolo (un mezzo di contrasto iso-osmolare) è meno nefrotossico dello iohexolo (un mezzo di contrasto ipo-osmolare).
 25. Jo SH, Youn TJ, Koo BK, et al. Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 924-30.
 26. **Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, et al, for the Investigators of the CARE Study. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 2007; 115: 3189-96.**
Questo studio dimostra che la nefrotossicità dello iopamidolo (un mezzo di contrasto ipo-osmolare) è sovrapponibile a quella dello iodixanolo (un mezzo di contrasto iso-osmolare).
 27. Chalmers N, Jackson RW. Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment. *Br J Radiol* 1999; 72: 701-3.
 28. Jingwei N, Ruiyan Z, Jainsheng Z, et al. Safety of isoosmolar nonionic dimer during percutaneous coronary intervention. *J Interv Radiol* 2006; 15: 327-9.
 29. Briguori C, Colombo A, Airoidi F, et al. Nephrotoxicity of low-osmolality versus iso-osmolality contrast agents: impact of N-acetylcysteine. *Kidney Int* 2005; 68: 2250-5.
 30. Rudnick M, Davidson C, Laskey W, Stafford JL, Sherwin PF, for the VALOR Trial Investigators. Nephrotoxicity of iodixanol versus ioversol in patients with chronic kidney disease: the Visipaque Angiography/Interventions with Laboratory Outcomes in Renal Insufficiency (VALOR) trial. *Am Heart J* 2008; 156: 776-82.
 31. Wessely R, Koppa T, Kastrati A, et al. The Contrast Media and Nephrotoxicity Following Coronary Revascularization by Angioplasty" (CONTRAST) study. Late-Breaking Clinical Trials Session at the SCAI Annual Scientific Sessions in Partnership with ACC i2 Summit (SCAI-ACCi2). Chicago, April 1, 2008.
 32. Sahani DV, Soulez G, Chen KM, et al, for the Investigators of the IMPACT Study. A comparison of the efficacy and safety of iopamidol-370 and iodixanol-320 in patients undergoing multidetector-row computed tomography. *Invest Radiol* 2007; 42: 856-61.
 33. Thomsen HS, Morcos SK, Erley CM, et al, for the Investigators in the Abdominal Computed Tomography: IOMERON 400 Versus VISIPAQUE 320 Enhancement (ACTIVE) Study. The ACTIVE Trial: comparison of the effects on renal function of iomeprol-400 and iodixanol-320 in patients with chronic kidney disease undergoing abdominal computed tomography. *Invest Radiol* 2008; 43: 170-8.
 34. Kuhn MJ, Chen N, Sahani DV, et al. The PREDICT study: a randomized double-blind comparison of contrast-induced nephropathy after low- or isoosmolar contrast agent exposure. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191: 151-7.
 35. Carraro M, Malalan F, Antonione R, et al. Effects of a dimeric vs a monomeric nonionic contrast medium on renal function in patients with mild to moderate renal insufficiency: a double-blind, randomized clinical trial. *Eur Radiol* 1998; 8: 144-7.
 36. Barrett BJ, Katzberg RW, Thomsen HS, et al. Contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing computed tomography: a double-blind comparison of iodixanol and iopamidol. *Invest Radiol* 2006; 41: 815-21.
 37. Nguyen SA, Suranyi P, Ravenel JG, et al. Iso-osmolality versus low-osmolality iodinated contrast medium at intravenous contrast-enhanced CT: effect on kidney function. *Radiology* 2008; 248: 97-105.
 38. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1756-824.
 39. Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, O'Dea F, Kent G, Stone E. A comparison of nonionic, low-osmolality radiocontrast agents with ionic, high-osmolality agents during cardiac catheterization. *N Engl J Med* 1992; 326: 431-6.
 40. Caro JJ, Trindade E, McGregor M. The risks of death and of severe nonfatal reactions with high- vs low-osmolality contrast media: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 156: 825-32.
 41. Sutton AG, Finn P, Grech ED, et al. Early and late reactions after the use of iopamidol 340, ioxaglate 320, and iodixanol 320 in cardiac catheterization. *Am Heart J* 2001; 141: 677-83.
 42. Robertson HJ. Blood clot formation in angiographic syringes containing nonionic contrast media. *Radiology* 1987; 162: 621-2.
 43. Chronos NA, Goodall AH, Wilson DJ, Sigwart U, Buller NP. Profound platelet degranulation is an important side effect of some types of contrast media used in interventional cardiology. *Circulation* 1993; 88 (5 Pt 1): 2035-44.
 44. Grabowski EF, Jang IK, Gold H, Head C, Benoit SE, Michelson AD. Variability of platelet degranulation by different contrast media. *Acad Radiol* 1996; 3 (Suppl 3): S485-S487.
 45. Stormorken H, Skalpe IO, Testart MC. Effect of various contrast media on coagulation, fibrinolysis, and platelet function. An in vitro and in vivo study. *Invest Radiol* 1986; 21: 348-54.
 46. Gabriel DA, Jones MR, Reece NS, Boothroyd E, Bashore T. Platelet and fibrin modification by radiographic contrast media. *Circ Res* 1991; 68: 881-7.
 47. Davidson CJ, Mark DB, Pieper KS, et al. Thrombotic and cardiovascular complications related to nonionic contrast media during cardiac catheterization: analysis of 8 517 patients. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1481-4.
 48. Owens MR, Ribes JA, Marder VJ, Francis CW. Effects of ionic and nonionic radiographic contrast agents on endothelial cells in vitro. *J Lab Clin Med* 1992; 119: 315-9.
 49. Georgakias A, Ener RA, Jin J, et al. Risk of thrombogenicity among nonionic radiocontrast agents. *J Invasive Cardiol* 2008; 20: 349-53.
 50. Davidson CJ, Laskey WK, Hermiller JB, et al. Randomized trial of contrast media utilization in high-risk PTCA: the COURT trial. *Circulation* 2000; 101: 2172-7.
 51. Bertrand ME, Esplugas E, Piessens J, Rasch W. Influence of a nonionic, iso-osmolar contrast medium (iodixanol) versus an ionic, low-osmolar contrast medium (ioxaglate) on major adverse cardiac events in patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty: a multicenter, random-

- ized, double-blind study. Visipaque in Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty (VIP) Trial Investigators. *Circulation* 2000; 101: 131-6.
52. Astrup P. Editorial: Clinical chemistry - quo vadis? *Scand J Clin Lab Invest* 1975; 35: 1-3.
 53. Kerl JM, Nguyen SA, Lazarchick J, et al. Iodinated contrast media: effect of osmolarity and injection temperature on erythrocyte morphology in vitro. *Acta Radiol* 2008; 49: 337-43.
 54. Bach R, Jung F, Scheller B, et al. Influence of a non-ionic radiography contrast medium on the microcirculation. *Acta Radiol* 1996; 37: 214-7.
 55. Friesinger GC, Schaffer J, Criley JM, Gaertner RA, Ross RS. Hemodynamic consequences of the injection of radiopaque material. *Circulation* 1965; 31: 730-40.
 56. Gerber KH, Higgins CB, Yuh YS, Koziol JA. Regional myocardial hemodynamic and metabolic effects of ionic and nonionic contrast media in normal and ischemic states. *Circulation* 1982; 65: 1307-14.
 57. Piao ZE, Murdock DK, Hwang MH, Raymond RM, Scanlon PJ. Contrast media-induced ventricular fibrillation. A comparison of Hypaque-76, Hexabrix, and Omnipaque. *Invest Radiol* 1988; 23: 466-70.
 58. Missri J, Jeresaty RM. Ventricular fibrillation during coronary angiography: reduced incidence with nonionic contrast media. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1990; 19: 4-7.
 59. Dangas G, Monsein LH, Lauren R, et al. Transient contrast encephalopathy after carotid artery stenting. *J Endovasc Ther* 2001; 8: 111-3.
 60. Sharp S, Stone J, Beach R. Contrast agent neurotoxicity presenting as subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 1999; 52: 1503-5.
 61. Sticherling C, Berkefeld J, Auch-Schwelk W, Lanfermann H. Transient bilateral cortical blindness after coronary angiography. *Lancet* 1998; 351: 570.
 62. Wyplosz B, Scotté F, Lillo-Le Louët A, Chevrot A. Recurrent iodide mumps after repeated administration of contrast media. *Ann Intern Med* 2006; 145: 155-6.
 63. Christensen J. Iodide mumps after intravascular administration of a nonionic contrast medium. Case report and review of the literature. *Acta Radiol* 1995; 36: 82-4.
 64. Rao AK, Thompson R, Durlacher L, James F. Angiographic contrast agent-induced acute hemolysis in a patient with hemoglobin SC disease. *Arch Intern Med* 1985; 145: 759-60.
 65. Mukherjee JJ, Peppercorn PD, Reznick RH, et al. Pheochromocytoma: effect of nonionic contrast medium in CT on circulating catecholamine levels. *Radiology* 1997; 202: 227-31.
 66. Hintze G, Blombach O, Fink H, Burkhardt U, Köbberling J. Risk of iodine-induced thyrotoxicosis after coronary angiography: an investigation in 788 unselected subjects. *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 264-7.
 67. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Lundkvist J. Cost-effectiveness of iodixanol in patients at high risk of contrast-induced nephropathy. *Am Heart J* 2005; 149: 298-303.
 68. McCullough PA, Bertrand ME, Brinker JA, Stacul F. A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 692-9.
 69. Liss P, Persson PB, Hansell P, Lagerqvist B. Renal failure in 57 925 patients undergoing coronary procedures using iso-osmolar or low-osmolar contrast media. *Kidney Int* 2006; 70: 1811-7.
 70. Sharma SK. Iodinated contrast media and contrast-induced nephropathy: is there a preferred cost-effective agent? *J Invasive Cardiol* 2008; 20: 245-8.