


Documento Ministeriale

G.U. Mezzi di contrasto organoiodati

Circolare Ministero della Sanità

1997



 Ministero della Sanità

 Dipartimento della Prevenzione, ricerca

 nella sanità pubblica e epidemiologia in sanità

 e nell'assistenza sanitaria di emergenza medica

 L. 300. VI / M. R. G. / 642

 Dipendente L. Togliatti

REGIONE DEL TRENTO

 0925652 2650

 Roma 17 9 97

OGGETTO:

 Mezzi di contrasto organiodati

 e paramagnetici per via iniettiva.

Agli Assessori alla Sanità

 delle regioni a statuto

 ordinario e speciale

LORO SEDI

 Agli Assessori alla Sanità

 delle province autonome di

TRENTO E BOLZANO

 Alla Federazione Nazionale

 ordine dei medici

 Piazza Cola di Rienzo, 80/A

00152 ROMA

 e p.c.: Ai Commissari di Governo

LORO SEDI

REGIONE DEL

 S.R.S.S.

 DIREZIONE REGIONALE

 PROGRAMMAZIONE SOCIO SANITARIA

 25 SET. 1997

 PROT. N. 6542

Le problematiche sulle controindicazioni e precauzioni precedenti e concomitanti all'utilizzo di mezzi di contrasto organiodati e paramagnetici sono state oggetto di approfondita analisi, anche da parte del Consiglio superiore di sanità, in relazione ai più recenti sviluppi scientifici del settore e non riferimento all'esigenza di contenimento della spesa sanitaria, obiettivo raggiungibile attraverso l'eliminazione di procedure e test diagnostici che non hanno più ragione di essere mantenuti.

Si è rilevato infatti che, nel corso degli ultimi 15 anni, sono progressivamente entrati in commercio e nella pratica clinica i mezzi di contrasto organiodati non ionici che risultano meglio tollerati a livello del sistema cardiovascolare, nervoso centrale e renale.

L'incidenza della comparsa di reazioni anafilattoidi, per le quali è stato proposto tra i fattori scatenanti la formazione di legami "macrocomplessi m.d.c. e proteine plasmatiche", appare meno probabile con mezzi di contrasto non ionici per la trascurabile capacità degli stessi di legarsi alle proteine plasmatiche.

Fig. 8. — Circolare del Ministero della Sanità 1997.

I mezzi di contrasto non ionici sono oggi utilizzati in oltre il 95% delle indagini urografiche, angiografiche e di tomografia computerizzata.

I prodotti esa-iodati per uso colangiografico, per i quali si aveva maggiore incidenza di reazioni collaterali di tipo medio-grave, non sono più commercializzati a partire dall'anno 1995.

A seguito di questo radicale mutamento del settore è possibile configurare le seguenti tre situazioni meritevoli di considerazione:

- 1) impiego di mezzi di contrasto di tipo ionico. Nell'utilizzo di tali mezzi di contrasto vanno adottate norme prudenziali, data la minore tollerabilità che caratterizza questi prodotti. Le norme prudenziali non vanno intese come ricorso acritico a vaste batterie di esami di laboratorio, ma come attenta analisi delle condizioni dei pazienti su base clinica ed anamnestica (pazienti a comprovato rischio allergico, pazienti portatori di gravi forme di insufficienza epatica o renale o cardiovascolare o di paraproteinemia di Waldenstrom o di mieloma multiplo);
- 2) impiego di mezzi di contrasto di tipo non ionico. Tali mezzi di contrasto presentano una tollerabilità molto elevata, dimostrata da una larghissima esperienza internazionale. Anche in questo caso, tuttavia, sono da considerare a rischio potenziale i pazienti con gravi forme di insufficienza epatica o renale o cardiovascolare o con paraproteinemia di Waldenstrom o con mieloma multiplo. Tali casi sono da valutare di concerto tra radiologo e medico curante;
- 3) impiego di mezzi di contrasto paramagnetici. Tali mezzi di contrasto sono una categoria di farmaci totalmente differenti rispetto alle precedenti. I piccoli volumi iniettati e le diverse caratteristiche farmacologiche permettono tranquillità di impiego, pur tenendo in considerazione i rischi generici di ipersensibilità, caratteristici di ogni formulazione iniettabile.

Tenuto conto delle susposte situazioni si ritiene:

- che la valutazione clinico-anamnestica di ciascun paziente da sottoporre ad indagine con mezzi di contrasto da parte del medico curante, che richiede l'esame, e da parte del radiologo, che esegue l'esame, rappresenti per la prevenzione il momento più importante;
- che il ricorso abituale, in ogni paziente, a batterie di esami/procedure diagnostiche pre-definite, non abbia indicazione ai fini di prevenire incidenti da mezzi di contrasto. Test laboratoristici e procedure diagnostiche sono indicati per definire nei pazienti a rischio il grado delle condizioni patologiche di cui ai punti 1) e 2).

Fig. 8. — Circolare del Ministero della Sanità 1997.

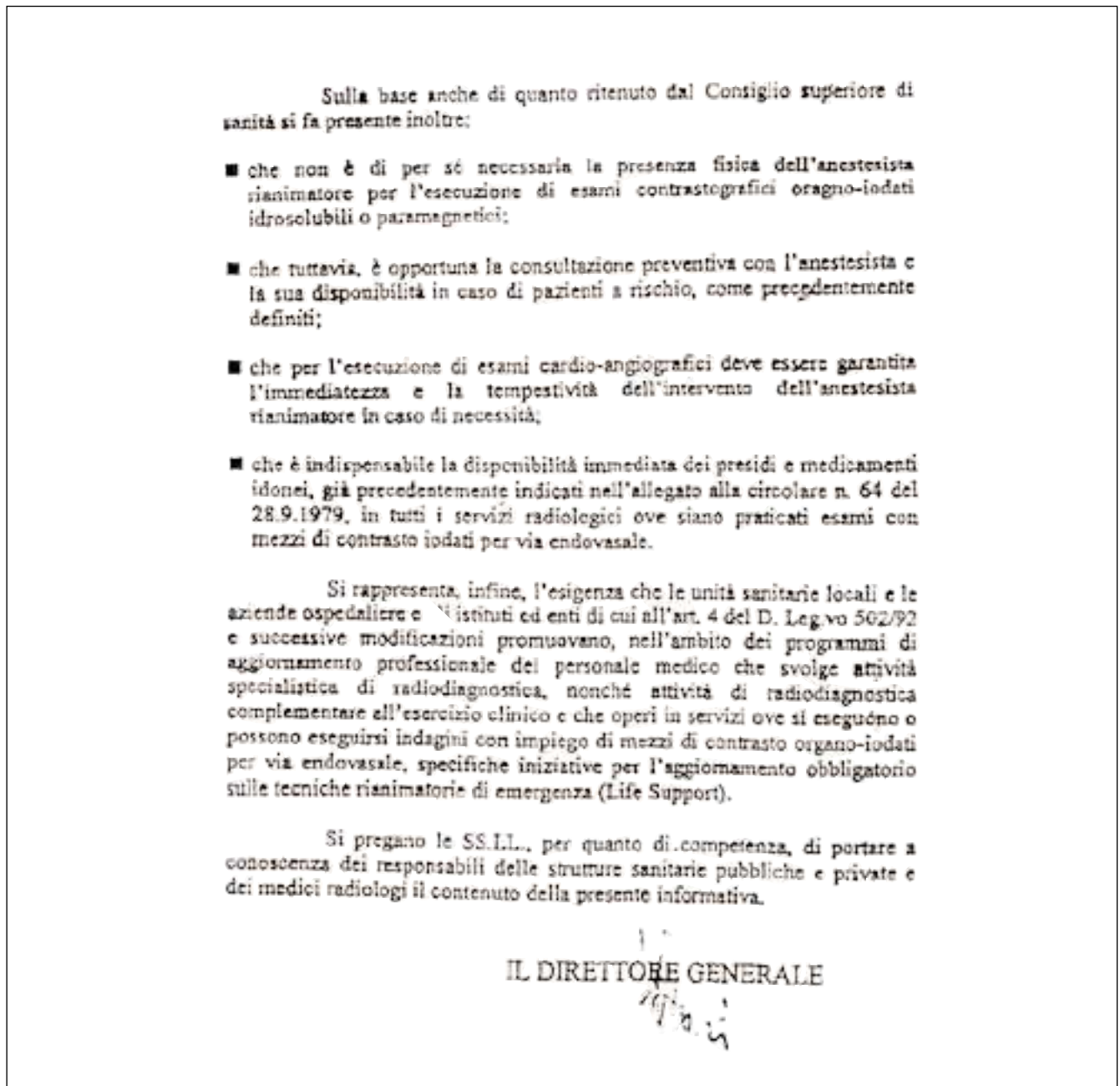


Fig. 8. — Circolare del Ministero della Sanità 1997.

In una condizione di ipertiroidismo latente la quantità di iodio somministrata può essere sufficiente a scatenare un ipertiroidismo clinicamente evidente. Gli effetti sono tuttavia transitori e reversibili.

Nei pazienti ipertiroidei, allo scopo di evitare una esacerbazione dei sintomi con la comparsa di una crisi tireotossica, è necessaria la somministrazione della abituale terapia prima dell'esame con MdC.

Non ci sono test per riconoscere il rischio di una crisi tireotossica.

L'incidenza delle crisi è tuttavia stimata intorno a 1:50000 in Germania.

— *Il MdC è un fattore di rischio per i pazienti affetti da gozzo multinodulare?*

La somministrazione di iodio aggiuntivo contenuto nel MdC può determinare una transitoria condizione di ipertiroidismo metabolico, per la produzione di ormoni da parte di gruppi di tireociti non più sottoposti al normale feedback.

N.B. È OBBLIGATORIA SOLTANTO LA COMPILAZIONE DEI SEGUENTI CAMPI: 2; 4; 7; 8; 12; 22;

1 INIZIALI DEL PAZIENTE	2 ETÀ	3 SESSO	4 DATA D'INSORGENZA DELLA REAZIONE	5 ORIGINE CLINICA	6 CODICE MINISTERO SANITÀ
7 DESCRIZIONE DELLE REAZIONI ED EVENTUALE DIAGNOSI					8 GRAVITÀ DELLA REAZIONE: MORTE <input type="checkbox"/> HA PROVOCATO O HA PROVOCCATO L'OSPEDALIZZAZIONE <input type="checkbox"/> HA PROVOCATO INVALIDITÀ GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO LA VITA DEL PAZIENTE <input type="checkbox"/>
					10 ESITO: RISOLTA <input type="checkbox"/> REGOLA CON SINTOMI PERSISTENTI <input type="checkbox"/> MORTE: DIRETTA ALLA REAZIONE AVVERSA <input type="checkbox"/> IL FARMACO POTREBBE AVER CONTRIBUITO <input type="checkbox"/> NON DIRETTA AL FARMACO <input type="checkbox"/> ACCONCIATO <input type="checkbox"/>
9 ESAMI STRUMENTALI ED DI LABORATORIO RILEVANTI					
11 SPECIFICARE SE LA REAZIONE È PREVISTA NEL FOGLIO ILLUSTRATIVO SÌ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> COMENZI DELLA RELAZIONE TRA FARMACO E REAZIONE					
INFORMAZIONI SUL FARMACO					
12 FARMACO (O SOSPETTO) (E CODICE SPECIALITÀ MEDICINALE (*) (A) (B) (C) <small>* NEL CASO DI PRODOTTI RELEGATI INDICARE IL NUMERO DEL LOTTO</small>					13 LA REAZIONE È MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE DEL FARMACO? SÌ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
14 DOSAGGIO (CONCORSIVO (A) (A) (B) (C)	15 IN VIA DI SOMMINISTRAZIONE (A) (B) (C)	16 DURATA DELLA TERAPIA (DA) (AL) (A) (B) (C)		17 RISPOSTA DEL FARMACO SÌ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> RICOMPARSA DEI SINTOMI SÌ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	
18 INDICAZIONI PER CUI IL FARMACO È STATO USATO					
19 FARMACO (O CONCOMITANTE (I)) E DATA (O) DI SOMMINISTRAZIONE					
20 CONDIZIONI CONCOMITANTI E PREESISTENTI					21 LA SCHEDA È STATA INVIATA ALLA: AZIENDA PROD. <input type="checkbox"/> IRI <input type="checkbox"/> ENI SANITARIA <input type="checkbox"/> MINISTERO DELLA SANITÀ <input type="checkbox"/>
INFORMAZIONI SUL SEGNALATORE					
22 FONTE: MEDICO DI BASE <input type="checkbox"/> OSPEDALIERO <input type="checkbox"/> MEDICO DI BASE <input type="checkbox"/> FARMACISTA <input type="checkbox"/> SPECIALISTA <input type="checkbox"/> ALTRO <input type="checkbox"/>			23 NOME ED INDIRIZZO DEL MEDICO O FARMACISTA - S. COORD. ISCRIZIONE (CODICE PROFESSIONALE - PROVINCIA)		
24 DATA DI COMPILAZIONE					25 FIRMA
26 CODICE U.S.L.					27 FIRMA RESPONSABILE
INFORMAZIONI SULLA DITTA FARMACELTICA					
NOME E INDIRIZZO			FONTE DELLA SEGNALAZIONE STUDIO CLINICO LETTERATURA PERSONALE SANITARIO		
NUMERO DI REGISTRO					
DATA IN CUI LA SEGNALAZIONE È PERVENUTA ALL'IMPRESA			TIPO DI RAPPORTO: INIZIALE SEGUITO DI ALTRO RAPPORTO		
DATA DI QUESTO RAPPORTO					

Fig. 9. — Modulo per la segnalazione delle reazioni avverse alla Autorità Sanitaria della Struttura.

Tale condizione si può verificare fino alla completa escrezione dello iodio somministrato con il MdC.

— *Qual è l'utilità dei test preliminari per valutare gli eventuali rischi legati all'esposizione ai MdC?*

Non esistono esami in grado di prevedere l'insorgenza di effetti secondari alla somministrazione di MdC. In passato era di uso comune la somministrazione di piccole dosi di MdC per via sottocutanea, intradermica o intravasale allo scopo di identificare eventuali reazioni di ipersensibilità.

Spesso i risultati erano dubbi: una risposta positiva al test di ipersensibilità poteva essere seguita da una tolleranza completamente asintomatica al MdC, mentre si potevano verificare reazioni anche gravi dopo un test negativo.

L'incertezza interpretativa dei test preliminari, unita all'evidenza che piccole dosi di MdC potevano innescare severe reazioni anafilattoidi indusse nel 1967 il Congresso dei Radiologi Europei a bloccare la somministrazione dei test preliminari.

Oggi è assunto che le reazioni antigene-anticorpo che si verificano dei test preliminari non sono coinvolte nelle reazioni di ipersensibilità ai MdC e che un rapido intervento terapeutico rimane sempre la procedura più importante nel caso in cui si verificano le suddette reazioni.

— *Qual è l'utilità dell'anestesia nel prevenire la comparsa delle reazioni da MdC?*

Le caratteristiche stesse dell'anestesia generale impediscono il manifestarsi delle reazioni da MdC moderate come nausea e vomito.

Per quanto riguarda le reazioni cutanee o l'ipotensione non si evidenziano significative differenze nella loro frequenza.

Inoltre le reazioni più severe, come lo shock anafilattico, sono state osservate anche in caso anestesia generale del paziente. Pertanto la sedazione non assicura una assoluta protezione contro le reazioni avverse da MdC e non vi sono giustificazioni al suo utilizzo a scopo precauzionale.

— *Che ruolo svolgono gli additivi nella formulazione dei MdC?*

I MdC non ionici non contengono citrato di sodio, ma una preparazione di EDTA chiamata calcium disodium edetato. Né questi additivi, né le molecole non ioniche stesse legano significativamente il calcio e ciò contribuisce indubbiamente a ridurre la loro cardiotoxicità.

Alcuni studi sugli animali hanno suggerito che l'assenza di ioni sodio nei MdC non ionici potrebbe determinare un aumento nell'incidenza della fibrillazione ventricolare. Nonostante studi successivi abbiano smentito questa ipotesi, è stata suggerita l'aggiunta di sodio sottoforma di sodio citrato.

Ciò allo scopo non solo di supplire alla mancanza di ioni sodio, per minimizzare l'incidenza della fibrillazione ventricolare, ma anche per ripristinare, mediante un efficace legame con il calcio, i potenti effetti anticoagulanti che erano propri dei MdC ionici.

— *I MdC possono essere diluiti o mescolati con altri farmaci?*

Le sostanze con cui preferenzialmente si possono diluire i MdC sono la soluzione fisiologica o eventualmente, tenendo conto della particolare osmolalità, l'acqua.

La compatibilità con altre sostanze deve essere giudicata in base al colore, alla limpidezza e al pH, quest'ultimo non dovrebbe mai discostare da un range definito (ad esempio nel caso dello Iopromide, Ultravist, questo range oscilla tra 6,5 e 8).

A causa del possibile rilascio di iodio, il mescolamento con altre sostanze può avere forti effetti riducenti.

Anche la creazione di soluzioni con metalli pesanti dovrebbe essere evitata; il mescolamento con altri farmaci dovrebbe avvenire solo dopo adeguati test di compatibilità e le soluzioni ottenute dovrebbero essere preparate immediatamente prima della somministrazione.

— *Esistono atti formali da eseguire in caso di reazione avversa?*

Le reazioni avverse osservate non vanno registrate solo nelle cartelle, o file, della Struttura, ma vanno segnalate all'Autorità Sanitaria responsabile della Struttura, in modulo predisposto dal Ministero della Salute. Il modulo (fig. 9) per la segnalazione delle reazioni avverse a farmaci e quindi anche a MdC, deve essere presente in ogni sede ove vengano eseguite queste somministrazioni. Inoltre il Ministero della Salute nel potenziamento della farmacovigilanza ha istituito una Rete Nazionale di Farmacovigilanza in ambiente web. I MdC, farmaci, inclusi nella classe VO della categoria terapeutica ATC (Guidelines for ATC, 2002), sono stati oggetto nell'anno 2001 del 2,4% di tutte le segnalazioni di reazioni avverse ai farmaci (Bollettino d'informazione sui farmaci, 2002), valore pari a quello delle reazioni a penicilline e cefalosporine. La segnalazione di reazione avversa, che va fatta alle Autorità locali sanitarie, in precedenza era obbligatoria per tutte le reazioni, anche lievi e transitorie; purtroppo su questo punto i radiologi non brillarono per correttezza. Molto recentemente l'obbligo di segnalazione è stato limitato alle reazioni avverse gravi o inattese (D.Lgs. 8 aprile 2003 n. 15 del Ministero della Salute) con modalità temporistica (entro 7 giorni). Va infine ricordato che non è necessaria una dimostrata responsabilità del MdC, ma è sufficiente che l'operatore abbia solo il sospetto della attribuzione al MdC della reazione.

Sintesi delle tappe di esecuzione di un esame con MdC

Il radiologo, o lo specialista che esegua attività radiodiagnostica complementare all'esercizio clinico, quando debbano ricorrere alla somministrazione di MdC per una procedura diagnostica o interventistica, devono tenere conto degli atti sequenziali nella realizzazione della procedura.

1) accettazione dell'indagine richiesta e valutazione della congruità;

2) valutazione clinico-anamnestica del paziente, dei fattori di rischio, anche dopo eventuale consulto (fig. 10) ed esecuzione della procedura;

FRONTE

UNIVERSITÀ/OSPEDALE DI

AZIENDA OSPEDALIERA

Data

MODULO RICHIESTA PER ESAMI RADIOLOGICI CON MEZZI DI CONTRASTO IODATI
(Nota Min. San. 17.09.97)

COGNOME E NOME _____

nato a _____ il _____

residente a _____ via _____ tel. _____

ESAME RICHIESTO _____

INDICAZIONI _____

Per procedere all'esame con mezzo di contrasto iodato ionico/non ionico, sono annotate le seguenti valutazioni clinico-anamnestiche:

- | | | |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| - comprovato rischio allergico a contrasti iodati o altre sostanze | SI' <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| - forme di grave insufficienza epatica o renale o cardiovascolare | SI' <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |
| - diabete, paraproteinemie | SI' <input type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/> |

Note: (alcool, droghe, farmaci biguanidi, interleukine, β -bloccanti) _____

Il medico richiedente _____

VALUTAZIONE ANAMNESTICA E ACCETTAZIONE ESAME _____

Il radiologo

CONSENSO INFORMATO

Informato dell'indicazione all'indagine e degli eventuali rischi, il paziente dichiara di acconsentire allo svolgimento dell'indagine _____

Il paziente _____

Fig. 10. — Modulo-richiesta per esami radiologici con MdC iodati.

RETRO

INVIO AD ACCERTAMENTI / CONSULTO CON ANESTESISTA

Il radiologo _____

ACCETTAZIONE ESAME

SI' NO

SOSTITUZIONE ESAME PROPOSTO CON ALTRO _____

Il radiologo _____

Fig. 10. — Modulo-richiesta per esami radiologici con MdC iodati.

3) in seguito a partecipazione ai corsi di aggiornamento obbligatorio previsti, capacità di attuare le manovre rianimatorie immediate tese a mantenere le funzioni vitali del paziente in caso di grave reazione avversa (BLS, Basic Life Support; Circolare del Ministero della Sanità, 1997; Fig. 8);

4) predisposizione dei mezzi di intervento: materiali, farmaci, servizi di rianimazione;

5) segnalazione delle reazioni avverse: tale atto professionale deve essere condiviso e rigorosamente attuato anche ai fini medico-legali.

Bibliografia

- Allaqaband S *et al.*: Prevention of contrast media associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 162: 329-336, 2002.
- Aspelin P *et al.*: Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 348: 491-499, 2003.
- Barret BJ *et al.*: A comparison of nonionic low-osmolality radiocontrast agents with ionic, high-osmolality during cardiac catheterisation. *Engl J Med* 326: 431-436, 1992.
- Barret BJ, Carlisle EJ: Meta-analysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 188: 171-178, 1993.
- Bartolucci F *et al.*: Reazioni tardive a un mezzo di contrasto radiologico (Iopamidolo-Bracco) Studio prospettico. *Radiol Med* 100: 273-278, 2000.
- Becker J: Evaluation of renal function. *Radiology* 179: 337-338, 1991.
- Berg KJ *et al.*: Nephrotoxicity related to RX contrast media. *Adv X ray contrast* 1: 10-18, 1993.
- Bettman MA *et al.*: Ionic versus nonionic contrast agents for intravenous use: are all the answers in? *Radiology* 175: 616-618, 1990.
- Bettman MA *et al.*: Intravascular contrast agents. *Acta Radiol* 400: 3-7, 1996.
- Bettmann MA *et al.*: Adverse events with radiographic contrast agents: results of the SCIVR contrast agent registry. *Radiology* 203: 611-620, 1997.
- Bollettino d'informazione sui farmaci Anno IX: 8-18, 2002.
- Briguori C *et al.*: Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *JACC* 40: 298-303, 2002.
- Christiansen C *et al.*: Delayed allergy-like reactions to X-ray contrast media: mechanistic considerations. *Eur Radiol* 10: 1965-1975, 2000.
- Christiansen C: Late-onset allergy-like reactions to X-ray contrast media. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2: 333-339, 2002.
- Cochran ST *et al.*: Trends in adverse events from iodinated contrast media. *Acad Radiol* 9 (Suppl 1): S65-S68, 2002.
- Cockcroft DW *et al.*: *Nephron*. 16: 31-41, 1976.
- Dawson P, Clauß W: *Contrast media in practice*. Springer-Verlag, Berlin, H., NY, 1994.
- Deray G *et al.*: Radiocontrast nephrotoxicity (a review). *Radiology* 30: 221-225, 1995.
- Dewachter P *et al.*: Severe reactions to iodinated contrast agents: is anaphylaxis responsible? *J Radiology* 82: 963, 2001.
- Durham JD *et al.*: A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int* 62: 2202-2207, 2002.
- D.Lgs. 8 aprile 2003 n. 95 in G.U. n. 101 del 3 maggio 2003.
- FareeDJ *et al.*: Thrombogenic potential of non-ionic contrast media? *Radiology* 174: 321-325, 1990.
- Feltrin GP *et al.*: Risk factors for serious adverse events in diagnostic cardiovascular procedures. *Eur Radiol* S261, 1997.
- Gerstmann BB: Epidemiologic critique of the report on adverse reactions to ionic and nonionic media by the Japanese Committee on the safety of contrast media. *Radiology* 178: 787, 1991.
- Gierada DS *et al.*: Gadolinium as a contrast agent: assessment in a porcine model. *Radiology* 210: 829-834, 1999.
- Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 5th ed. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Oslo; 2002.
- Katayama H *et al.*: Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. *Radiology* 175: 621-628, 1990.
- Katholi RE *et al.*: Nephrotoxicity from contrast media: attenuation with theophylline. *Radiology* 195: 17-22, 1995.

- Koch JA *et al.*: Prostaglandin E1: a new agent for the prevention of renal dysfunction in high risk patients caused by radiocontrast media? *Nephrol Dial Transplant* 15: 43-49, 2000.
- Kou-Gi S *et al.*: Acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with abnormal renal function undergoing a coronary procedure. *JACC* 40: 1383-1388, 2002.
- Laroche D *et al.*: Anaphylactoid and anaphylactic reactions to iodinated contrast material. *Allergy* 54, Suppl 58: 13-16, 1999.
- Laroche D *et al.*: Mechanisms of severe immediate reactions to iodinated contrast media. *Radiology* 209: 183-190, 1998.
- Lasser EC *et al.*: Pretreatment with corticosteroids to prevent adverse reactions to nonionic contrast media. *AJR* 162: 523-526, 1994.
- Levin DC *et al.*: Coronary arteriography. In: Braunwald E (ed): *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*, 1st ed, pp. 238-239. Philadelphia: WB Saunders, 1992.
- Love L *et al.*: The persistent computed tomography nephrogran: its significance in contrast associated nephrotoxicity. *Br J Radiol* 67: 951-957, 1994.
- Mare K *et al.*: Contrast media induced pulmonary edema. Comparison of ionic and non-ionic agents in animal model. *Invest Radiol* 19: 566-569, 1984.
- Maqrshall GD *et al.*: Comparison of three pre-treatment protocols to prevent anaphylactoid reactions to radiocontrast media. *Ann Allergy* 67: 70-74, 1991.
- Mikkonen R: Acute and late adverse reactions to low-osmolal contrast media. *Acta Radiol* 36: 72-76, 1995.
- Mita H *et al.*: Detection of IgE antibody to radiocontrast medium. *Allergy* 53: 1133-1140, 1998.
- Morcos SK: Contrast media induced nephrotoxicity. *Br J Radiol* 71: 357-365, 1998.
- Morcos SK *et al.*: Adverse reactions to iodinated contrast media. *Eur Radiol* 11: 1267-1275: 2001.
- Morcos SK *et al.*: Prevention of generalized reactions to contrast media: a consensus report and guidelines. *Eur Radiol* 11: 1720-1728, 2001.
- Mueller C *et al.*: Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 11: 162: 329-336, 2002.
- Munehika H *et al.*: A prospective survey of delayed adverse reactions to iohexol in urography and computed tomography. *Eur Radiol* 13: 185-194, 2003.
- Munehika H *et al.*: Delayed adverse reactions to nonionic contrast medium (iohexol) in IV use. *Acad Radiol* 9 (Suppl 1): S69-71, 2002.
- Palmer FJ: The RACR survey of intravenous contrast media reactions final report. *Australas Radiol* 32: 426-428, 1988.
- Parvez Z *et al.*: Antiplatelet action of intravascular contrast media implications in diagnostic procedures. *Invest Radiol* 19: 208-211, 1984.
- Pislaru S *et al.*: *In vivo* effects of contrast media in coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 32: 1102, 1998.
- Schmitz SA *et al.*: Evaluation of gadobutrol in a rabbit model as a new lanthanide contrast agent for computer tomography. *Invest Radiol* 11: 644-649, 1995.
- Solomon R *et al.*: Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int* 53: 230-242, 1998.
- Speck U: *Contrast Media. Overview, Use and Pharmaceutical Aspects*. Springer-Verlag, Berlin, H., NY (1999).
- Spitzer SG *et al.*: Influence of two non-ionic radiographic contrast media with different osmolalities on coagulation in invasive cardiology. *Acta Radiol* 43: 617-622, 2002.
- Stacul F, Cova M: Nefrotossicità da mezzi di contrasto. Quali problemi nella pratica clinica? *Radiol Med* 105: 36-41, 2003.
- Stone GW *et al.*: Design and rationale of Contrast-a prospective, randomized, placebo-controlled trial of fenoldopam mesylate for the prevention of radiocontrast nephropathy. *Rev Cardiovasc Med* 2S: 31-36, 2001.
- Tepel M *et al.*: Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 343: 180-184, 2000.
- Thomsen HS *et al.*: Contrast media and metformin: guidelines to diminish the risk of lactic acidosis in non-insulin-dependent diabetics after administration of contrast media. *Eur Radiol* 9: 738-740, 1999.
- Thomsen HS *et al.*: Gadolinium-containing contrast media for radiographic examinations: a position paper. *Eur Radiol* 12: 2600-2605, 2002.
- Westhoff-Bleck M *et al.*: The adverse effects of angiographic radiocontrast media. *Drug Safety* 6: 28-36, 1991.