

Samo za zdravstvene radnike
Ovaj članak je sponzorisan od strane Bayer d.o.o.

Dr Zvezdan Skopljak
Bayer Radiology Alpe Adria
Regional Brand Manager

Akutne hipersenzitivne reakcije na jodna kontrastna sredstva – Identifikacija pacijenata pod rizikom i preventivne mjere

Sigurnosni profil niskoosmolarnih kontrastnih sredstava je dobro poznat.

Od širokog spektra opisanih neželjenih dejstava kontrastnih sredstava, u rangu od opštih do organ-specifičnih, izdvajaju se, po svojoj učestalosti, akutne neželjene reakcije.

Akutne neželjene reakcije po svojoj prirodi mogu biti hemotoksične, tj. izazvane toksičnim dejstvom kontrastnog sredstva ili hipersenzitivne reakcije (HSR) uzrokovane preosjetljivošću na jodno kontrastno sredstvo.¹

I dok se hemotoksične reakcije mogu preduprijeti pažljivim doziranjem kontrastnog sredstva, pa su relativno rijetke, HSR, u rasponu od blagih do teških, ostaju veliki izazov za zdravstvene ustanove kao najčešće neželjene reakcije na jodna kontrastna sredstva.^{2, 3, 4}

Pregled klasifikacije akutnih neželjenih reakcija po uzroku i stepenu težine u tabeli 1.

	Hipersenzitivne/ alergoidne reakcije	Stepen (Ring/Messmer klasifikacija)	Hemotoksične reakcije
Blage	Blaga urtikarija Blagi svrbež Crvenilo	Stepen 1 Stepen 1 Stepen 1	Mučnina/blaže povraćanje Osjećaj vrućine/drhtavica Anksioznost Vazovagalna reakcija koja se spontano povlači
Umjerene	Naznačena urtikarija Blagi bronhospazam Edem lica / larinksa	Stepen 1 Stepen 2 Stepen 2	Vazovagalna reakcija
Teške	Hipotenzivni šok Respiratorni zastoј Srčani zastoј	Stepen 3 Stepen 4 Stepen 4	Aritmija konvulzije

Tabela 1. Prilagođeno iz Thomsen et al (ed), *ESUR Guidelines on Contrast Agents*, European Society of Urogenital Radiology, Feb 2018

Razvoj i povećana dostupnost CT dijagnostike i ostalih modaliteta u kojima se koriste jodna kontrastna sredstva, očekivano su doveli do porasta broja pregleda. U desetogodišnjem periodu praćenja (od 2007 do 2017), broj CT pretraga u zemljama obuhvaćenim OECD analizom (Organizacija za ekonomsku saradnju i razvoj), je u prosjeku porastao za 56% (od 94.7 do 147.8 na 1,000 stanovnika)⁴

Porast upotrebe jodnih kontrastnih sredstava je u skladu sa rastom broja pretraga⁵

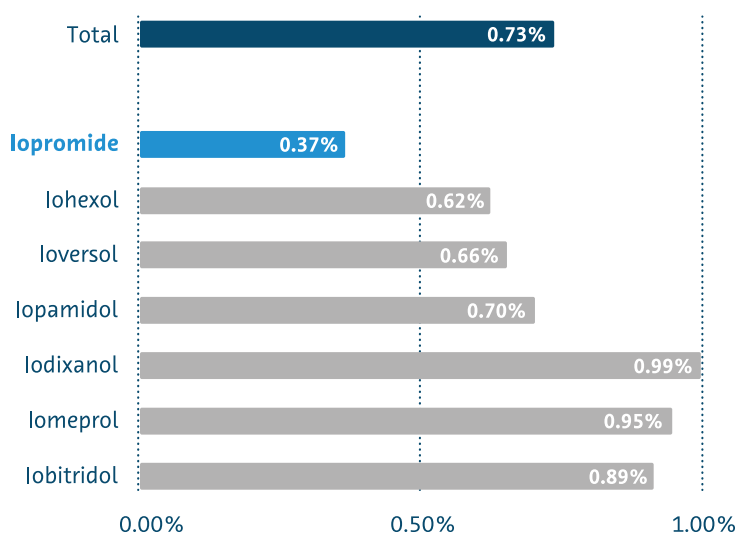
Posljedično, došlo je do porasta incidence hipersenzitivnih reakcija (HSR) na jodna kontrastna sredstva^{5,6}

Učestalost HSR nakon upotrebe jodnih kontrastnih sredstava je relativno niska. Skupna incidenca se kreće oko 0,6% i slični rezultati su prikazani u većini retrospektivnih studija³

Npr. u studiji Endrikat i sar. iz 2020-e godine, u kojoj je obuhvaćen 133 331 pacijent, ukupna stopa HSR nakon upotrebe jopromida je bila svega 0,62%.²

Znatno veća učestalost je primjećena nakon intravenske aplikacije kontrastnog sredstva (0,7%) nego nakon intraarterijske aplikacije (0,2%).

Ova naizgled iznenađujuća diskrepanca se pripisuje kasnijem dolasku razrijeđenog kontrastnog sredstva u pluća, gdje se nalazi najveći broj bazofila i mastocita odgovornih za otpuštanje histamina i drugih aktivnih materija koje su odgovorne za manifestacije HSR.



Korejska publikacija iz 2019, (Korean nationwide registry study), sponsorisana od strane vlade (Ministry of Food and Drug Safety) je provedena na 196 081 pacijenata, a ispitivano je 7 kontrastnih sredstava na bazi joda. Ispitivani su: prevalencija, faktori rizika i preventivne mjere za HSR. Rezultati su potvrdili nisku stopu HSR (ispod 1%), pri čemu je najnižu stopu HSR pokazao jopromid (v. grafikon 1)⁵

Grafikon 1. Prilagođeno prema: Cha MJ, Kang DY et al. Hypersensitivity Reactions to Iodinated Contrast Media: A Multicenter Study of 196 081 Patients. Radiology. 2019. Oct;293(1):117-124

Ipak, treba imati na umu da retrospektivne studije obično pokazuju nižu učestalost u odnosu na prospektivna istraživanja zbog nekompletnog izvještavanja o HSR.¹

Takođe, nepostojanje uporednih prospektivnih studija na velikom broju pacijenata i posljedični nizak nivo vrijednosti postojećih dokaza o potencijalnim prednostima pojedinih klasa ili pojedinačnih kontrastnih sredstava (npr veličina i kompleksnost molekule) leže u osnovi činjenice da stručni vodiči ne prave razliku između pojedinih nejonskih kontrastnih sredstava na bazi joda u smislu potencijala za izazivanje HSR.³

Kako prepoznati pacijenta pod rizikom za HSR?

Iako su simptomi, u najvećem broju slučajeva, blagi i prolazni, važno je identifikovati pacijente pod rizikom od razvoja HSR da bi se na vrijeme preduzele preventivne mjere, jer reakcija koja na početku izgleda blaga, može vrlo brzo postati teška.^{1,8}

Prema ESUR Guidelines on Contrast Agents i drugim publikacijama na ovu temu, faktori rizika za ponovljene HSRs od strane pacijenta su:^{1,3}

- Prethodne umjerene ili teške HSR na kontrastna sredstva – najvažniji faktor rizika koji 5-struko povećava vjerovatnoću pojave HSR ukoliko se aplicira kontrastno sredstvo iz iste klase u odnosu na sredstvo koje je ranije izazvalo reakciju
- HSR na kontrastna sredstva u porodičnoj anamnezi

- i/ili prisustvo alergijskih oboljenja (astma i atopija koje zahtijevaju medicinski tretman)

U većini ustanova pacijenti pri dolasku na pretragu popunjavaju formular u kome se osiguravaju i informacije u vezi gore navedenih anamnestičkih podataka.

Izbor kontrastnog sredstva ima ograničen uticaj na stopu pojave HSR; upotreba visoko-osmolarnih jonskih kontrastnih sredstava je povezana sa višom stopom HSR, ali stručni vodiči ne prave razliku između pojedinih nejonskih kontrastnih sredstava u smislu učestalosti akutnih HSR tj nema razlike između pojedinih nisko-osmolarnih kontrastnih sredstava, kao niti između nisko-osmolarnih i izo-osmolarnih kontrastnih sredstava.^{1,3}

Preventivne mjere kod pacijenata pod rizikom za razvoj HSR

Da bi se smanjio rizik od pojave HSR ESUR vodič predlaže sljedeće¹:

Za sve pacijente:

- upotreba nejonskih jodnih kontrastnih sredstava

Za pacijente pod povećanim rizikom:

- Korištenje alternativnog dijagnostičkog modaliteta u kome se ne koriste jodna kontrastna sredstva
- U slučaju poznate prethodne reakcije, predlaže se promjena agensa koji je izazavao HSR, u konsultaciji sa alergologom.

Premedikacija, uglavnom sa kortikosteroidnim i antihistaminskim lijekovima, se koristi u praksi ali dokazi o uspješnosti su kontradiktorni tako da postoje razlike između pojedinih vodiča u smislu korištenja premedikacije kao standardne preventivne mjere.^{1,3}

I dok ESUR vodič decidno navodi da su dokazi u korist premedikacije nedovoljno dobri da bi se premedikacija preporučila, ACR priručnik za kontrastna sredstva se upušta u dublju analizu i u korist upotrebe premedikacije navodi sljedeće argumente:

- Kortikosteroidna premedikacija pacijenata pod prosječnim rizikom prije aplikacije nisko-osmolarnih jodnih kontrastnih sredstava dokazano smanjuje učestalost blažih HSR
- Dodatna oralna ili parenteralna administracija neselektivnih antihistaminskih lijekova (npr. diphenhydramine) 1 sat prije aplikacije kontrastnog sredstva može smanjiti učestalost urtikarije, angioedema i respiratornih simptoma

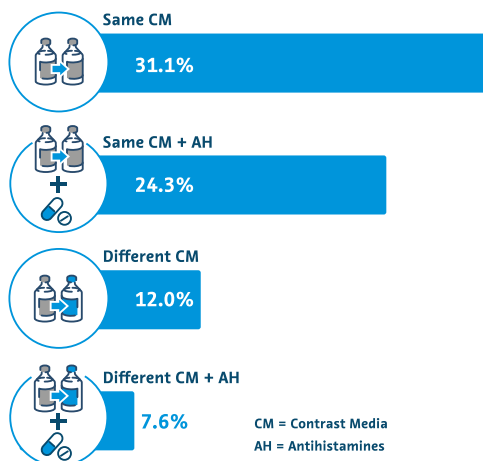
Sa druge strane, isti izvor navodi da nema dovoljno dokaza u prilog potencijala premedikacije u sprečavanju pojave teških HSR iako većina eksperata vjeruje da taj potencijal postoji, ali da je potrebno aplicirati premedikaciju velikom broju pacijenata.³

Statistička procjena govori da je potrebno aplicirati premedikaciju za 69 pacijenata da bi se spriječila jedna reakcija bilo koje težine a za čak 569 pacijenata za sprečavanje jedne teške reakcije.^{3,7}

U jednoj drugoj analizi se navodi da je potrebno administrirati premedikaciju za 50 000 pacijenata da bi se izbjegao jedan letalni ishod akutne HSR na kontrastna sredstva.^{3,8}

Jedna od najsvježijih i veoma ilustrativnih publikacija na ovu temu je studija objavljena 2018 u kojoj su Park i sar. ispitivali uticaj preventivnih mjera kod ponovljenih HSR sa blažom kliničkom slikom.

U studiji je potvrđeno da je promjena agensa koji je izazavao HSR preventivna mjera sa najvećim uticajem na smanjenje incidence ponovljene HSR, ali i da suplementna premedikacija sa antihistaminskim lijekovima dodatno smanjuje incidencu HSR.⁶



Istraživanje je pokazalo da ponovljena aplikacija agensa koji je izazvao prvobitnu reakciju izaziva ponovljenu reakciju u oko 1/3 pacijenata (31,1%) a da uključnje antihistaminske premedikacije smanjuje incidencu na svega 24,3%. Najvažnija preventivna mjera je promjena kontrastnog sredstva, pri čemu dodatak antihistaminske profilakse kumulativno smanjuje incidencu na svega 7,6%⁶

Grafikon 2. Preuzeto iz Park SJ, Kang DY, Sohn KH, Yoon SH, Lee W, Choi YH, Cho SH, Kang HR. Immediate Mild Reactions to CT with Iodinated Contrast Media: Strategy of Contrast Media Readministration without Corticosteroids. Radiology. 2018 Sep;288(3):710-716

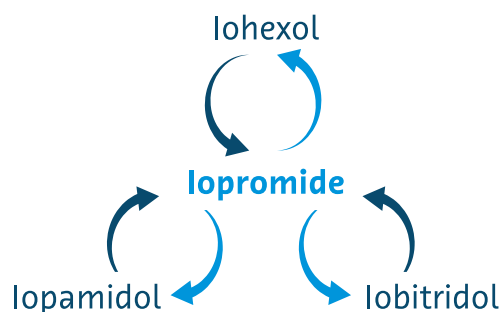
U istoj publikaciji autori su uradili evaluaciju uspješnosti različitih zamjenskih kombinacija jodnih kontrastnih sredstava.

Utvdili su da optimalni izbor zamjenskog kontrastnog sredstva zavisi od agensa koji je izazvao prvobitnu reakciju.

U zavisnosti od agensa koji je izazvao prvobitnu reakciju, identifikovano je 5 povoljnih zamjenskih kombinacija.

Combination of Contrast Media	Recurrence	Odds ratio*	95% Confidence Interval	P Value	Odds Ratio*	95% Confidence Interval	P Value
Iohexol / Iopamidol	24/110 (21.8)	0.470	0.247, 0.892	.021	1.863	0.995, 3.487	.052
Iopamidol / Iopromide	11/58 (19.0)	0.366	0.163, 0.820	.015	1.466	0.654, 3.289	.353
Iohexol / Iopromide	37/268 (13.8)	0.402	0.227, 0.712	.002	1.353	0.788, 2.321	.273
Iobitridol / Iohexol	32/261 (12.3)	0.245	0.127, 0.474	<.0001	0.887	0.468, 1.680	.713
Iobitridol / Iopromide	18/169 (10.7)	0.296	0.129, 0.682	.004	1.048	0.462, 2.374	.911

Tabela 2. Prilagođeno iz Park SJ, Kang DY, Sohn KH, Yoon SH, Lee W, Choi YH, Cho SH, Kang HR. Immediate Mild Reactions to CT with Iodinated Contrast Media: Strategy of Contrast Media Readministration without Corticosteroids. Radiology. 2018 Sep;288(3):710-716



Iopromid se predlaže kao povoljno zamjensko kontrastno sredstvo u 3 od ovih 5 kombinacija koje pokazuju smanjenje rizika od pojave ponovne HSR⁶

Grafikon 3. Prilagođeno prema: Park SJ, Kang DY, Sohn KH, Yoon SH, Lee W, Choi YH, Cho SH, Kang HR. Immediate Mild Reactions to CT with Iodinated Contrast Media: Strategy of Contrast Media Readministration without Corticosteroids. Radiology. 2018 Sep;288(3):710-716

Dakle, većina izvora se slaže da je zamjena kontrastnog sredstva najefikasnija mjera prevencije, ukoliko je upotreba alternativnog modaliteta neadekvatna ili nedostupna.^{1,3}

Dokazi o koristi premedikacije su kontradiktorni ali ACR vodič predlaže premedikaciju u najmanje 2 scenarija:³

1. Oralna kortikosteroidna premedikacija (npr metil-prednizolon) 12-13 sati prije aplikacije kontrastnog sredstva može se primijeniti kod:
 - a. Pacijenata koji su određeni za pregled i koji su ranije imali reakcije na jodna kontrastna sredstva
 - b. Hitnih pacijenata kod kojih odlaganje pregleda zbog oralne profilakse neće imati negativan efekat na ishod liječenja
2. Ubrzana intravenska kortikosteroidna premedikacija najmanje 4-5 sati prije pretrage može se primijeniti kod:
 - a. Pacijenata koji su određeni za pregled i koji su ranije imali reakcije na jodna kontrastna sredstva a nisu primili oralnu premedikaciju
 - b. Hitnih pacijenata kod kojih odlaganje pregleda zbog oralne profilakse može imati negativan efekat na ishod liječenja

Ipak, relativna nepredvidljivost pojave HSR kao i nedovoljno ispitana efikasnost preventivnih mjera, nalaže da radiološko odjeljenje ili klinika uvijek bude spremni za pojavu akutnih reakcija. Minimalna spremnost podrazumijeva:¹

- Prisustvo kompletnog seta opreme i lijekova za reanimaciju
- Edukaciju tima za liječenje HSR i podršku životu
- Jasno vidljiv kontakt telefon tima za reanimaciju
- Zadržavanje pacijenta na odjeljenju od minimalno 30 minuta

Reference:

1. Thomsen et al (ed), ESUR Guidelines on Contrast Agents, European Society of Urogenital Radiology, Feb 2018
2. Endrikat J et al. Risk of Hypersensitivity Reactions to Iopromide After Intra-Arterial Versus Intravenous Administration: A Nested Case-Control Analysis of 133,331 Patients. Invest Radiol. 2020 Jan;55(1):38-44. doi: 10.1097/RLI.0000000000000611.
3. ACR Committee on Drugs and Contrast Media -ACR Manual on Contrast Media. 2018; Version 10.3. Available at: https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf.
4. OECD (2019), "CT exams, 2007 and 2017 (or nearest year)", in Health care activities, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/da83b311-en>.
5. Cha MJ, Kang DY et al. Hypersensitivity Reactions to Iodinated Contrast Media: A Multicenter Study of 196 081 Patients. Radiology. 2019. Oct;293(1):117-124. doi:10.1148/radiol.2019190485.
6. Park SJ, Kang DY, Sohn KH, Yoon SH, Lee W, Choi YH, Cho SH, Kang HR. Immediate Mild Reactions to CT with Iodinated Contrast Media: Strategy of Contrast Media Readministration without Corticosteroids. Radiology. 2018 Sep;288(3):710-716. doi: 10.1148/radiol.2018172524. Epub 2018 May 22. PubMed PMID: 29786483.
7. Mervak BM, Davenport MS, Ellis JH, Cohan RH. Rates of Breakthrough Reactions in Inpatients at High Risk Receiving Premedication Before Contrast-Enhanced CT. AJR Am J Roentgenol 2015; 205 (1):77-84, PMID: 26102383.

8. Davenport MS, Mervak BM, Ellis JH, Dillman JR, Dunnick NR, Cohan RH. Indirect Cost and Harm Attributable to Oral 13-Hour Inpatient Corticosteroid Prophylaxis before Contrast-enhanced CT. *Radiology* 2016; 279 (2):492-501, PMID: 26536404.

Sažetak karakteristika lijeka za Ultravist je javno dostupan na Internet prezentaciji Agencije za lijekove BiH, odnosno dostupni su na sljedećem linku: [ALIMBIH - Spisak lijekova \(almbih.gov.ba\)](http://almbih.gov.ba)

PP-ULT-BA-0139-1
15.06.2023.