

# Ishodi testiranja neposredne i odgođene preosjetljivosti na jodne kontraste

---

**Pastović, Magdalena**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:608820>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-26**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Magdalena Pastović**

**ISHODI TESTIRANJA NEPOSREDNE I  
ODGOĐENE PREOSJETLJIVOSTI NA  
JODNE KONTRASTE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Magdalena Pastović**

**ISHODI TESTIRANJA NEPOSREDNE I  
ODGOĐENE PREOSJETLJIVOSTI NA  
JODNE KONTRASTE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**

Rad je ostvaren u Kliničkom bolničkom centru Osijek na Dijagnostičko-terapijskom odjelu za kliničku farmakologiju Klinike za unutarnje bolesti te pri Katedri za internu medicinu i povijest medicine Medicinskog fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

Mentor: doc. dr. sc. Suzana Mimica, dr. med

Rad ima 36 listova i 20 tablica.

## ZAHVALA

*Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Suzani Mimica, koja je svojim znanjem, stručnošću i strpljenjem značajno pridonijela izradi ovog diplomskog rada.*

*Hvala mojim roditeljima, Anici i Mirku, te bratu Davoru, na ljubavi, podršci i razumijevanju pruženim tijekom mojeg školovanja.*

*Također, zahvaljujem svim kolegama i prijateljima koji su mi na bilo koji način pomogli u školovanju i taj period života učinili lakšim i ljepšim.*

## Sadržaj

|  |    |
|--|----|
| 1. UVOD .....  | 1  |
| 1.1. Jodna kontrastna sredstva .....   | 1  |
| 1.1.1. Kemijska svojstva jodnih kontrastnih sredstava.....                   | 1  |
| 1.1.2. Doziranje i farmakokinetika jodnih kontrastnih sredstava.....         | 2  |
| 1.2. Neželjene reakcije na jodna kontrastna sredstva .....                   | 2  |
| 1.2.1. Procjena težine reakcija preosjetljivosti.....                        | 3  |
| 1.2.2. Terapija reakcija preosjetljivosti .....                              | 4  |
| 1.3. Dijagnosticiranje preosjetljivosti na jodna kontrastna sredstva .....   | 4  |
| 1.3.1. Kožni testovi .....   | 4  |
| 1.3.2. <i>In vitro</i> testovi iz krvi .....                                 | 6  |
| 1.4. Prevencija reakcija preosjetljivosti na jodna kontrastna sredstva ..... | 6  |
| 2. CILJEVI RADA .....  | 8  |
| 3. ISPITANICI I METODE .....   | 9  |
| 3.1. Ustroj studije.....   | 9  |
| 3.2. Ispitanici .....  | 9  |
| 3.3. Metode.....   | 9  |
| 3.4. Statističke metode .....  | 9  |
| 4. REZULTATI.....  | 10 |
| 5. RASPRAVA.....   | 21 |
| 5.1. Demografski podaci .....  | 21 |
| 5.2. Komorbiditeti i čimbenici rizika .....                                  | 22 |
| 5.3. Prethodna reakcija i vremenski razmak od reakcije do testiranja .....   | 23 |
| 5.4. Kožni testovi.....  | 24 |
| 5.5. Premedikacija.....  | 25 |
| 5.6. Ograničenja i doprinos studije .....                                    | 26 |
| 6. ZAKLJUČAK.....  | 28 |
| 7. SAŽETAK.....  | 29 |
| 8. SUMMARY .....   | 30 |
| 9. LITERATURA .....  | 31 |
| 10. ŽIVOTOPIS .....  | 36 |

## POPIS KRATICA

|       |  |
|-------|--|
| AGEP  | akutna generalizirana egzantematska pustuloza                      |
| BAT   | engl. <i>basophil activation test</i>                              |
| DPT   | engl. <i>drug provocation test</i>                                 |
| DRESS | engl. <i>drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i> |
| HLA   | engl. <i>human leukocyte antigen</i>                               |
| IDT   | intradermalni test   |
| IgE   | imunoglobulin E  |
| IL-2  | interleukin 2  |



## 1. UVOD

### 1.1. Jodna kontrastna sredstva

Jodna kontrastna sredstva su tvari koje se koriste u radiološkoj dijagnostici radi prikazivanja anatomskih struktura koje nisu vidljive metodama nekontrastne radiološke dijagnostike. Ta sposobnost posljedica je drugačije apsorpcije rendgenskih zraka u odnosu na tjelesna tkiva. Najčešći način njihove primjene je intravenski, a mogu se primijeniti i intraarterijski, intratekalno, inatraabdominalno i intraartikularno. Postupci u kojima se jodna kontrastna sredstva koriste su kompjuterizirana tomografija, angiografija, intravenska urografija, cistouretrografija i histerosalpingografija.

Svake se godine uradi oko 600 milijuna radioloških postupaka, od kojih otprilike 75 milijuna zahtjeva primjenu jodnih kontrastnih sredstava (1). Primjena ovih sredstava u određenih ljudi dovodi do neželjenih reakcija, čija incidencija je u rasponu od 1 do 12% (2, 3).

#### 1.1.1. Kemijska svojstva jodnih kontrastnih sredstava

Jodna kontrastna sredstva su derivati benzena koji sadrže atome joda na pozicijama 2, 4, i 6. To su inertne tvari, topljive u vodi i slabog kapaciteta vezanja za proteine plazme. Dijele se obzirom na osmolalnost (visokoosmolalna, niskoosmolalna i izoosmolalna), ioniziranost (ionska, neionska) i broj benzenskih prstenova (monomerna, dimerna), a svi se mogu podijeliti u četiri glavne skupine: ionske i neionske monomere te ionske i neionske dimere. Ionski monomeri imaju osmolalnost 5 – 8 puta veću od krvi, a neionski monomeri i ionski dimeri 2 puta veću. Najmanju osmolalnost, otprilike jednaku kao i krv, imaju neionski dimeri (4). Međutim, smanjenjem osmolalnosti povećava se viskoznost. Najveći rizik od neželjenih reakcija opažen je uz visokoosmolalna kontrastna sredstva, te je rizik smanjen razvojem niskoosmolalnih sredstava. Unatoč tome, visoka cijena i viskoznost ograničavaju široku i univerzalnu primjenu niskoosmolalnih sredstava. Većina danas korištenih jodnih kontrastnih sredstava su neionski monomeri (5, 4). U skupinu ionskih monomera pripadaju iotalamat (Conray), metrizoat (Isopaque) i diatrizoat (Urograffin), dok u skupinu ionskih dimera spada ioksaglat (Hexabrix). S druge strane, u neionizirana monomerna jodna kontrastna sredstva ubrajaju se ioversol (Optiray 350), iopromid (Ultravist 370), ioheksol (Omnipaque 300), iomeprol (Iomeron 400), iobitridol (Xenetix) i iopamidol (Iopamiro). Iodiksanol (Visipaque 320) i iotrolan (Isovist) pripadaju skupini neionskih dimera (6).

### 1.1.2. Doziranje i farmakokinetika jodnih kontrastnih sredstava

Najčešći put primjene jodnih kontrastnih sredstava je intravaskularni. Prije samog radiološkog postupka, volumen od 100 - 200 mL kontrastnog sredstva visoke koncentracije (oko 600 mg/mL), se ubrizga u arteriju ili venu u razdoblju do jedne minute.

Maksimalna serumaska koncentracija postiže se 1 – 5 minuta nakon primjene. Volumen distribucije odgovara volumenu izvanstanične tekućine, koji iznosi 13 – 15 litara. Jodna kontrastna sredstva se ne metaboliziraju te se, kod osoba s urednom bubrežnom funkcijom, iz tijela eliminiraju nepromijenjena putem bubrega tijekom 24 sata (7).

### 1.2. Neželjene reakcije na jodna kontrastna sredstva

Reakcije na jodna kontrastna sredstva mogu biti fiziološke, alergijske i pseudoalergijske. Fiziološke ili kemotoksične reakcije su povezane su s dozom te fizikalnim i kemijskim karakteristikama sredstva, a očituju se kao osjećaj vrućine, metalni okus, mučnina, povraćanje, vazovagalne reakcije i neuropatija (5). Alergijske reakcije ili reakcije preosjetljivosti posljedica su imunosno posredovanih zbivanja, a dijele se na neposredne i odgođene reakcije. U pravilu, reakcije preosjetljivosti se ne događaju pri prvom izlaganju antigenu, nego pri jednoj od naknadnih ekspozicija, odnosno nakon što dođe do senzitivacije imunološkog sustava na određeni antigen. Unatoč tome, reakcije na jodna kontrastna sredstva događaju se i u ljudi koji im prethodno nisu bili izloženi, što upućuje na velik broj reakcija koje nisu imunosno posredovane, već je riječ o pseudoalergijskim reakcijama, ili na senzitivaciju nekim drugim putem, izvan okvira radioloških postupaka.

Neposredne reakcije su reakcije preosjetljivosti tipa I i dogode se unutar jednog sata od primjene kontrastnog sredstva, a posljedica su IgE posredovane degranulacije mastocita i bazofila. Moguća su blaga očitovanja poput kožnog osipa, urtikarije, svrbeža, mučnine i povraćanja; potom umjerena kao što su angioedem, bronhospazam i dispneja, tahikardija i bradikardija, te ozbiljna poput respiratornog i srčanog zatajenja i razvoja šoka, odnosno razvoja anafilaktičkog šoka. Blage do umjerene alergijske reakcije češće se javljaju pri upotrebi ionskih kontrastnih sredstava, dok se ozbiljne reakcije podjednako javljaju pri primjeni ionskih i neionskih kontrastnih sredstava (8). Čimbenici rizika za neposredne reakcije preosjetljivosti su prethodne reakcije na jodna kontrastna sredstva, astma, alergije na hranu i lijekove, atopija, kardiovaskularni poremećaji, bolesti bubrega te terapija blokatorima  $\beta$  – adrenergičkih receptora, koji mogu povećati otpuštanje medijatora alergijskih reakcija iz mastocita (9, 10).

Odgođene reakcije su one koje se dogode u razdoblju od jednog sata od primjene kontrastnog sredstva do jednog tjedna. To su reakcije preosjetljivosti tipa IV koje nastaju kao posljedica senzitivacije i aktivacije limfocita T i makrofaga. U većini slučajeva radi se o blagim do umjerenim reakcijama koje ne zahtijevaju terapiju ili se povuku na primjenu antihistaminika i/ili kortikosteroida. Najčešće očitovanje odgođene reakcije je makulopapulozni osip, no mogući su i eritem, urtikarija, angioedem, pruritus, fiksni medikamentozni egzantem, akutna generalizirana egzantematska pustuloza (AGEP). Reakcije poput DRESS sindroma (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* = reakcija na lijek s eozinofilijom i sustavnim simptomima), toksične epidermalne nekrolize i Stevens – Johnson sindroma su rijetke. Čimbenici rizika za odgođene reakcije preosjetljivosti su prethodne reakcije na jodna kontrastna sredstva te terapija rekombinantnim interleukinom-2 (IL-2), koji se koristi u liječenju malignog melanoma i metastatskog karcinoma bubrega (9).

Također, čimbenikom rizika za neposredne i odgođene reakcije preosjetljivosti smatraju se i pojedini HLA tipovi kompleksa tkivne podudarnosti (11, 12).

Križna reaktivnost podrazumijeva reakciju preosjetljivosti na nekoliko jodnih kontrastnih sredstava. Ako je osoba alergična na jedno kontrastno sredstvo, postoji mogućnost da će pri ekspoziciji nekom drugom kontrastnom sredstvu također razviti reakciju preosjetljivosti, što znači da imunski odgovor nije specifičan za samo jednu suspektu tvar. Križna reaktivnost češće se susreće u slučaju odgođenih reakcija preosjetljivosti, a povezuje se s postojanjem karbamoidnog postraničnog lanca kod određenih jodnih kontrastnih sredstava (13).

Pseudoalergijske reakcije se klinički prezentiraju kao alergijske, ali u podlozi njihovog nastanka nisu imunski posredovani mehanizmi koji su karakteristični za alergijske reakcije. Ovakve reakcije su česte, a nastaju zbog direktne aktivacije mastocita i bazofila od strane kontrastnih sredstava ili posredovanjem C3a i C5a komponentni komplekta (14). Također, u podlozi pseudoalergijskih reakcija može biti specifična varijanta pojedinih receptora na mastocitima kao i polimorfizmi gena za deamin oksidazu i histamin N – metiltransferazu (15, 16). Neželjene reakcije na jodna kontrastna sredstva su češće pseudoalergijske nego alergijske.

Osim spomenutih neželjenih reakcija, primjena jodnih kontrastnih sredstava može dovesti i do akutnog oštećenja bubrega, tireotoksične krize i laktacidoze.

### 1.2.1. Procjena težine reakcija preosjetljivosti

Težina reakcija preosjetljivosti određuje se na temelju kliničke slike.

Jedna od skala za procjenu težine neposredne reakcije jeste četverostupanjska Ring i Messmer skala. Pod stupanj I ubrajaju se generalizirani kutani i/ili mukokutani znakovi, poput eritema, urtikarije i angioedema. Stupanj II podrazumijeva blagu do umjerenu reakciju koja zahvaća više organskih sustava, a može se očitovati kao hipotenzija, bronhospazam, simptome probavnog sustava i kožne promjene. Stupanj III je životno ugrožavajuća reakcija koja se manifestira kao teška hipotenzija, bronhospazam, aritmije uz mukokutane znakove ili bez njih, a stupanj IV podrazumijeva srčani i/ili respiratorni arest i razvoj šoka (17).

Odgodene reakcije preosjetljivosti klasificiraju se kao blage, ako terapija nije potrebna, zatim kao umjerene, ako je osoba dobro reagirala na terapiju bez potrebe za hospitalizacijom, te kao teške, u slučaju da je reakcija bila životno ugrožavajuća i/ili je zahtijevala hospitalizaciju (18).

### **1.2.2. Terapija reakcija preosjetljivosti**

Terapija reakcija preosjetljivosti ovisi o procijenjenoj težini reakcije. Primjena jodnih kontrastnih sredstava uvijek zahtijeva unaprijed pripremljen protokol za zbrinjavanje pacijenata u slučaju neželjenih reakcija. Posebnu pažnju potrebno je obratiti na pojavu simptoma i znakova ugroženosti dišnih puteva i respiratorne funkcije te sistemske cirkulacije i srčane funkcije, koji se mogu javiti samostalno ili zajedno. Blage kožne reakcije, kao i blage, prolazne sistemske reakcije koje ne ugrožavaju život, ne zahtijevaju terapiju. U slučaju umjerenih do teških oblika urtikarije, fiksnog medikamentoznog egzantema i drugih težih kožnih manifestacija, primjenjuju se kortikosteroidi, poput metilprednizolona, i antihistaminici, poput difenhidramina (19). Ukoliko dođe do razvoja anafilaktičke reakcije, zbrinjavanje podrazumijeva ventilacijsku potporu primjenom kisika putem maske ili nosnog katetera, te intravensku primjenu adrenalina, antihistaminika, kortikosteroida i izotonične otopine. Ako reakcija dovede do srčanog aresta i kardiovaskularnog kolapsa provode se standardne mjere kardiopulmonalne reanimacije.

## **1.3. Dijagnosticiranje preosjetljivosti na jodna kontrastna sredstva**

### **1.3.1. Kožni testovi**

Prvi korak u postavljanju dijagnoze jeste dobivanje anamnestičkih podataka o neželjenoj reakciji nakon primjene jodnog kontrastnog sredstva i opis iste. Dijagnoza preosjetljivosti može se postaviti na temelju rezultata kožnih testova. Kožni testovi koji se provode su ubodni (engl. *prick*) i intradermalni (IDT). *Prick* test služi za dijagnozu

neposrednih reakcija preosjetljivosti, tj. onih posredovanih Ig-E protutijelima, dok je intradermalni test pouzdan za dijagnozu i neposrednih i odgođenih reakcija preosjetljivosti. Optimalni period između reakcije na kontrastno sredstvo i kožnog testa je 2 do 6 mjeseci (8).

*Prick* test izvodi na volarnoj strani podlaktice tako da se aplicira kap nerazrijeđenog kontrastnog sredstva te potom kroz kap prođe lancetom, kako bi se alergen unio u epidermis. Rezultati se očitavaju nakon 20 minuta. Kao pozitivna kontrola primjenjuje se otopina histamina, a reakcija (koja se očitava nakon 10 minuta) podrazumijeva nastanak lezije promjera  $\geq 4$  mm na mjestu uboda. Izostanak takve reakcije može upućivati na nedavno unošenje antihistaminika ili smanjenu reaktivnost kože, što znači da se rezultati testa ne mogu smatrati pouzdanim. Preporuka je zbog toga ne uzimati antihistaminike 5-7 dana prije provođenja testa, odnosno dok ne prođe 4-5 poluvremena eliminacije konkretnog antihistaminika (20). Kao negativna kontrola najčešće se koristi fiziološka otopina, a svrha joj je isključiti dermatografizam, u slučaju kojeg se na primjenu negativne kontrole na koži pojavi lezija. Ukoliko je ta lezija veća od 3 mm, rezultati testa se također ne mogu smatrati pouzdanim (20). *Prick* test je pozitivan ukoliko se na mjestu uboda nakon 20 minuta nađe kožna promjena  $\geq 3$  mm. *Prick* test predstavlja prvi korak u dijagnozi neposrednih reakcija preosjetljivosti te, ukoliko je rezultat ubodnog testa negativan, slijedi provođenje intradermalnog testa. Ako je rezultat *prick* testa pozitivan, tada se intradermalni test ne provodi.

Intradermalni test se izvodi na volarnoj strani podlaktice ili na leđima tako da se u dermis aplicira stostruko i potom deseterostruko razrijeđeno kontrastno sredstvo, kako bi se saznalo koja je najveća tolerirajuća koncentracija. Vrlo brzo nakon apliciranja na koži nastane plik promjera 4-5 mm. Rezultati se očitavaju nakon 20 minuta, te nakon 24, 48 i 72 sata. Test je pozitivan ako se inicijalni plik poveća za bar 3 mm u promjeru i ako je okružen eritemom prilikom neposrednog očitavanja ili ako se pri odgođenim očitavanjima na koži nađe eritematozna induracija (18). Intradermalni test nosi veći rizik od razvoja neželjenih sistemskih reakcija, uključujući i anafilaksiju, u odnosu na ubodni test.

Intradermalni test ima veću osjetljivost od *prick* testa, odnosno nosi manju vjerojatnost lažno negativnog rezultata, ali je manje specifičan, što znači da je uz intradermalni test veća vjerojatnost lažno pozitivnog rezultata (21). Negativna prediktivna vrijednosti kožnih testova je visoka, odnosno ukoliko je kožni test negativan vjerojatnost neželjenih reakcija pri ponovnoj ekspoziciji jednom kontrastnom sredstvu je mala (13, 22, 23). Negativni kožni testovi uz uvjerljiv opis neželjene reakcije koja nalikuje alergijskoj, može upućivati na pseudoalergijsku reakciju.

### **1.3.2. *In vitro* testovi iz krvi**

U postavljanju dijagnoze preosjetljivosti mogu se provesti test aktivacije bazofila (BAT) te mjerenje serumske razine triptaze.

Test aktivacije bazofila mjeri stupanj degranulacije bazofila uzetih iz periferne krvi i inkubiranih na  $37^{\circ}\text{C}$  pri njihovom izlaganju određenoj količini jodnog kontrastnog sredstva (24).

Triptaza je enzim koji se oslobađa iz mastocita i čija serumska razina može biti povišena uslijed reakcija na jodna kontrastna sredstva. Oslobađanje triptaze može i ne mora biti posredovano IgE protutijelima. Serumska razina triptaze određuje se u dva navrata: prva (akutna) razina unutar četiri sata od reakcije, a druga, koja se mjeri 24 sata nakon nestanka simptoma, predstavlja bazalnu serumsku razinu. Porast akutne u odnosu na bazalnu razinu ukazuje na alergijsku etiologiju reakcije (13).

### **1.4. Prevencija reakcija preosjetljivosti na jodna kontrastna sredstva**

Reakcije preosjetljivosti na jodna kontrastna sredstva teško je predvidjeti i spriječiti. Međutim, preporuka je u osoba s visokim rizikom primijeniti neionska jodna kontrastna sredstva ili izabrati sredstvo koje je strukturalno drugačije od onoga koje je izazvalo prethodnu reakciju te osigurati prisustvo osoblja za zbrinjavanje hitnih i po život opasnih reakcija, ukoliko je izlaganje kontrastnom sredstvu nužno. U osoba koje su imale neželjenu reakciju, potrebno je provesti kožne testove na nekoliko različitih kontrastnih sredstava i isključiti ili potvrditi alergijsku reakciju te identificirati alternativno, sigurnije kontrastno sredstvo. Također, ukoliko nije identificirano kontrastno sredstvo koje je prethodno izazvalo neželjenu reakciju, opcija je premedikacija kortikosteroidima u dva navrata prije primjene kontrastnog sredstva (13), i antihistaminicima 1-2 sata prije, ako je riječ o elektivnom dijagnostičkom postupku. Ako je riječ o hitnom postupku tada se preporučuje intravenska primjena sredstava za premedikaciju. Također, u pojedinih ljudi kod kojih je preosjetljivost na pojedina kontrastna sredstva na temelju kožnih testova isključena ipak se preporučuje premedikacija, zbog rizika od križne reaktivnosti, pseudoalergijskih i drugih neočekivanih reakcija. Primjenom antihistaminika sprječavaju se neželjene reakcije posredovane histaminom, dok kortikosteroidi stabiliziraju stanične i mitohondrijske membrane, suzbijajući na taj način aktivnost stanica uključenih u alergijske reakcije. Od kortikosteroida primjenjuju se prednizon, metilprednizolon ili hidrokortizon, a od antihistaminika difenhidramin, cetirizin ili kloropiramin. Stoga, postupci kojima se značajno smanjuje rizik od ponovnih neželjenih

reakcija pri ekspoziciji jodnim kontrastnim sredstva su: identifikacija kontrastnog sredstva koje je izazvalo reakciju preosjetljivosti, zamjena strukturno drugačijim sredstvom te premedikacija (25, 26). Međutim, čak i uz takve mjere opreza, pri ponovnoj ekspoziciji kontrastnom sredstvu može se dogoditi neželjena reakcija, koja je najčešće slična prvotnoj reakciji (5, 27, 28). U ljudi koji kortikosteroide primaju kao stalnu terapiju ili su alergični na veći broj alergena, veća je vjerojatnost umjereno teške ili teške reakcije pri naknadnoj ekspoziciji, čak i uz primjenu premedikacije (29).

## 2. CILJEVI RADA

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. Ispitati ishode testiranja preosjetljivosti na jodna kontrastna sredstva.
2. Ispitati postoji li povezanost rezultata kožnih testova s težinom i karakteristikama alergijske reakcije i vremenskim razmakom od reakcije.
3. Ispitati postoji li povezanost rezultata kožnih testova s postojanjem preosjetljivosti na druge alergene.
4. Ispitati postoji li povezanost rezultata kožnih testova s dobi, spolom i komorbiditetima.



### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Ustroj studije je presječna studija s povijesnim podacima (30).

#### 3.2. Ispitanici

U istraživanje je bilo uključeno 46 ispitanika koji su u Dnevnoj bolnici za kliničku farmakologiju KBC-a Osijek bili podvrgnuti testiranju preosjetljivosti na jodne kontraste kožnim testovima u razdoblju od početka siječnja 2017. godine do kraja prosinca 2021. godine.

#### 3.3. Metode

Podatci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije. Bilježili su se: demografski podatci (dob, spol), komorbiditeti, lijekovi koje ispitanici uzimaju, postojanje alergija na druge alergene, detaljan opis alergijske reakcije na jodno kontrastno sredstvo (točan opis reakcije, vremenski razmak između primjene kontrastnog sredstva i reakcije, osip, smetnje disanja, angioedem, pad tlaka), vremenski period od alergijske reakcije na jodno kontrastno sredstvo do kožnog testa, podatci o tome na koja je sva kontrastna sredstva provedeno kožno testiranje, vrsta primijenjenog kožnog testa te rezultati kožnih testova (veličina i izgled kožne promjene).

#### 3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli testirane su  $\chi^2$  testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na  $\alpha = 0,05$ . Za analizu je korišten *MedCalc® Statistical Software version 20.014 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2021)*.

#### 4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 46 ispitanika, od kojih je 31 (67,4 %) žena i 15 (32,6 %) muškaraca. Od promatranih komorbiditeta, najveća učestalost uočena je za hipertenziju, koja je bila prisutna kod 33 (71,7 %) ispitanika. Šećerna bolest bila je prisutna u 8 (17,4 %) ispitanika, a autoimune bolesti u manjeg broja. Postojanje preosjetljivosti na inhalacijske alergene zabilježeno je u 17 (37 %) ispitanika, dok je preosjetljivost na nutritivne alergene bila prisutna kod njih 4 (8,7 %). Preosjetljivost na kontaktne alergene zabilježena je kod 7 (15,2 %) ispitanika. Preosjetljivost na lijekove bila je prisutna u 17 (37 %) ispitanika, što se manifestiralo kao kožne promjene, kojih je zabilježeno 9 (19,6 %) te kao angioedem, koji je zabilježen u 9 (19,6 %) ispitanika dok je dvoje (4,3) ispitanika imalo anafilaksiju. Prethodna neželjena reakcija na jodno kontrastno sredstvo uočena je u 36 (78,3 %) ispitanika (Tablica 1). Preostalih 10 ispitanika prethodno nisu bili izloženi jodnom kontrastnom sredstvu. Ti su ispitanici testirani zbog određenih rizičnih čimbenika za reakcije preosjetljivosti na jodne kontraste.

Tablica 1. Osnovna obilježja ispitanika

|  | Broj (postotak) ispitanika |
|--|----------------------------|
| Spol   |                            |
| M  | 15 (32,6)                  |
| Ž  | 31 (67,4)                  |
| Komorbiditeti  |                            |
| Hipertenzija   | 33 (71,7)                  |
| Dijabetes melitus  | 8 (17,4)                   |
| Autoimune bolesti  | 2 (4,3)                    |
| Preosjetljivost na inhalacijske alergene                   | 17 (37)                    |
| Preosjetljivost na nutritivne alergene                     | 4 (8,7)                    |
| Preosjetljivost na kontaktne alergene                      | 7 (15,2)                   |
| Preosjetljivost na lijekove                                | 18 (39,1)                  |
| Kožne promjene   | 9 (19,6)                   |
| Angioedem  | 9 (19,6)                   |
| Anafilaksija   | 2 (4,3)                    |
| Neželjena reakcija na jodno kontrastno sredstvo u anamnezi | 36 (78,3)                  |

Medijan dobi ispitanika je 59 godina s interkvartilnim rasponom od 49 do 66 godina, u rasponu od najmanje 32 godine do najviše 84 (Tablica 2).

Tablica 2. Dob ispitanika

|                         | Medijan<br>(interkvartilni raspon) | Minimum –<br>maksimum |
|-------------------------|------------------------------------|-----------------------|
| Dob ispitanika (godine) | 59 (49 – 66)                       | 32 – 84               |

Suspektno jodno kontrastno sredstvo iz prethodne reakcije preosjetljivosti poznato je u 12 (33,3 %) ispitanika, dok u preostala 24 ispitanika nije bilo moguće na temelju anamnestičkih podataka i medicinske dokumentacije saznati suspektni uzrok neželjene reakcije. Također, 10 ispitanika (22%) prethodno nisu bili izloženi jodnim kontrastnim sredstvima. Najčešće suspektno jodno kontrastno sredstvo bio je neionski dimer iodiksanol, generičkog naziva Visipaque 320, koji je u 5 slučajeva dokumentiran kao mogući uzrok prethodne neželjene reakcije (Tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela ispitanika s prethodnom neželjenom reakcijom s obzirom na suspektno jodno kontrastno sredstvo

| Suspektno jodno kontrastno sredstvo | Broj (%) ispitanika |
|-------------------------------------|---------------------|
| Nepoznato                           | 24 (66,7)           |
| Poznato                             | 12 (33,3)           |
| Optiray 350                         | 1 (2,8)             |
| Ultravist 370                       | 4 (11,1)            |
| Visipaque 320                       | 5 (13,9)            |
| Omnipaque 300                       | 1 (2,8)             |
| Iomeron 400                         | 1 (2,8)             |
| Xenetix                             | 0                   |
| Ukupno                              | 36                  |

Od ukupno 36 ispitanika s prethodnom neželjenom reakcijom na jodno kontrastno, njih 25 (69,4 %) je imalo neposrednu (tip I), a 11 (30,6 %) odgođenu (tip IV) reakciju preosjetljivosti (Tablica 4).

Tablica 4. Raspodjela ispitanika s prethodnom neželjenom reakcijom s obzirom na tip reakcije preosjetljivosti

| Tip reakcije preosjetljivosti | Broj (%) ispitanika |
|-------------------------------|---------------------|
| Neposredna (tip I)            | 25 (69,4)           |
| Odgođena (tip IV)             | 11 (30,6)           |
| Ukupno                        | 36                  |

Vremenski period od prethodne neželjene reakcije na jodno kontrastno sredstvo do provođenja kožnih testova je u 21 (45,7 %) ispitanika bio manji od 5 godina, a u 15 (32,6 %) veći od tog razdoblja. Deset (21,7 %) ispitanika testirano je unatoč tome što nikad nisu bili izloženi jodnom kontrastnom sredstvu (Tablica 5).

Tablica 5. Raspodjela ispitanika s obzirom na vremenski period od prethodne neželjene reakcije na jodno kontrastno sredstvo

|  | Broj (%) ispitanika |
|--|---------------------|
| Vremenski period od reakcije do kožnog testa                                   |                     |
| Manje od 5 godina  | 21 (45,7)           |
| Više od 5 godina   | 15 (32,6)           |
| Testirani unatoč izostanku prethodne izloženosti jodnim kontrastnim sredstvima | 10 (21,7)           |
| Ukupno   | 46 (100)            |

Tablica 6. prikazuje raspodjelu prethodnih neželjenih reakcija na jodna kontrastna sredstva. Među onima koji su imali opisanu prethodnu neželjenu reakciju na primjenu jodnih kontrastnih sredstava, najčešće su kao reakcija dokumentirane kožne promjene, kojih je bilo u 22 (62,9 %) slučajeva. Druga reakcija po učestalosti je spazam dišnih puteva, koji se susreo u 8 (22,9 %) slučajeva. Gubitak svijesti zabilježen je u 3 (8,6 %) slučajeva, kao i angioedem. Hipotenzija i hipertenzija dokumentirane su u po jednom slučaju. Ostale reakcije, poput kongestije nosa, osjećaja vrućine i palpitacije, opažene su u 8 (22,9 %) slučajeva.

Tablica 6. Raspodjela prethodnih neželjenih reakcija na jodna kontrastna sredstva

|  | Broj (%) ispitanika |
|--|---------------------|
| Kožne promjene   | 22 (62,9)           |
| Spazam dišnih puteva                                   | 8 (22,9)            |
| Gubitak svijesti                                       | 3 (8,6)             |
| Angioedem  | 3 (8,6)             |
| Hipotenzija  | 1 (2,9)             |
| Hipertenzija   | 1 (2,9)             |
| Anafilaksija   | 0                   |
| Ostalo (kongestija nosa, osjećaj vrućine, palpitacije) | 8 (22,9)            |

*Prick* test je u svim slučajevima dao negativan rezultat. Rezultat intradermalnog testa bio je granično pozitivan u 12 (26 %), a pozitivan u 9 (20 %) ispitanika. Najveći broj granično

pozitivnih rezultata intradermalnog testa (4 / 12) susreće se pri testiranju na Ultravist 370, a najviše pozitivnih (3 / 9) na Omnipaque 300 (Tablica 7).

Tablica 7. Raspodjela ispitanika s granično pozitivnim/pozitivnim intradermalnim testom na određeno jodno kontrastno sredstvo

| Jodni kontrast ispitivan intradermalnim testom | Broj (%) ispitanika s granično pozitivnim kožnim testom | Broj (%) ispitanika s pozitivnim kožnim testom |
|--|---|--|
| Optiray 350                                    | 1 / 12  | 2 / 9  |
| Ultravist 370                                  | 4 / 12  | 2 / 9  |
| Visipaque 320                                  | 3 / 12  | 2 / 9  |
| Omnipaque 300                                  | 2 / 12  | 3 / 9  |
| Iomeron 400                                    | 2 / 12  | 0  |
| Xenetix  | 0   | 0  |
| Ukupno   | 12 / 12   | 9 / 9  |

Od ukupno 3 ispitanika s dijabetesom kojima je proveden intradermalni test na Iomeron 400, bilo je značajno više njih (2/2) s granično pozitivnim rezultatom (Fisherov egzakti test,  $P = 0,03$ ), dok po ostalim obilježjima nije bilo značajnijih razlika (Tablica 8).

Tablica 8. Rezultati intradermalnog testa na Iomeron 400 s obzirom na spol, alergije, komorbiditete i oblik alergijske reakcije na druge lijekove

|                                       | Broj (%) prema IDT IOMERON 400 (IOMEPROL) |     |           | $P^*$       |
|---------------------------------------|---|-----|-----------|-------------|
|                                       | 0   | 1   | Ukupno    |             |
| Spol                                  |   |     |           |             |
| Žene                                  | 10 (76,9)                                 | 1/2 | 11 (73,3) | 0,48        |
| Muškarci                              | 3 (23,1)                                  | 1/2 | 4 (26,7)  |             |
| Inhalacijski alergeni                 | 6 (46,2)                                  | 0   | 6 (40)    | 0,49        |
| Nutritivni alergeni                   | 1 (7,7)                                   | 0   | 1 (6,7)   | > 0,99      |
| Kontaktne alergeni                    | 2 (15,4)                                  | 0   | 2 (13,3)  | > 0,99      |
| Hipertenzija                          | 8 (61,5)                                  | 2/2 | 10 (66,7) | 0,52        |
| Dijabetes melitus                     | 1 (7,7)                                   | 2/2 | 3 (20)    | <b>0,03</b> |
| Autoimune bolesti                     | 0   | 0   | 0         | -           |
| Alergijske reakcije na druge lijekove |   |     |           |             |
| Kožne promjene                        | 4 (30,8)                                  | 0   | 4 (26,7)  | >0,99       |
| Angioedem                             | 1 (7,7)                                   | 1/2 | 2 (13)    | 0,26        |
| Anafilaksija                          | 0   | 0   | 0         | -           |

\*Fisherov egzakti test

Nisu uočene značajnije razlike u raspodjeli ispitanika prema rezultatima intradermalnog testa na Optiray 350 s ozbirom na spol, alergije, komorbiditete i oblik alergijske reakcije na druge lijekove (Tablica 9).

Tablica 9. Rezultati intradermalnog testa na Optiray 350 s ozbirom na spol, alergije, komorbiditete i oblik alergijske reakcije na druge lijekove

|                                       | Broj (%) prema IDT OPTIRAY 350<br>(IOVERSOL) |     |     |           | <i>P</i> * |
|---------------------------------------|--|-----|-----|-----------|------------|
|                                       | 0  | 1   | 2   | Ukupno    |            |
| Spol                                  |  |     |     |           |            |
| Žene                                  | 10 (55,5)                                    | 0   | 2/2 | 12 (57,1) | 0,32       |
| Muškarci                              | 8 (44,4)                                     | 1/1 | 0/2 | 9 (42,8)  |            |
| Inhalacijski alergeni                 | 5 (27,2)                                     | 0   | 1/2 | 6 (28,5)  | 0,66       |
| Nutritivni alergeni                   | 1 (5,5)                                      | 0   | 1/2 | 2 (9,5)   | 0,27       |
| Kontaktne alergene                    | 3 (16,6)                                     | 0   | 0/2 | 3 (14,3)  | > 0,99     |
| Hipertenzija                          | 13 (72,2)                                    | 0   | 2/2 | 15 (71,4) | 0,34       |
| Dijabetes melitus                     | 4 (22,2)                                     | 0   | 1/2 | 5 (23,8)  | 0,58       |
| Autoimune bolesti                     | 0  | 0   | 1/2 | 1 (4,8)   | 0,14       |
| Alergijske reakcije na druge lijekove |  |     |     |           |            |
| Kožne promjene                        | 3 (16,7)                                     | 0   | 0   | 3 (14,3)  | >0,99      |
| Angioedem                             | 2 (11,1)                                     | 0   | 0   | 2 (9,5)   | >0,99      |
| Anafilaksija                          | 0  | 0   | 0   | 0         | -          |

\*Fisherov egzaktni test

Granično pozitivan rezultat intradermalnog testa na Ultravist 370 značajno se više (3 / 4) susreće u ispitanika s preosjetljivošću na kontaktne alergene (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,03$ ) (Tablica 10).

Tablica 10. Rezultati intradermalnog testa na Ultravist 370 s obzirom na spol, alergije, komorbiditete i oblik alergijske reakcije na druge lijekove

|                                       | Broj (%) prema IDT ULTRAVIST 370<br>(IOPROMID) |     |     |           | P*          |
|---------------------------------------|--|-----|-----|-----------|-------------|
|                                       | 0  | 1   | 2   | Ukupno    |             |
| Spol                                  |  |     |     |           |             |
| Žene                                  | 14 (73,7)                                      | 3/4 | 1/2 | 18 (72,5) | 0,77        |
| Muškarci                              | 5 (26,3)                                       | 1/4 | 1/2 | 7 (28)    |             |
| Inhalacijski alergeni                 | 9 (47,4)                                       | 1/4 | 0   | 10 (40)   | 0,49        |
| Nutritivni alergeni                   | 2 (10,5)                                       | 0   | 0   | 2 (8)     | > 0,99      |
| Kontaktne alergeni                    | 2 (10,5)                                       | 3/4 | 0   | 5 (20)    | <b>0,03</b> |
| Hipertenzija                          | 15 (78,9)                                      | 3/4 | 1/2 | 19 (76)   | 0,74        |
| Dijabetes melitus                     | 3 (15,8)                                       | 0   | 0   | 3 (12)    | > 0,99      |
| Autoimune bolesti                     | 2 (10,5)                                       | 0   | 0   | 2 (8)     | > 0,99      |
| Alergijske reakcije na druge lijekove |  |     |     |           |             |
| Kožne promjene                        | 3 (15,8)                                       | 0   | 0   | 3 (12)    | >0,99       |
| Angioedem                             | 5 (26,3)                                       | 2/2 | 0   | 7 (28)    | 0,58        |
| Anafilaksija                          | 1 (5,03)                                       | 0   | 1/2 | 2 (8)     | 0,18        |

\*Fisherov egzakti test

Nisu uočene značajnije razlika u raspodjeli ispitanika prema rezultatima intradermalnog testa na Visipaque 320 s obzirom na spol, alergije, komorbiditete i oblik alergijske reakcije na druge lijekove (Tablica 11), kao niti u raspodjeli ispitanika prema rezultatima intradermalnog testa na Omnipaque 300 obzirom na spol, alergije, komorbiditete i oblik alergijske reakcije na druge lijekove (Tablica 12).

Tablica 11. Rezultati intradermalnog testa na Visipaque 320 s obzirom na spol, alergije, komorbiditete i oblik alergijske reakcije na druge lijekove

|                                       | Broj (%) prema IDT VISIPAQUE 320 (IODIKSANOL) |     |     |           | P*     |
|---------------------------------------|---|-----|-----|-----------|--------|
|                                       | 0   | 1   | 2   | Ukupno    |        |
| Spol                                  |   |     |     |           |        |
| Žene                                  | 18 (81,8)                                     | 2/3 | 1/2 | 21 (77,8) | 0,30   |
| Muškarci                              | 4 (18,2)                                      | 1/3 | 1/2 | 6 (22,2)  |        |
| Inhalacijski alergeni                 | 10 (45,5)                                     | 0   | 0   | 10 (37)   | 0,24   |
| Nutritivni alergeni                   | 2 (9,1)                                       | 0   | 0   | 2 (7,4)   | > 0,99 |
| Kontaktne alergeni                    | 5 (22,7)                                      | 0   | 0   | 5 (18,5)  | > 0,99 |
| Hipertenzija                          | 15 (68,2)                                     | 2/3 | 2/2 | 19 (70,4) | > 0,99 |
| Dijabetes melitus                     | 4 (18,2)                                      | 1/3 | 1/2 | 6 (22,2)  | 0,30   |
| Autoimune bolesti                     | 2 (9,1)                                       | 0   | 0   | 2 (7,4)   | > 0,99 |
| Alergijske reakcije na druge lijekove |   |     |     |           |        |
| Kožne promjene                        | 5 (22,7)                                      | 1/3 | 0   | 6 (22,2)  | >0,99  |
| Angioedem                             | 4 (18,2)                                      | 0   | 2/2 | 6 (22,2)  | 0,05   |
| Anafilaksija                          | 0   | 1/3 | 0   | 1 (3,7)   | 0,19   |

\*Fisherov egzakti test

Tablica 12. Rezultati intradermalnog testa na Omnipaque 300 obzirom na spol, alergije, komorbiditete i oblik alergijske reakcije na druge lijekove

|                                       | Broj (%) prema IDT OMNIPAQUE 300<br>(IOHEKSOL) |     |     |           | P*     |
|---------------------------------------|--|-----|-----|-----------|--------|
|                                       | 0  | 1   | 2   | Ukupno    |        |
| Spol                                  |  |     |     |           |        |
| Žene                                  | 17 (60,7)                                      | 1/2 | 2/3 | 20 (60,6) | > 0,99 |
| Muškarci                              | 11 (39,3)                                      | 1/2 | 1/3 | 13 (39,4) |        |
| Inhalacijski alergeni                 | 10 (35,7)                                      | 1/2 | 0   | 11 (33,3) | 0,58   |
| Nutritivni alergeni                   | 3 (10,7)                                       | 0   | 0   | 3 (9,1)   | > 0,99 |
| Kontaktne alergeni                    | 3 (10,7)                                       | 0   | 1/3 | 4 (12,1)  | > 0,50 |
| Hipertenzija                          | 19 (67,9)                                      | 1/2 | 3/3 | 23 (69,7) | 0,58   |
| Dijabetes melitus                     | 4 (14,3)                                       | 0   | 1/3 | 5 (15,2)  | 0,59   |
| Autoimune bolesti                     | 0  | 0   | 0   | 0         | -      |
| Alergijske reakcije na druge lijekove |  |     |     |           |        |
| Kožne promjene                        | 7 (25)   | 0   | 1/3 | 8 (24)    | >0,99  |
| Angioedem                             | 6 (21,4)                                       | 0   | 0   | 6 (18,2)  | >0,99  |
| Anafilaksija                          | 2 (7,1)  | 0   | 0   | 2 (6,1)   | >0,99  |

\*Fisherov egzaktni test

Od ukupno 45 ispitanika koji su dobili savjet nakon provedenog testiranja, njih 23 (51,1 %) je dobilo preporuku za premedikaciju (Tablica 13).

Tablica 13. Raspodjela ispitanika obzirom na preporuku za premedikaciju

|                            | Broj (%) ispitanika |
|----------------------------|---------------------|
| Preporuka za premedikaciju |                     |
| Da                         | 23 (51,1)           |
| Ne                         | 22 (48,9)           |
| Ukupno                     | 45                  |

Nije uočena značajnija razlika u raspodjeli ispitanika prema rezultatima intradermalnog testa s obzirom na preporuku za premedikaciju (Tablica 14).



Tablica 14. Rezultati intradermalnog testa s obzirom na preporuku za premedikaciju

|                      | Broj (%) ispitanika     |           |           | <i>P</i> * |
|----------------------|-------------------------|-----------|-----------|------------|
|                      | Preporuka premedikacije |           |           |            |
|                      | Ne                      | Da        | Ukupno    |            |
| <b>Optiray 350</b>   |                         |           |           |            |
| 0                    | 9 (90)                  | 9 (90)    | 18 (90)   | > 0,99     |
| 2                    | 1 (10)                  | 1 (10)    | 2 (10)    |            |
| <b>Ultravist 370</b> |                         |           |           |            |
| 0                    | 10 (76,9)               | 9 (75)    | 19 (76)   | > 0,99     |
| 1                    | 2 (15,4)                | 2 (16,7)  | 4 (16)    |            |
| 2                    | 1 (7,7)                 | 1 (8,3)   | 2 (8)     |            |
| <b>Visipaque 320</b> |                         |           |           |            |
| 0                    | 11 (84,6)               | 11 (78,6) | 22 (81,5) | 0,11       |
| 1                    | 0                       | 3 (21,4)  | 3 (11,1)  |            |
| 2                    | 2 (15,4)                | 0         | 2 (7,4)   |            |
| <b>Omnipaque 300</b> |                         |           |           |            |
| 0                    | 15 (88,2)               | 12 (80)   | 27 (84,4) | 0,79       |
| 1                    | 1 (5,9)                 | 1 (6,7)   | 2 (6,3)   |            |
| 2                    | 1 (5,9)                 | 2 (13,3)  | 3 (9,4)   |            |
| <b>Iomeron 400</b>   |                         |           |           |            |
| 0                    | 6 (85,7)                | 6 (85,7)  | 12 (85,7) | > 0,99     |
| 1                    | 1 (14,3)                | 1 (14,3)  | 2 (14,3)  |            |
| <b>Xenetix</b>       |                         |           |           |            |
| 0                    | 0                       | 1/1       | 1/1       |            |

\*Fisherov egzaktni test

Tablica 15. prikazuje raspodjelu ispitanika prema preporuci za premedikaciju s obzirom na prethodnu neželjenu reakciju. Značajna povezanost uočena je između spazma dišnih puteva i preporuke za premedikaciju (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,01$ ).

Tablica 15. Raspodjela ispitanika prema preporuci za premedikaciju s obzirom na prethodnu neželjenu reakciju

|   | PREPORUKA ZA<br>PREMEDIKACIJU |         | n (%)    | P*                     |             |
|---|-------------------------------|---------|----------|------------------------|-------------|
|   | 0                             | 1       |          |                        |             |
| Hipotenzija                                       | 0<br>1                        | 13<br>0 | 20<br>1  | 33 (97,1)<br>1 (2,9)   | > 0,99      |
| Hipertenzija                                      | 0<br>1                        | 8<br>14 | 4<br>19  | 12 (26,7)<br>33 (73,3) | 0,19        |
| Gubitak svijesti                                  | 0<br>1                        | 13<br>0 | 18<br>3  | 31 (91,2)<br>3 (8,8)   | 0,27        |
| Kožne promjene                                    | 0<br>1                        | 2<br>11 | 11<br>10 | 13 (38,2)<br>21 (61,8) | 0,06        |
| Angioedem   | 0<br>1                        | 13<br>0 | 19<br>2  | 32 (94,1)<br>2 (5,9)   | 0,5         |
| Spazam dišnih puteva                              | 0<br>1                        | 13<br>0 | 13<br>8  | 26 (76,5)<br>8 (23,5)  | <b>0,01</b> |
| Anafilaksija                                      | 0<br>1                        | 13<br>0 | 21<br>0  | 34 (100)<br>0          | -           |
| Ostalo (kongestija nosa,<br>vrućina, palpitacije) | 0<br>1                        | 11<br>2 | 15<br>6  | 26 (76,5)<br>8 (23,5)  | 0,44        |

\*Fisherov egzaktni test

Nije uočena značajna razlika u raspodjeli ispitanika prema rezultatima intradermalnih testova na Iomeron 400 s obzirom na prethodnu neželjenu reakciju na jedna kontrastna sredstva (Tablica 16).

Tablica 16. Rezultati intradermalnih testova na Iomeron 400 s obizrom na prethodnu neželjenu reakciju

|                      | Broj (%) prema IDT IOMERON 400 (IOMEPROL) |     |          | P*     |
|----------------------|---|-----|----------|--------|
|                      | 0   | 1   | Ukupno   |        |
| Kožne promjene       | 7 (63,6)                                  | 1/2 | 8 (61,5) | > 0,99 |
| Spazam dišnih puteva | 3 (27,3)                                  | 1/2 | 4 (30,8) | > 0,99 |
| Gubitak svijesti     | 1 (9,1)                                   | 0   | 1 (7,7)  | > 0,99 |
| Angioedem            | 1 (9,1)                                   | 0   | 1 (7,7)  | > 0,99 |
| Hipotenzija          | 0   | 0   | 0        | -      |
| Hipertenzija         | 0   | 0   | 0        | -      |
| Anafilaksija         | 0   | 0   | 0        | -      |
| Ostalo               | 2 (18,2)                                  | 1/2 | 3 (23,1) | 0,423  |

\*Fisherov egzaktni test

Nije uočena značajna razlika u raspodjeli ispitanika prema rezultatima intradermalnog testa na Optiray 350 obzirom na prethodnu neželjenu reakciju (Tablica 17).

Tablica 17. Rezultati intradermalnog testa na Optiray 350 s obzirom na prethodnu neželjenu reakciju

|                      | Broj (%) prema IDT OPTIRAY 350 (IOVERSOL) |     |     |           | P*     |
|----------------------|---|-----|-----|-----------|--------|
|                      | 0   | 1   | 2   | Ukupno    |        |
| Kožne promjene       | 9 (56,3)                                  | 1/1 | 1/1 | 11 (61,1) | > 0,99 |
| Spazam dišnih puteva | 2 (12,5)                                  | 0   | 1/1 | 3 (16,7)  | 0,31   |
| Gubitak svijesti     | 1 (6,3)                                   | 0   | 0   | 1 (5,6)   | > 0,99 |
| Angioedem            | 2 (12,5)                                  | 1/1 | 0   | 3 (16,7)  | 0,31   |
| Hipotenzija          | 1 (6,3)                                   | 0   | 0   | 1 (5,6)   | > 0,99 |
| Hipertenzija         | 16 (100)                                  | 1/1 | 1/1 | 18 (100)  | -      |
| Anafilaksija         | 0   | 0   | 0   | 0         | -      |
| Ostalo               | 6 (37,5)                                  | 0   | 0   | 6 (33,3)  | > 0,99 |

\*Fisherov egzakti test

Nije uočena značajna razlika u raspodjeli ispitanika prema rezultatima intradermalnog testa na Ultravist 370 s obzirom na prethodnu neželjenu reakciju (Tablica 18).

Tablica 18. Rezultati intradermalnog testa na Ultravist 370 s obzirom na prethodnu neželjenu reakciju

|                      | Broj (%) prema IDT ULTRAVIST 370 (IOPROMID) |     |     |           | P*   |
|----------------------|---|-----|-----|-----------|------|
|                      | 0   | 1   | 2   | Ukupno    |      |
| Kožne promjene       | 8 (66,7)                                    | 1/3 | 1/1 | 10 (62,5) | 0,70 |
| Spazam dišnih puteva | 4 (33,3)                                    | 0   | 0   | 4 (25)    | 0,64 |
| Gubitak svijesti     | 0   | 2/3 | 0   | 2 (12,5)  | 0,05 |
| Angioedem            | 0   | 0   | 0   | 0         | -    |
| Hipotenzija          | 0   | 0   | 0   | 0         | -    |
| Hipertenzija         | 0   | 1/3 | 0   | 1 (6,3)   | 0,25 |
| Anafilaksija         | 0   | 0   | 0   | 0         | -    |
| Ostalo               | 4 (33,3)                                    | 0   | 0   | 4 (25)    | 0,64 |

\*Fisherov egzakti test

Nije uočena značajna razlika u raspodjeli ispitanika prema rezultatima intradermalnog testa na Visipaque 320 s obzirom na prethodnu neželjenu reakciju (Tablica 19).

Tablica 19. Rezultati intradermalnog testa na Visipaque 320 obzirom s na prethodnu neželjenu reakciju

|                      | Broj (%) prema IDT VISIPAQUE 320 (IODIKSANOL) |     |     |           | <i>P</i> * |
|----------------------|---|-----|-----|-----------|------------|
|                      | 0   | 1   | 2   | Ukupno    |            |
| Kožne promjene       | 10 (58,8)                                     | 0   | 2/2 | 12 (57,1) | 0,15       |
| Spazam dišnih puteva | 3 (17,6)                                      | 2/2 | 0   | 5 (23,8)  | 0,09       |
| Gubitak svijesti     | 2 (11,8)                                      | 0   | 0   | 2 (9,5)   | > 0,99     |
| Angioedem            | 2 (11,8)                                      | 0   | 0   | 2 (9,5)   | > 0,99     |
| Hipotenzija          | 1 (5,9)                                       | 0   | 0   | 1 (4,8)   | > 0,99     |
| Hipertenzija         | 1 (5,9)                                       | 0   | 0   | 1 (4,8)   | > 0,99     |
| Anafilaksija         | 0   | 0   | 0   | 0         | -          |
| Ostalo               | 4 (23,5)                                      | 1/2 | 0   | 5 (23,8)  | 0,70       |

\*Fisherov egzakti test

Nije uočena značajna razlika u raspodjeli ispitanika prema rezultatima intradermalnog testa na Omnipaque 300 s obzirom na prethodnu neželjenu reakciju (Tablica 20).

Tablica 20. Rezultati intradermalnog testa na Omnipaque 300 s obzirom na prethodnu neželjenu reakciju

|                      | Broj (%) prema IDT OMNIPAQUE 300 (IOHEKSOL) |     |     |         | <i>P</i> * |
|----------------------|---|-----|-----|---------|------------|
|                      | 0   | 1   | 2   | Ukupno  |            |
| Kožne promjene       | 14 (70)                                     | 1/2 | 2/3 | 17 (68) | > 0,99     |
| Spazam dišnih puteva | 4 (20)                                      | 1/2 | 0   | 5 (20)  | 0,44       |
| Gubitak svijesti     | 1 (5)                                       | 0   | 0   | 1 (4)   | > 0,99     |
| Angioedem            | 2 (10)                                      | 0   | 1/3 | 3 (12)  | 0,50       |
| Hipotenzija          | 1 (5)                                       | 0   | 0   | 1 (4)   | > 0,99     |
| Hipertenzija         | 0   | 0   | 0   | 0       | -          |
| Anafilaksija         | 0   | 0   | 0   | 0       | -          |
| Ostalo               | 5 (25)                                      | 0   | 0   | 5 (20)  | > 0,99     |

\*Fisherov egzakti test

## 5. RASPRAVA

Neželjene reakcije na jodna kontrastna sredstva koje se dogode tijekom provođenja neke radiološke pretrage, zahtijevaju detaljnu evaluaciju kako bi se došlo do zaključka je li riječ o reakciji preosjetljivosti te koja su sve jodna kontrastna sredstva za neku osobu potencijalno opasna, a koja sigurna. Ova presječna studija obuhvaća 46 ispitanika koji su, u Dnevnoj bolnici za kliničku farmakologiju, u razdoblju od početka siječnja 2017. godine do kraja prosinca 2021. godine, bili podvrgnuti kožnim testovima na jodna kontrastna sredstva. Za većinu njih postoji anamnestički podatak o prethodnoj izloženosti nekom jodnom kontrastnom sredstvu, kao i o konkretnoj neželjenoj reakciji na isti. Manji broj ispitanika je testiran zbog višestrukih alergija na druge alergene, primjerice inhalacijske, nutritivne i kontaktne alergene, te na lijekove. Također, intradermalni test na jodno kontrastno sredstvo za koje je poznato da je u ispitanika izazvalo prethodnu neželjenu reakciju, se ne provodi ukoliko je procijenjena težina reakcije II, III i IV stupanj prema Ring i Messmer skali, kako ne bi došlo do teških neželjenih reakcija pri samom testiranju. Odnosno, suspektno sredstvo postaje kontraindicirano u sljedećim kontrastnim pretragama, a kožnim testovima se utvrđuje ili isključuje postojanje preosjetljivosti na druga kontrastna sredstva. Takav probir ispitanika pri provođenju kožnih testova uvelike utječe i na rezultate istih, ali i ove studije. Također, teško je utvrditi u kojoj su mjeri neke od reakcija pseudoalergijske, budući da za to nema adekvatnih dijagnostičkih metoda.

### 5.1. Demografski podaci

Značajno više ispitanika u ovoj studiji su žene, odnosno, u datom vremenskom razdoblju bilo je više žena s rizičnim faktorima, poput prethodne neželjene reakcije na jodna kontrastna sredstva i preosjetljivosti na druge alergene, u odnosu na muškarce. Slično tome, udio testiranih žena je i u drugim istraživanjima veći od udjela muškaraca, poput istraživanja provedenih u Turskoj (21), Francuskoj (28), Njemačkoj (31), Španjolskoj (32). Međutim, unatoč tome, u ovoj studiji nema značajne razlike u rezultatima provedenih testova obzirom na spol. Nasuprot tome, Goksel i sur., kao i Pradubpongsa i sur., u svojim istraživanjima ističu ženski spol kao rizični faktor za reakcije preosjetljivosti uzrokovane jodnim kontrastnim sredstvima (21, 33).

Medijan dobi ispitanika u ovoj studiji je 59, u rasponu od 49 do 66 godina. Medijan dobi je i u drugim studijama iznad 50 godina (34, 35). Radi se o dobi u kojoj ljudi, zbog starenja i nastanka različitih bolesti, bivaju podvrgnuti dijagnostičkim pretragama, od kojih

neke zahtijevaju primjenu jodnih kontrastnih sredstava, te je to razlog što se neželjene reakcije uglavnom javljaju u srednjoj i starijoj životnoj dobi. Također, mnogi ljudi u toj dobi zbog različitih komorbiditeta imaju određene lijekove u stalnoj terapiji, te to povećava vjerojatnost interakcija koje pri primjeni jodnih kontrastnih sredstava mogu dovesti do neželjenih reakcija. Međutim, u ovoj studiji nije uočena značajna povezanost dobi s rezultatima kožnih testova.

## 5.2. Komorbiditeti i čimbenici rizika

Hipertenzija je najčešća prateća dijagnoza kod ispitanika ove studije (71,7 %). U brojnim drugim studijama hipertenzija je također najčešći komorbiditet koji se susreće kod ispitanika (36, 21), dok je u studiji Pradubpongse i sur. to najčešće bila zloćudna bolest. Iako je hipertenzija jedna od najraširenijih komorbiditeta, smatra se faktorom rizika za reakcije preosjetljivosti na jodne kontraste, kao i terapija blokatorima  $\beta$  – adrenergičkih receptora, koji se koriste u terapiji same hipertenzije, ali i aritmija te kroničnog srčanog zatajenja (37, 38, 39). Unatoč tome, u ovoj studiji nije uočena povezanost između rezultata kožnih testova i hipertenzije. Iako se dijabetes melitus i autoimune bolesti susreću u manjem broju, uočena je statistički značajna povezanost između rezultata intradermalnog testa na Iomeron 400 i dijabetes melitusa. Premda se dijabetes melitus smatra rizičnim čimbenikom za cijeli spektar neželjenih reakcija na kontrastna sredstva, druge studije predstavljaju dijabetes melitus kao značajan rizični čimbenik za toksično oštećenje bubrega od strane jodnih kontrastnih sredstava (40, 39).

Preosjetljivost na druge alergene prisutna je u značajnog broja ispitanika, a u najvećem broju slučajeva riječ je o preosjetljivosti na inhalacijske alergene (37 %), te na lijekove (39,1 %). U ovoj studiji nisu zabilježeni slučajevi astme u anamnezi, koju su brojne studije svrstale među značajne čimbenike rizika za reakcije preosjetljivosti na jodna kontrastna sredstva (21, 33, 34). Za preosjetljivost na kontaktne alergene, iako prisutnu u manjeg broja ispitanika, u ovoj studiji uočena je značajna povezanost s rezultatima intradermalnog testa na Ultravist 370. Alergijske reakcije na kontaktne alergene su posredovane T – limfocitima, odnosno riječ je odgođenim reakcijama. Rezultati istraživanja kojeg su proveli Brockow i sur. pokazuju nešto veći broj ispitanika s preosjetljivošću na kontaktne alergene i odgođenom reakcijom preosjetljivosti na kontrastno sredstvo u odnosu na neposrednu reakciju, što je slučaj i u ovoj studiji (18). Nasuprot tomu, u studiji koju su proveli Kobayashi i sur., kao jedan od glavnih čimbenika rizika i prediktora reakcije preosjetljivosti, navodi se anamnestički podatak o

urtikariji. Također, na temelju rezultata te studije napravljen je prijedlog jednog bodovnog sustava kojim bi se kvantificirao rizik za reakciju preosjetljivosti na jodna kontrastna sredstva, a koji uključuje šest faktora: prethodna alergijska reakcija na jodna kontrastna sredstva, urtikarija, preosjetljivost na lijekove, koncentracija kontrastnog sredstva veća od 70 %, dob manja od 50 godina i ukupna doza primijenjenog kontrastnog sredstva veća od 65 g. Ipak, u ovoj studiji, svi ispitanici su primili niskoosmolalna sredstva ili izoosmolalno sredstvo Ultravist 370, čime se značajno smanjuje uloga koncentracije kao prediktora reakcija preosjetljivosti.

Preosjetljivost na lijekove prisutna je u 39 % ispitanika ove studije. Također, jedan dio tih ispitanika nije imao prethodnu neželjenu reakciju na kontrastna sredstva, ali su testirani upravo zbog podataka o preosjetljivosti na jedan ili više lijekova. Međutim, nije uočena značajna povezanost između preosjetljivosti na lijekove i rezultata kožnih testova na pojedina kontrastna sredstva. U istraživanju koje su proveli Kobayashi i sur. uz urtikariju se kao bitan prediktor navodi i preosjetljivost na lijekove (36).

### **5.3. Prethodna reakcija i vremenski razmak od reakcije do testiranja**

U ovoj studiji 36 od ukupno 46 ispitanika je imalo prethodnu neželjenu reakciju, dok preostalih 10 nikad nije bilo izloženo jodnim kontrastnim sredstvima, te su podvrgnuti testiranju u sklopu evaluacije prije primjene istih, uglavnom zbog postojanja većeg broja čimbenika rizika za reakcije preosjetljivosti. Kao suspektno jodno kontrastno sredstvo najčešće je dokumentirano izoosmolalno sredstvo Visipaque 320, originalnog naziva iodiksanol, koji pripada skupini neionskih dimera. Međutim, ograničavajući faktor u ovoj studiji jeste malen broj ispitanika, kao i nedovoljno slučajeva sa zabilježenim primijenjenim sredstvom. Nasuprot tome, u rezultatima studije Nucere i suradnika kao sredstvo s najvećim rizikom neželjenih reakcija navodi se neionski monomer Iomeron 400 (iomeron), a jedno istraživanje provedeno u Iranu pokazuje bolji sigurnosni profil sredstva Visipaque 320 (iodiksanol) u odnosu na Ultravist 370 (41). Ista ta studija ističe kako je uz Visipaque 320 ipak veća učestalost blagih odgođenih reakcija preosjetljivosti, poput osipa. U ovoj studiji, osim što je kod najvećeg broja prethodnih reakcija bilo primijenjeno sredstvo Visipaque 320, također je zabilježen i veći broj odgođenih reakcija u odnosu na neposredne, a najčešći tip reakcije su bile upravo kožne promjene. Sve to upućuje na veliku heterogenost i nekonzistentnost po pitanju sigurnosnog profila jodnih kontrastnih sredstava novije generacije, koja uzrokuju značajno manje neželjenih reakcija u odnosu na stara,

visokoosmolalna sredstva, ali značajna razlika u sigurnosti i štetnosti između pojedinih novih sredstava još nije utvrđena. U ovoj studiji nije uočena značajna povezanost rezultata kožnih testova s težinom i tipom prethodne reakcije.

Optimalni vremenski razmak od suspektne reakcije preosjetljivosti do testiranja jeste 2 do 6 mjeseci. Multicentrična studija koju su proveli Brockow i sur. pokazala je značajnu razliku između ishoda testiranja provedenih unutar tog vremenskog perioda i izvan njega; u prilog tome idu i rezultati studije Nucere i sur., koji pokazuju kako je medijan vremenskog razmaka od reakcije do testiranja bio je veći kod ispitanika s negativnim u odnosu na one s pozitivnim ishodom kožnog testa (18, 34). Razlog tomu može biti gubitak senzitivizacije stečene tijekom ekspozicije kontrastnom sredstvu ili potencijalna pseudoalergijska narav reakcije. Ova studija, ipak, zbog velikog vremenskog razmaka u pojedinim slučajevima ili nedovoljne definiranosti istog, dijeli ispitanike u dvije skupine: skupinu s vremenskim odmakom manjim od 5 godina i skupinu s vremenskim odmakom većim od 5 godina. Unatoč tome što je nešto više ispitanika testirano unutar 5 godina od prethodne neželjene reakcije, nije uočena značajna povezanost vremenskog odmaka i rezultata kožnih testova. Također, pojedini ispitanici neželjenu reakciju su imali prije više desetljeća kada su korištena visokoosmolalna jodna kontrastna sredstva.

#### 5.4. Kožni testovi

*Prick* test negativan je u svih ispitanika. Zbog negativnih rezultata *prick* testa u svih ispitanika je proveden intradermalni test, koji je u 12 slučajeva (20 %) bio granično pozitivan, a u 9 (19,6 %) pozitivan. Međutim, ne može se isključiti mogućnost lažno negativnih rezultata *prick* testa, kao niti lažno pozitivnih rezultata intradermalnog testa. Rezultati *prick* testa su i u drugim studijama uglavnom negativni ili pozitivni u manjeg broja ispitanika (18, 42). To objašnjava potrebu za provođenjem intradermalnog testa u slučaju negativnog *prick* testa. Također, u ovoj studiji neki ispitanici nisu testirani na suspektno jodno kontrastno sredstvo, ako je ono poznato, što utječe na broj slučajeva s pozitivnim rezultatima kožnih testova. Način provjere točnosti rezultata kožnih testova jeste naknadna ekspozicija testiranim jodnim kontrastnim sredstvima. Ponovna ekspozicija (eng. *drug provocation test* = DPT) provodi se u dobro opremljenim centrima s educiranim osobljem, jer se radi o potencijalno opasnom postupku. Ponovna ekspozicija provodi se u slučaju negativnog ishoda kožnog testa na određeno kontrastno sredstvo kako bi se potvrdila njegova sigurnost i točnost provedenog testiranja. Istraživanja pokazuju različitu osjetljivost kožnih testova obzirom na vrstu



prethodne reakcije: u slučaju neposrednih reakcija osjetljivost je visoka, odnosno mala je vjerojatnost neželjene reakcije pri ponovnoj ekspoziciji, dok je u slučaju odgođenih reakcija osjetljivost značajno manja (43, 44). Studija koju su proveli Torres i sur. pokazuje kako značajan broj ispitanika unatoč negativnim rezultatima kožnih testova doživi neželjenu odgođenu reakciju pri ekspoziciji nekom od testiranih kontrastnih sredstava (44).

Prilikom očitavanja kožnih testova pojedini rezultati su definirani kao granično pozitivni. Tumačenje takvog rezultata i davanje savjeta ovisi o težini prethodne reakcije, komorbiditetima te postojanju alergijske diateze. Ukoliko je rezultat testa na određeno kontrastno sredstvo granično pozitivan, a prethodna reakcija procijenjena kao teška, preporuka je ne primjenjivati to sredstvo.

U ovoj studiji najveći broj pozitivnih rezultata intradermalnog testa susreće se za Omnipaque 300, a granično pozitivnih za Ultravist 370. Oba sredstva pripadaju skupini neionskih monomera, danas najčešće korištenih jodnih kontrastnih sredstava. Međutim, zbog malog broja ispitanika i neprovođenja naknadne ekspozicije nije moguće govoriti o većoj ili manjoj sigurnosti pojedinih kontrastnih sredstava.

### **5.5. Premedikacija**

Preporuku za premedikaciju i režim provedena iste dobilo je 51 % ispitanika ove studije. Odluka o premedikaciji donosi se na temelju rezultata kožnih testova, ali i na temelju težine prethodne reakcije; ukoliko je u ispitanika prisutna alergijska diateza ili je prethodna reakcija procijenjena kao teška, daje se preporuka za premedikaciju čak i ako su rezultati kožnih testova negativni. Naime, kožnim testovima ne može se detektirati pseudoalergijska reakcija, a takve su reakcije moguće kod buduće primjene. Stoga, ispitanici kojima premedikacija nije preporučena su imali negativne rezultate kožnih testova te blagu prethodnu neželjenu reakciju ili reakciju koja nije procijenjena kao alergijska, već kao fiziološka. Uvid u opravdanost i uspješnost premedikacije dobiva se prospektivnim praćenjem ispitanika u narednim ekspozicijama jodnim kontrastnim sredstvima. Jedno istraživanje provedeno u Poljskoj pokazalo je značajno smanjenje broja reakcija preosjetljivosti nakon primjene premedikacije ispitanicima s anamnestičkim podatkom o reakciji koja je procijenjena kao blaga alergijska reakcija, bez obzira je li primijenjena manja ili veća doza kortikosteroida i antihistaminika, ali pacijenti koji su imali teške reakcije su isključeni iz studije (45). Rezultati studije koju su proveli Lasser i sur., kao i preporuke American College of Radiology, ističu kako još nije utvrđen značaj premedikacije u sprječavanju umjerenih i teških reakcija

preosjetljivosti (46, 47). Unatoč tome, preporuka je i praksa u slučaju umjerenih i teških reakcija preosjetljivosti, primijeniti premedikaciju pri naknadnoj ekspoziciji; razlog tome mogu biti negativni rezultati kožnih testova i shodno tomu mogućnost pseudoalergijske reakcije. Nasuprot tome, rezultati studije Mervaka i sur. ukazuju na veći rizik neželjenih reakcija unatoč premedikaciji u ispitanika koji su imali prethodnu reakciju na jedno kontrastno sredstvo u odnosu na one koji su premedikaciju dobili iz drugih razloga (48).

U ovoj studiji nije uočena značajna povezanost između rezultata kožnih testova za pojedina kontrastna sredstva i preporuke za premedikaciju. Unatoč tome, prisutna je značajna povezanost između preporuke za premedikaciju i spazma dišnih puteva kao prethodne neželjene reakcije. Spazam dišnih puteva predstavlja tešku neposrednu reakciju, koja može biti životno ugrožavajuća, te je u tom slučaju razumna preporuka za premedikaciju čak i unatoč negativnim rezultatima kožnih testova.

### **5.6. Ograničenja i doprinos studije**

Ova studija ima nekoliko faktora koji ograničavaju ekstrapolaciju zaključaka donesenih interpretacijom njezinih rezultata. Na prvom je mjestu broj ispitanika, koji nije dovoljno velik da bi omogućio dovoljno preciznu statističku evaluaciju. Drugi ograničavajući čimbenik je taj što u većini slučajeva ne postoji podatak o primijenjenom jednom kontrastnom sredstvu pri inicijalnoj reakciji, što bi omogućilo uvid u povezanost suspektnog sredstva sa rezultatima kožnih testova. Također, ako je suspektno jedno kontrastno sredstvo poznato, a reakcija procijenjena kao teška, nije se provodio kožni test na to sredstvo, a to može utjecati na ukupan broj pozitivnih rezultata kožnih testova te u konačnici i na rezultate ove studije. Provođenje kožnih testova na suspektna kontrastna sredstva pruža informaciju je li inicijalna reakcija bila alergijske naravi, te se isključivanjem tog sredstva iz kožnih testova ne dobiva informacija o samoj naravi reakcije zbog koje se kožni testovi provode. Također, nisu svi ispitanici testirani na svih 6 jodnih kontrastnih sredstava, već je broj provedenih kožnih testova za svako sredstvo različit, što otežava procjenu određenih sredstava kao sigurnijih u odnosu na ostala. Ono što isto otežava donošenje odluka u kliničkoj praksi, ali i otežava statističku evaluaciju u ovoj studiji, jeste granično pozitivan ishod kožnih testova.

Podaci i rezultati ove studije mogu poslužiti za buduće studije: pri ponovnoj ekspoziciji ispitanika iz ove studije može se zaključiti jesu li postupci koji su provedeni nakon suspektne preosjetljivosti doveli do eliminacije potencijalno opasnog kontrastnog sredstva i

do prevencije naknadnih neželjenih reakcija. Na taj način može se dobiti uvid u učinkovitost premedikacije u onih kojima je ista preporučena.

## 6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. Najveći broj prethodnih neželjenih reakcija bio je uzrokovan kontrastnim sredstvom Visipaque 320 (iodiksanol).
2. Nije uočena značajna povezanost između rezultata kožnih testova i spola, unatoč tome što veći postotak ispitanika čine žene.
3. Nije uočena značajna povezanost između rezultata kožnih testova i dobi ispitanika.
4. Nije uočena značajna povezanost između rezultata kožnih testova i vremenskog razmaka od prethodne neželjene reakcije na jedno kontrastno sredstvo.
5. Nije uočena značajna povezanost rezultata kožnih testova i komorbiditeta, osim značajne povezanosti između granično pozitivnih rezultata intradermalnog testa na Iomeron 400 (iomeprol) i šećerne bolesti.
6. Nije uočena značajna povezanost između rezultata kožnih testova i postojanja preosjetljivosti na druge alergene, osim značajne povezanosti između granično pozitivnih rezultata intradermalnog testa na Ultravist 370 (iopromid) i preosjetljivosti na kontaktne alergene.
7. Nije uočena značajna povezanost između rezultata kožnih testova i reakcija preosjetljivosti na lijekove.
8. Nije uočena značajna povezanost između rezultata kožnih testova i davanja preporuke za premedikaciju.
9. Uočena je značajna povezanost između spazma dišnih puteva kao prethodne neželjene reakcije i davanja preporuke za premedikaciju.
10. Nije uočena značajna povezanost između rezultata kožnih testova i prethodne neželjene reakcije.

## 7. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Cilj istraživanja bio je utvrditi postotak ispitanika s pozitivnim kožnim testom na jodna kontrastna sredstva te ispitati povezanost rezultata kožnih testova s težinom i karakteristikama prethodne neželjene reakcije, vremenskim razmakom od reakcije, postojanjem preosjetljivosti na druge alergene, dobi, spolom i komorbiditetima.

**Nacrt studije:** presječno istraživanje

**Ispitanici i metode:** Ispitanici su bili pacijenti koji su podvrgnuti kožnim testovima na jodna kontrastna sredstva u Dnevnoj bolnici za kliničku farmakologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Osijek u razdoblju od početka siječnja 2017. godine do kraja prosinca 2021. godine. Ukupan broj ispitanika je 46. Podaci prikupljeni iz medicinske dokumentacije (demografski podaci, podaci o prethodnoj neželjenoj reakciji na jodno kontrastno sredstvo, preosjetljivost na druge alergene, komorbiditeti, preporuka za premedikaciju) su analizirani i uspoređivani.

**Rezultati:** Nije zabilježen niti jedan *prick* test s pozitivnim ishodom. Najveći broj intradermalnih testova s pozitivnim ishodom bio je na Omnipaque 300. Povezanost je uočena između sljedećih varijabli: granično pozitivnog intradermalnog testa na Iomeron 400 i šećerne bolesti; granično pozitivnog intradermalnog testa na Ultravist 370 i preosjetljivosti na kontaktne alergene; spazma dišnih puteva i preporuke za premedikaciju. Između ostalih varijabli nije uočena značajna razlika.

**Zaključak:** Ova presječna studija potvrdila je da su rezultati kožnog testiranja neposredne i odgođene preosjetljivosti na jodna kontrastna sredstva većinom negativni. Unatoč tome, premedikacija je preporučena kao mjera prevencije svim ispitanicima koji su imali težu prethodnu neželjenu reakciju, čak i ako kožni testovi nisu potvrdili postojanje preosjetljivosti jer negativni kožni testovi ne isključuju mogućnost pseudoalergijske reakcije.

**Ključne riječi:** jodna kontrastna sredstva; kožni testovi; premedikacija; preosjetljivost

## 8. SUMMARY

### **Outcomes of testing of immediate and delayed hypersensitivity to iodine contrast media**

**Objectives:** The aim of the study was to evaluate the percentage of subjects with a positive skin test for iodine contrast media and to examine the relationship between skin test results and severity and characteristics of previous adverse reactions, time interval from reaction, hypersensitivity to other allergens, age, sex and comorbidities.

**Study design:** The study was conducted as a cross-sectional study.

**Subjects and methods:** The subjects were patients who underwent skin tests for iodine contrast media in Clinical Pharmacology outpatient clinic at the Clinic for Internal Diseases as a part of University Hospital Center Osijek, in the period from January 2017 to the end of December 2021. The total number of subjects was 46. Data collected from medical records (demographic data, data on previous adverse reactions to iodine contrast media, hypersensitivity to other allergens, comorbidities, recommendation for premedication) were analyzed and compared.

**Results:** No prick test with a positive outcome was observed. The largest number of intradermal tests with a positive outcome was for Omnipaque 300. An association between the following variables was observed: borderline positive intradermal test for Iomeron 400 and diabetes mellitus; borderline positive intradermal test for Ultravist 370 and hypersensitivity to contact allergens; airway spasm and premedication recommendations. No significant difference was observed between the other variables.

**Conclusion:** This cross-sectional study confirmed that the results of skin testing for immediate and delayed hypersensitivity to iodine contrast media are mostly negative. Nevertheless, premedication was recommended as a prevention measure to all subjects who had a severe previous adverse reaction, even if skin tests did not confirm the existence of hypersensitivity.

**Keywords:** hypersensitivity; iodine contrast media; premedication; skin tests

**9. LITERATURA**

1. Christiansen C. X-ray contrast media—an overview. *Toxicology*. 2005;209(2):185–187.
2. Bansie RD, Karim AF, van Maaren MS, Hermans MA, van Daele P, Gerth van Wijk R. Assessment of immediate and non-immediate hypersensitivity contrast reactions by skin tests and provocation tests: A review. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2021;35:20587384211015061.
3. Bush WH, Swanson DP. Acute reactions to intravascular contrast media: types, risk factors, recognition, and specific treatment. *AJR Am J Roentgenol*. 1991;157(6):1153-61.
4. Bottinor W, Polkampally P, Jovin I. Adverse reactions to iodinated contrast media. *Int J Angiol*. 2013;22(3):149–154.
5. Beckett KR , Moriarity AK, Langer JM. Safe Use of Contrast Media: What the Radiologist Needs to Know. *RadioGraphics*. 2015;35:1738–1750.
6. Yang JS, Peng YR, Tsai SC, Tyan YS, Lu CC, Chiu HY i sur. The molecular mechanism of contrast-induced nephropathy (CIN) and its link to in vitro studies on iodinated contrast media (CM). *BioMedicine*. 2018;8(1):1
7. Meurer K, Kelsch B, Hogstrom B. The pharmacokinetic profile, tolerability and safety of the iodinated, non-ionic, dimeric contrast medium Iosimanol 340 injection in healthy human subjects. *Acta Radiologica*. 2015;56(5):581–586
8. Cochran ST, Bomyea K, Sayre JW. Trends in Adverse Events After IV Administration of Contrast Media. *American Journal of Roentgenology*. 2001;176:1385-1388.
9. Singh J, Daftary A. Iodinated contrast media and their adverse reactions. *J Nucl Med Technol*. 2008;36(2):69-74.
10. Lang DM. Anaphylactoid and anaphylactic reactions. Hazards of beta-blockers. *Drug Saf*. 1995;12(5):299-304.
11. Kim E, Jung H, Suh J, Choi S, Shin JG. The Association Between Iodinated Contrast Media Induced Hypersensitivity and HLA Class I Genotypes in Koreans. *Transl Clin Pharmacol*. 2021;29(2):107-116.
12. Chung SJ, Kang DY, Lee W, Lee SB, Kim S, Lee SE. HLA-DRB1\*15: 02 Is Associated With Iodinated Contrast Media-Related Anaphylaxis. *Invest Radiol*. 2020;55(5):304-309.

13. Torres MJ, Trautmann A, Böhm I, Scherer K, Barbaud A, Bavbek S, i sur. Practice parameters for diagnosing and managing iodinated contrast media hypersensitivity. *Allergy*. 2021;76(5):1325-1339.
14. Stellato C, de Crescenzo G, Patella V, Mastronardi P, Mazzearella B, Marone G. Human basophil/mast cell releasability. XI. Heterogeneity of the effects of contrast media on mediator release. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97(3):838-50.
15. McNeil BD, Pundir P, Meeker S, Han L, Udem BJ, Kulka M. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. 2015;12;519(7542):237-41.
16. Kuefner MA, Feurle J, Petersen J, Uder M, Schwelberger HG. Influence of iodinated contrast media on the activities of histamine inactivating enzymes diamine oxidase and histamine N-methyltransferase in vitro. *Allergol Immunopathol* 2014;42(4):324-328.
17. Dewachter P i Savic L. Perioperative anaphylaxis: pathophysiology, clinical presentation and management. *BJA Education*. 2019;19(10):313-320.
18. Brockow K, Romano A, Aberer W, Bircher AJ, Barbaud A, Bonadonna P, i sur. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media – a European multicenter study. *Allergy*. 2009;64:234–241.
19. Meth MJ, Maibach HI. Current understanding of contrast media reactions and implications for clinical management. *Drug Saf*. 2006;29(2):133-41.
20. Skin prick testing for the diagnosis of allergic disease A manual for practitioners ASCIA Skin Prick Test Manual 2 Contents. 2016.
21. Goksel O, Aydın O, Atasoy C, Akyar S, Demirel YS, Misirligil Z, i sur. Hypersensitivity Reactions to Contrast Media: Prevalence, Risk Factors and the Role of Skin Tests in Diagnosis – A Cross-Sectional Survey. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;155:297–305.
22. Soyuyigit S, Goksel O, Aydın O, Gencturk Z, Bavbek S. What is the clinical value of negative predictive values of skin tests to iodinated contrast media? *Allergy Asthma Proc*. 2016;37(6):482-488.
23. Yoon SH, Lee SY, Kang HR, Kim JY, Hahn S, Park CM. Skin tests in patients with hypersensitivity reaction to iodinated contrast media: a meta-analysis. *Allergy*. 2015;70(6):625-37.
24. Hemmings O, Kwok M, McKendry R, Santos AF. Basophil Activation Test: Old and New Applications in Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018;18(12):77.



25. Cha MJ, Kang DJ, Lee W, Yoon SH, Choi YH, Byun JS i sur. Hypersensitivity Reactions to Iodinated Contrast Media: A Multicenter Study of 196 081 Patients. *Radiology*. 2019;293(1):117-124.
26. Park SJ, Kang DY, Sohn KH, Yoon SH, Lee W, Choi YH, i sur. Immediate Mild Reactions to CT with Iodinated Contrast Media: Strategy of Contrast Media Readministration without Corticosteroids. *Radiology*. 2018;288(3):710-716.
27. Freed KS, Leder RA, Alexander C, DeLong DM, Kliewer MA. Breakthrough adverse reactions to low-osmolar contrast media after steroid premedication. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;176:1389–1392.
28. Schrijvers R, Breynaert C, Ahmedali Y, Bourrain JL, Demoly P, Chiriac AM. Skin Testing for Suspected Iodinated Contrast Media Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1246-1254
29. Davenport MS, Cohan RH, Caoili EM, Ellis JH. Repeat contrast medium reactions in premedicated patients: frequency and severity. *Radiology*. 2009;253(2):372-9.
30. Marušić M. Uvod u znanstveni rad u medicini. 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
31. Trautmann A, Brockow K, Behle V, Stoevesandt J. Radiocontrast Media Hypersensitivity: Skin Testing Differentiates Allergy From Nonallergic Reactions and Identifies a Safe Alternative as Proven by Intravenous Provocation. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(7):2218-2224.
32. Salas M, Gomez F, Fernandez TD, Doña I, Aranda A, Ariza A i sur. Diagnosis of immediate hypersensitivity reactions to radiocontrast media. *Allergy*. 2013;68(9):1203-6.
33. Pradubpongsa P, Dhana N, Jongjarearnprasert K, Janpanich S, Thongngarm T. Adverse reactions to iodinated contrast media: prevalence, risk factors and outcome – the results of a 3-year period. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2013;31(4):299-306.
34. Nucera E, Parrinello G, Gangemi S, Buonomo A, Aruanno A, Lohmeyer FM. Contrast Medium Hypersensitivity: A Large Italian Study with Long-Term Follow-Up. *Biomedicines*. 2022;10(4):759.
35. Sánchez L, Tornero P, Tomas M, De Barrio M, Herrero T, Rueda M i sur. Delayed Type Hypersensitivity to Iodinated Contrast Media: Diagnosis and Cross-reactivity. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;123:2.

36. Kobayashi D, Takahashi O, Ueda T, Deshpande GA, Arioka, Fukui T. Risk factors for adverse reactions from contrast agents for computed tomography. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2013;30;13:18.
37. Boehm I, Morelli J, Nairz K, Hasenbank Keller PS, Heverhagen JT. Beta blockers and intravenous roentgen contrast materials: Which risks do exist? *Eur J Intern Med.* 2016;35:17-18.
38. Lang DM, Alpern MB, Visintainer PF, Smith ST. Elevated risk of anaphylactoid reaction from radiographic contrast media is associated with both beta-blocker exposure and cardiovascular disorders. *Arch Intern Med.* 1993;13;153(17):2033-40.
39. Andreucci M, Solomon R, Tasanarong A. Side Effects of Radiographic Contrast Media: Pathogenesis, Risk Factors, and Prevention. *Biomed Res Int.* 2014;2014:741018.
40. Wu YW, Leow KS, Zhu Y, Tan CH. Prevention and Management of Adverse Reactions Induced by Iodinated Contrast Media. *Ann Acad Med Singap.* 2016;45(4):157-64.
41. Gharekhanloo F, Torabian S. (2012). Comparison of allergic adverse effects and contrast enhancement between iodixanol and iopromide. *Iranian journal of radiology : a quarterly journal published by the Iranian Radiological Society.* 2021;9(2):63–66.
42. Kampitak T, Chantaphakul H, Klaewsongkram J, Ruxrungham K. Skin Testing for the Diagnosis of Immediate Hypersensitivity Reaction to Iodinated Contrast Media. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2009;123:2.
43. Sesé L, Gaouar H, Autegarden JE, Alari A, Amsler E, Vial-Dupuy A i sur. Immediate hypersensitivity to iodinated contrast media: diagnostic accuracy of skin tests and intravenous provocation test with low dose. *Clin Exp Allergy.* 2016;46(3):472-8.
44. Torres MJ, Gomez F, Rosado A, Doña I, Blanca-Lopez N, Cañamero MD i sur. Skin And Drug Provocation Tests In The Diagnosis Of Non-Immediate Hypersensitivity Reactions To Iodinated Contrast Media. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2011;127:2.
45. Specjalski K, Górska L, Wajda B, Chełmińska M, Jassem E. Oral premedication in patients with a history suggesting hypersensitivity to iodinated contrast media. *Postepy Dermatol Alergol.* 2020;37(4):520-523.
46. Lasser EC, Berry CC, Mishkin MM, Williamson B, Zheutlin N, Silverman JM. Pretreatment with corticosteroids to prevent adverse reactions to nonionic contrast media. *AJR Am J Roentgenol.* 1994;162:523–6.

47. American College of Radiology (ACR). Manual on contrast media. 2018. Dostupno na adresi: <http://www.acr.org/clinical-resources/contrast-manual>. Datum pristupa: 02.04.2022.
48. Mervak BM, Davenport MS, Ellis JH, Cohan RH. Rates of Breakthrough Reactions in Inpatients at High Risk Receiving Premedication Before Contrast-Enhanced CT. *American Journal of Roentgenology*. 2015;205:77-84.

**10. ŽIVOTOPIS****OSOBNI PODACI**

Ime i prezime: Magdalena Pastović  
 Datum rođenja: 3. studenog 1997.  
 Mjesto rođenja: Slavonski Brod  
 Adresa: Obla odvojak III./2, 32270 Županja  
 E-mail: pastovicmagdalena@gmail.com  
 Mobilni telefon: 0958574917

**OBRAZOVANJE**

2004. – 2012. Osnovna škola Ivana Kozarca, Županja  
 2012. – 2016. Prirodoslovno-matematička gimnazija Županja  
 2016. – trenutno Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij  
 medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J.J.  
 Strossmayera u Osijeku

**IZVANNASTAVNE AKTIVNOSTI**

2016 – 2022. Članica studentske udruge CROMSIC  
 2020. Demonstrator na katedri za farmakologiju  
 2021. Volontiranje u pandemiji  
 2022. Organizacija simpozija „Organizirajmo zdravstvo“