

## ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ORIGINAL PAPER

# Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στα ιωδιούχα ραδιοσκιαγραφικά Αλλεργιολογική προσπέλαση και δεδομένα επαναχορήγησης

**ΣΚΟΠΟΣ** Η καταγραφή και η διαγνωστική προσπέλαση αντιδράσεων υπερευαισθησίας (ΑΥ) σε ιωδιούχα ραδιοσκιαγραφικά (IPM), καθώς και η έκβαση σε επαναχορήγησή τους. **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ** Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν οι ασθενείς με ΑΥ κατά τη διάρκεια έγχυσης IPM ή έως 7 ημέρες μετά, σε διάστημα 5 ετών. Πραγματοποιήθηκαν λήψη λεπτομερούς ιστορικού και διενέργεια δερματικών δοκιμασιών (ΔΔ) (διά νυγμού, ενδοδερμικών και επιδερμικών), με ευρύ φάσμα σκευασμάτων IPM. Ενδεχόμενες μεταγενέστερες χορηγήσεις IPM στους ασθενείς καταγράφηκαν σε δεύτερο χρόνο, μέσω τηλεφωνικής επικοινωνίας. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** Αξιολογήθηκαν 90 ασθενείς (47 γυναίκες, 52%), ηλικίας  $54 \pm 15$  ετών. Είκοσι έξι από τους 72 (36%) που γνώριζαν, ανέφεραν με βεβαιότητα ότι δεν είχαν λάβει IPM στο παρελθόν. Οι 38 (42,2%) ανέφεραν άμεση αντίδραση, 50 (56,6%) επιβραδυνόμενη, ενώ οι υπόλοιποι (2,2%) δεν μπορούσαν να ανακαλέσουν λεπτομέρειες της αντίδρασης. Οι συχνότερες εκδηλώσεις συνολικά ήταν κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα (43,3%) και κνίδωση/αγγειοοίδημα (ΑΟ) (27,8%). Οι συχνότερες άμεσες αντιδράσεις αφορούσαν σε αναφυλαξία (38,9%) και κνίδωση/ΑΟ (36,1%), ενώ στις επιβραδυνόμενες αντιδράσεις περιλαμβάνονταν κηλιδοβλατιδώδη εξανθήματα (75%) και όψιμη κνίδωση/ΑΟ (21,2%). Η ιοδιξανόλη ήταν το συχνότερα ενοχοποιούμενο (36,7%) σκιαγραφικό μέσο. Σε 32/90 ασθενείς (35,6%) το ενοχοποιούμενο IPM δεν ταυτοποιήθηκε από το ιστορικό. Οι 42/90 ασθενείς (46,7%) υποβλήθηκαν σε ΔΔ: 8 (19%) ήταν θετικές και 34 (81%) αρνητικές. Το ποσοστό των θετικών ΔΔ ήταν 17% στις άμεσες και 21% στις επιβραδυνόμενες ΑΥ, αντίστοιχα. Ο μέσος χρόνος διενέργειας των ΔΔ από την αντίδραση ήταν  $5,7 \pm 4,6$  μήνες για τις θετικές και  $41 \pm 70$  μήνες για τις αρνητικές. Στο 20,6% του συνόλου των ασθενών επαναχορηγήθηκε IPM, χωρίς να παρατηρηθεί αντίδραση. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ** Ο αλλεργιολογικός έλεγχος είναι χρήσιμος στη διαγνωστική προσπέλαση τόσο των άμεσων όσο και των επιβραδυνόμενων αντιδράσεων σε IPM. Η διενέργεια ΔΔ σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά την αντίδραση αυξάνει σημαντικά την ευαισθησία τους.

Τα ιωδιούχα ραδιοσκιαγραφικά μέσα (IPM) διακρίνονται με βάση το φορτίο τους σε ιοντικά και μη ιοντικά, ενώ σε κάθε κατηγορία υπάρχουν μονομερή και διμερή μόρια. Τα IPM που κυρίως χρησιμοποιούνται σήμερα ανήκουν σε τρεις ομάδες: (α) Χαμηλής ωσμοτικότητας ιοντικά διμερή (ιοξαγάτη), (β) χαμηλής ωσμοτικότητας μη ιοντικά μονομερή (ιοεξόλη, ιοβερσόλη, ιομπιτριδόλη, ιομεπρόλη, ιοπαμιδόλη, ιοπρομίδη, ιοπεντόλη) και (γ) ισοωσμοτικά μη ιοντικά διμερή (ιοδιξανόλη).<sup>1</sup> Τα μη ιοντικά

διμερή δημιουργήθηκαν προκειμένου να μειωθεί περαιτέρω η ωσμοτικότητα των IPM στην οποία αποδόθηκαν υψηλά ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών, διατηρώντας την απαιτούμενη ποσότητα ιωδίου για την απορρόφηση της ακτινοβολίας Χ.

Κλινικές μελέτες κατέδειξαν ότι η χρήση νεότερων σκιαγραφικών χαμηλής ωσμοτικότητας σχετίζεται με χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, αλλά και αντιδράσεων υπερευαισθησίας (ΑΥ) ειδικότερα: Η

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2017, 34(1):104-112  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2017, 34(1):104-112

Μ. Ποτίκα\*,<sup>1</sup>  
Μ. Μακρής\*,<sup>1</sup>  
Ι. Κοντογιωργάκη,<sup>1</sup>  
Χ. Σάνδηλος,<sup>1</sup>  
Ξ. Αγγελίδης,<sup>1</sup>  
Χ. Κουλίας,<sup>1</sup>  
Κ. Χλίβα,<sup>1</sup>  
Κ. Τυλιγάδα,<sup>1,2</sup>  
Δ. Ρηγόπουλος<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Μονάδα Αλλεργιολογίας  
«Δ. Καλογερομήτρος», Β΄ Κλινική  
Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων,  
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Περιφερειακό  
Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν», Αθήνα  
<sup>2</sup>Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Ιατρική  
Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό  
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Hypersensitivity reactions  
to radiocontrast media:  
Readministration based  
on allergic evaluation

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Αλλεργία  
Αντιδράσεις υπερευαισθησίας  
Ραδιοσκιαγραφικά

Υποβλήθηκε 26.4.2016  
Εγκρίθηκε 13.5.2016

\* Οι πρώτοι δύο συγγραφείς συμμετείχαν εξ ίσου στην εκπόνηση και στη συγγραφή της εργασίας.

επίπτωση των ήπιων αντιδράσεων μειώθηκε από 3,8–12,7% που είχε αποδοθεί στα υψηλής ωσμωτικότητας σε 0,7–3,1% για τα χαμηλής ωσμωτικότητας σκευάσματα, ενώ, όσον αφορά στις σοβαρές αντιδράσεις, η επίπτωση μειώθηκε από 0,1–0,4% σε 0,02–0,04%, αντίστοιχα.<sup>2,3</sup> Συνολικά, τα IPM θεωρούνται ασφαλή, με την πλειοψηφία των ΑΥ να είναι ήπιες-μέτριες βαρύτητας, ενώ οι θάνατοι από αναφυλαξία είναι εξαιρετικά σπάνιοι (1/100.000 χορηγήσεις).<sup>4</sup>

Οι ΑΥ σε IPM χωρίζονται με βάση τον χρόνο εμφάνισης των συμπτωμάτων σε άμεσες (έναρξη  $\leq 1$  ώρα μετά τη χορήγηση) και σε επιβραδυνόμενες ( $\geq 1$  ώρα μετά τη χορήγηση). Οι άμεσου τύπου αντιδράσεις παρουσιάζουν ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων που κυμαίνονται από ήπιες δερματικές (κνίδωση, αγγειοοίδημα [ΑΟ]) έως και σοβαρά επεισόδια αναφυλαξίας που μπορεί να οδηγήσουν σε θάνατο. Η ύπαρξη ειδικών IgE σε ασθενείς που εμφάνισαν άμεσου τύπου ΑΥ σε IPM επιβεβαιώθηκε τόσο από την κατάδειξη θετικών δερματικών δοκιμασιών (ΔΔ) όσο και από την ανίχνευση ειδικών IgE στον ορό των εν λόγω ασθενών.<sup>5,6</sup> Ωστόσο, με βάση την παρατήρηση ότι σε αρκετές περιπτώσεις άμεσης ΑΥ δεν ανευρέθηκε ειδική IgE ή δεν προηγήθηκε έκθεση σε IPM, θεωρείται πιθανή η ύπαρξη και εναλλακτικών εμπλεκόμενων μηχανισμών, όπως η μη ειδική αποκοκκίωση μαστοκυττάρων και βασεοφίλων, η ενεργοποίηση συμπληρώματος ή ο σχηματισμός βραδυκινίνης.<sup>7-9</sup> Επιπρόσθετα, σύγχρονες διαγνωστικές μέθοδοι έχουν αξιοποιηθεί ερευνητικά για την εξακρίβωση του μηχανισμού στις άμεσες ΑΥ, όπως η δοκιμασία ενεργοποίησης βασεοφίλων (BAT)<sup>10</sup> και η μέτρηση επιπέδων τρυπτάσης και ισταμίνης αίματος.<sup>11</sup>

Οι επιβραδυνόμενες ΑΥ μετά τη χορήγηση IPM συχνότερα εκδηλώνονται με τη μορφή κηλιδοβλατιδώδους εξανθήματος και επιβραδυνόμενης κνίδωσης, ενώ έχουν περιγραφεί σπανιότερα πιο σοβαρά εξανθήματα (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms [DRESS], Stevens Johnson, Toxin Epidermal Neorolysis [TEN]).<sup>12</sup> Ως προς τον μηχανισμό δράσης, στις επιβραδυνόμενες ΑΥ έχει καταδειχθεί η συμμετοχή T-λεμφοκυττάρων τόσο με την ανεύρεση περιαγγειακών λεμφοκυτταρικών διηθήσεων σε βιοψίες ασθενών με κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα<sup>13</sup> όσο και με την κατάδειξη ειδικού T-κυτταρικού πληθυσμού έναντι των ενοχοποιούμενων IPM κατά τη διενέργεια δοκιμασίας μετασχηματισμού λεμφοκυττάρων (lymphocyte transformation test, LTT).<sup>14,15</sup>

Η αλλεργιολογική διερεύνηση σε ασθενείς με ιστορικό αντίδρασης υπερευαισθησίας σε IPM προκειμένου να βρεθεί ασφαλές σκιαγραφικό είναι αναγκαία για δύο κυρίως λόγους: (α) Θεωρούνται σκευάσματα που συμπεριλαμβάνονται σε μια απαραίτητη και αναντικατάστατη κατηγορία,

επομένως η σύσταση για μελλοντική πλήρη αποφυγή τους δεν είναι υλοποιήσιμη και (β) η εμφάνιση σοβαρών αναφυλακτικών αντιδράσεων σε IPM δεν μπορεί να αποτραπεί με τη χορήγηση προθεραπείας με κορτικοστεροειδή και αντιισταμινικά.<sup>16</sup>

Οι ΔΔ αποτελούν χρήσιμο και ασφαλές διαγνωστικό εργαλείο τόσο στις άμεσες (διά νυγμού [ΔΔΝ] και ενδοδερμικές δοκιμασίες [ΕΔ]) όσο και στις επιβραδυνόμενες (ΕΔ και επιδερμικές δοκιμασίες [ΕΠΔ]) ΑΥ, που χαρακτηρίζεται από υψηλή προγνωστική αξία. Αρκετές μελέτες έχουν καταδείξει την ύπαρξη διασταυρούμενης αντιδραστικότητας μεταξύ των IPM, ιδιαίτερα στις μη άμεσου τύπου αντιδράσεις.<sup>17</sup> Επιπρόσθετα, οι δοκιμασίες ελεγχόμενης πρόκλησης μπορούν να αξιοποιηθούν για την επιλογή ασφαλούς εναλλακτικού IPM σε περιπτώσεις άμεσης ΑΥ.<sup>18</sup>

Στο πλαίσιο αυτό σχεδιάστηκε η παρούσα μελέτη με σκοπό (α) την καταγραφή και τη διαγνωστική προσπέλαση με ΔΔ των ΑΥ στα IPM, καθώς και (β) την καταγραφή επαναχορήγησης IPM και ενδεχόμενων αντιδράσεων σε αυτή σε ασθενείς με τεκμηριωμένο ιστορικό ΑΥ.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

### Σχεδιασμός μελέτης

Η παρούσα μελέτη διεξήχθη στη Μονάδα Αλλεργιολογίας «Δ. Καλογερομήτρος» της Β΄ Κλινικής Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Πρόκειται για μελέτη η οποία περιλάμβανε κατά σειρά τα εξής: (α) Καταγραφή λεπτομερούς ιστορικού φαρμακευτικής αλλεργίας ασθενών που προσήλθαν στα εξωτερικά ιατρεία του Ειδικού Ιατρείου Φαρμακευτικής Αλλεργίας της Μονάδας ή εκτιμήθηκαν κατά τη διάρκεια νοσηλείας τους στο Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν» με ΑΥ σε IPM, (β) διενέργεια ΔΔΝ, ΕΔ και ΕΠΔ (patch tests), ανάλογα με τον τύπο της ΑΥ, τουλάχιστον ένα μήνα μετά την πλήρη αποδρομή της συμπτωματολογίας και έκτοτε το συντομότερα δυνατό και (γ) τηλεφωνική επικοινωνία και συμπλήρωση σχετικού ερωτηματολογίου ενδεχόμενης επαναχορήγησης IPM στους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε αλλεργιολογικό έλεγχο.

### Ασθενείς

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς, ανεξαρτήτως ηλικίας, με ιστορικό εμφάνισης αντίδρασης έως και 7 ημέρες μετά τη χορήγηση IPM, οι οποίοι εξετάστηκαν για πρώτη φορά στη Μονάδα το διάστημα από 31.5.2010–31.10.2015. Από την ανάλυση εξαιρέθηκαν ασθενείς με επιβραδυνόμενες αντιδράσεις που ελάμβαναν αγωγή με άλλα σκευάσματα για διάστημα <12 εβδομάδων ή έπασχαν από υποκείμενα νοσήματα, τα οποία θα μπορούσαν να προκαλέσουν την εν λόγω εικόνα (λοιμώξεις, αυτοάνοσα νοσήματα).

## Καταγραφή αντίδρασης-ιστορικού φαρμακευτικής αλλεργίας

Το ιστορικό φαρμακευτικής αλλεργίας που καταγράφηκε ήταν το προτεινόμενο από την Ομάδα Φαρμακευτικής Αλλεργίας της Ευρωπαϊκής Ακαδημίας Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας.<sup>19</sup> Πιο συγκεκριμένα, καταγράφονταν: Η ημερομηνία εκδήλωσης της ΑΥ, το υπεύθυνο σκιαγραφικό, η ενδεχόμενη λήψη προθεραπείας, ο χρόνος εμφάνισης της αντίδρασης σε σχέση με τη χορήγηση, τα σημεία και τα συμπτώματα που εμφανίστηκαν ανά σύστημα, η εξέλιξη της αντίδρασης και ο τρόπος αντιμετώπισης της. Επιπρόσθετα, καταγράφονταν η υποκείμενη νόσος, το λοιπό ιατρικό ιστορικό, η ταυτόχρονη λήψη άλλων φαρμάκων και ο χρόνος έναρξής τους, καθώς και οι ενδεχόμενες αντιδράσεις σε προηγούμενες χορηγήσεις IPM.

Με βάση τον χρόνο που μεσολάβησε από τη χορήγηση, οι αντιδράσεις κατηγοριοποιήθηκαν ως άμεσες ( $\leq 1$  ώρα μετά την έγχυση) ή επιβραδυνόμενες ( $>1$  ώρα μετά).

## Δερματικές δοκιμασίες

Με βάση την αναφερόμενη αντίδραση και το υπεύθυνο IPM, όπου ήταν γνωστό, διενεργήθηκαν ΔΔ, ως εξής: ΔΔΝ και ΕΔ για άμεση ανάγνωση σε ιστορικό άμεσης αντίδρασης, ενώ ΕΔ και ΕπΔ για επιβραδυνόμενη ανάγνωση στις 48 και 72 ώρες στις επιβραδυνόμενες αντιδράσεις. Όλοι οι ασθενείς ελέγχονταν με τα μη ιοντικά μονομερή ιοεξόλη, ιοβερσόλη, ιομπιτριδόλη, ιοδιζανόλη, ιομπερόλη, ιοπαμιδόλη, ιοπρομίδη, το μη ιοντικό διμερές ιοδιξανόλη και το πόσιμο διάλυμα γαστρογραφίνης (διατριζοϊκό νάτριο και αντιμονιακή μεγλουμίνη).

Οι ΔΔΝ πραγματοποιήθηκαν στην έσω επιφάνεια του αντιβραχίου με ενστάλαξη αυτούσιων των εμπορικά διαθέσιμων σκευασμάτων IPM στις εξής συγκεντρώσεις: Ιοεξόλη (Omnipaque®) 647 mg/mL, ιοβερσόλη (Optiray®) 741 mg/mL, ιομπιτριδόλη (Xenetix®) 767 mg/mL, ιομπερόλη (Iomeron®) 714 mg/mL, ιοπαμιδόλη (Iopamiro®) 755 mg/mL, ιοπρομίδη (Ultravist®) 300 mg/mL και ιοδιξανόλη (Visipaque®) 550 mg/mL. Το διάλυμα γαστρογραφίνης (Gastrographin®) περιέχει διατριζοϊκό νάτριο 100 mg/mL και αντιμονιακή μεγλουμίνη 660 mg/mL.

Αντίστοιχα, οι ID<sub>s</sub> (intradermal, ΕΔ) δοκιμασίες πραγματοποιήθηκαν με ενδοδερμική έγχυση επίσης στην έσω επιφάνεια του αντιβραχίου ποσότητας 0,03 mL των διαλυμάτων που προέκυπταν μετά από αραιώση 1/100 και 1/10 των εμπορικά διαθέσιμων σκευασμάτων. Επιπρόσθετα, σε ασθενείς με αντιδράσεις μη άμεσου τύπου πραγματοποιήθηκαν ΕπΔ με αυτούσια τα εμπορικά σκευάσματα. Χάρτινοι δίσκοι εμποτίστηκαν με διαφορετικό IPM ο καθένας, και αφού τοποθετήθηκαν σε θαλάμους αλουμινίου διαμέτρου 12 mm (Finn Chambers, Smart Practice, Phoenix, USA) σταθεροποιήθηκαν με υποαλλεργική κολλητική ταινία σε στήλες στη ράχη των ασθενών. Οι χάρτινοι δίσκοι με τα σκιαγραφικά αφαιρέθηκαν 48 ώρες μετά και εξετάστηκαν τα αποτελέσματα τόσο των ΕΔ όσο και των ΕπΔ. Στους εν λόγω ασθενείς ζητήθηκε να επανέλθουν και στις 72 ώρες προκειμένου να αναγνωστούν εκ νέου τα αποτελέσματα

των ΕΔ και των ΕπΔ. Οι ανωτέρω συγκεντρώσεις επιλέχθηκαν με βάση αναφορές της διεθνούς βιβλιογραφίας σε μεγάλες σειρές ασθενών,<sup>20</sup> παρ' ότι έχουν προταθεί και διαλύματα μεγαλύτερης συγκέντρωσης.<sup>21</sup> Διάλυμα ισταμίνης (10 mg/mL) χρησιμοποιήθηκε ως θετικός μάρτυρας.

Όπως προαναφέρθηκε, οι ανωτέρω δοκιμασίες πραγματοποιήθηκαν ένα μήνα έως και 6 μήνες μετά την αντίδραση, όπου ήταν εφικτό. Ως θετική αντίδραση στις ΔΔΝ αξιολογήθηκε κάθε αντίδραση πομφού-ερυθήματος με μέγεθος πομφού 3 mm μεγαλύτερο από τον αρνητικό μάρτυρα (διαλύτης) κατά την άμεση ανάγνωση (15 min) και η εμφάνιση ερυθρότητας, διήθησης ή και βλατίδων, φυσαλίδων κατά την επιβραδυνόμενη ανάγνωση.

Μετά την ολοκλήρωση της διερεύνησης και με βάση τα αποτελέσματα των ΔΔ, σε όλους τους ασθενείς δόθηκαν γραπτές οδηγίες με προτεινόμενο εναλλακτικό IPM, εφόσον απαιτείτο μελλοντική χορήγηση IPM, καθώς και οδηγίες για λήψη προθεραπείας.

## Τηλεφωνική επικοινωνία-επαναχορήγηση

Κατά τη χρονική περίοδο Οκτωβρίου–Νοεμβρίου 2015 επιχειρήθηκε τηλεφωνική επικοινωνία με όλους τους ασθενείς που είχαν εκτιμηθεί στο ειδικό ιατρείο Φαρμακευτικής Αλλεργίας λόγω ΑΥ σε IPM, το χρονικό διάστημα 31.5.2010–31.10.2015. Πραγματοποιήθηκε καταγραφή ενδεχόμενης επαναχορήγησης IPM, του σκευάσματος που χορηγήθηκε, ενδεχόμενη λήψη προθεραπείας, έκβαση (φυσιολογική ή εμφάνιση νέας αντίδρασης), λεπτομέρειες για τον χρόνο εμφάνισης και αποδρομής, καθώς και τα κλινικά χαρακτηριστικά τυχόν αντίδρασης, αλλά και αντίδραση σε φαρμακευτικά σκευάσματα άλλων κατηγοριών. Εφόσον οι ασθενείς δεν είχαν υποβληθεί σε νέα χορήγηση IPM, σχετική ερώτηση αξιολογούσε το αίτιο με τρεις επιλογές (φοβία του ασθενούς, δεν κρίθηκε απαραίτητη, άλλοι λόγοι).

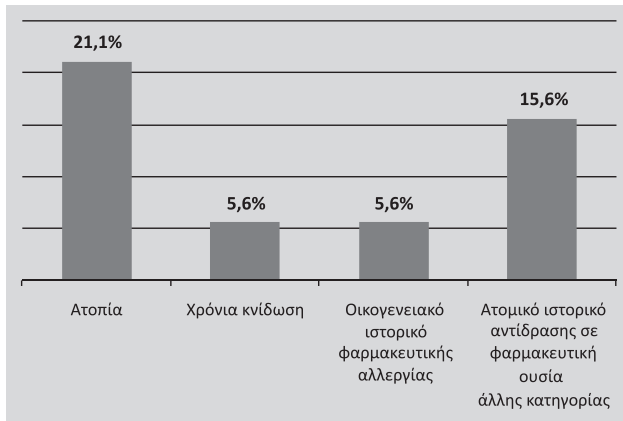
## Στατιστική επεξεργασία

Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν ως μέσος όρος  $\pm$  τυπική απόκλιση ( $MO \pm SD$ ). Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων διενεργήθηκε με τη χρήση του λογισμικού προγράμματος Statistical Package for Social Sciences της IBM® (SPSS® Statistics), έκδοση 20.0.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### Περιγραφικά χαρακτηριστικά ασθενών

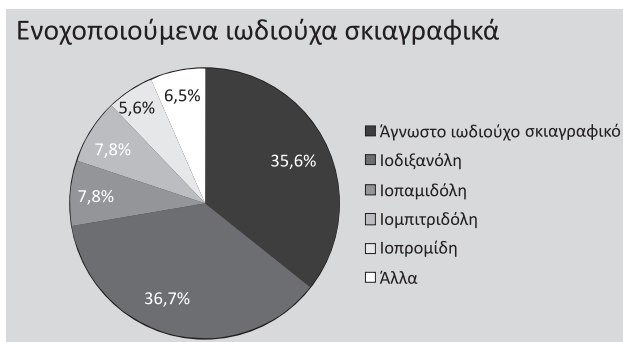
Ενενήντα ασθενείς αξιολογήθηκαν για ΑΥ σε IPM εντός των 5 ετών που διήρκεσε η μελέτη. Από αυτούς, οι 43 ήταν άνδρες (47,8%) και οι 47 γυναίκες (52,2%). Η ηλικία των ασθενών κυμαινόταν από 15–83 ετών ( $54 \pm 15$  έτη). Ο χρόνος που μεσολάβησε από την εμφάνιση αντίδρασης έως την προσέλευση κυμαινόταν από λίγες ώρες έως πολλά έτη (διάμεσος 1 μήνας, εύρος 0–480 μήνες). Όσον αφορά στις συννοσηρότητες, αποπία τεκμηριώθηκε σε



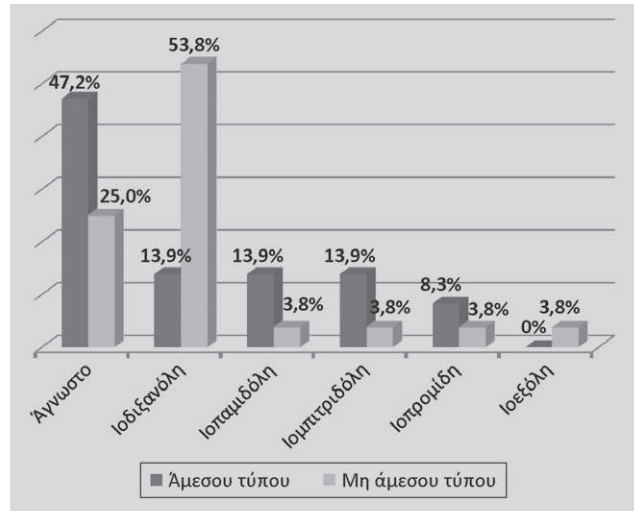
**Εικόνα 1.** Συχνότητα κυριότερων παραγόντων κινδύνου συν-νοσηροτήτων.

19 (21,1%) ασθενείς, ενώ ιστορικό αλλεργίας σε φάρμακα άλλων κατηγοριών αναφέρθηκε από 14 (15,6%) ασθενείς. Τα κυριότερα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών όσον αφορά στις συννοσηρότητες που προέκυψαν από το ιστορικό παρουσιάζονται στην εικόνα 1.

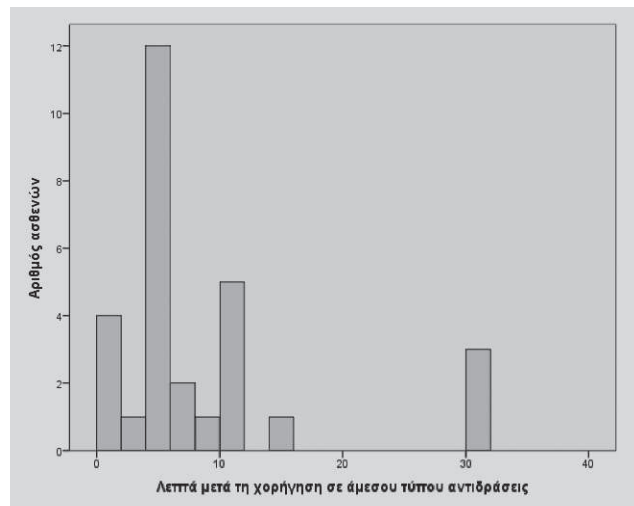
Τα ενοχοποιούμενα για τις αντιδράσεις IPM σκευάσματα παρουσιάζονται στην εικόνα 2. Τριάντα τρεις από τους 90 ασθενείς (36,7%) περιέγραψαν αντίδραση στην ιοδιξανόλη, 32/90 (35,6%) σε άγνωστο IPM, 7/90 (7,8%) σε ιομπιτριδόλη, 7/90 (7,8%) σε ιοπαμιδόλη, 5/90 (5,6%) σε ιοπρομίδη και οι υπόλοιποι 6/90 (6,6%) σε άλλα σκιαγραφικά. Στις επιβραδυνόμενες ΑΥ το συχνότερα υπεύθυνο αίτιο ήταν η ιοδιξανόλη (53,8%), ενώ σ' ό,τι αφορούσε στις άμεσου τύπου αντιδράσεις, σχεδόν στις μισές περιπτώσεις δεν ήταν γνωστό το υπεύθυνο σκιαγραφικό. Τα υπεύθυνα σκευάσματα με βάση το ιστορικό αλλά και ανάλογα με τον τύπο της αντίδρασης παρουσιάζονται στην εικόνα 3. Το ποσοστό των περιπτώσεων όπου δεν μπορούσε να ταυτοποιηθεί το υπεύθυνο σκιαγραφικό από το ιστορικό παρέμεινε υψηλό (43%), ακόμη και σε ασθενείς που περιέγραψαν αναφυλαξία στα IPM (εικ. 4).



**Εικόνα 2.** Ποσοστιαία κατανομή των ενοχοποιούμενων για αντιδράσεις υπερευαισθησίας ιωδιούχων σκιαγραφικών.



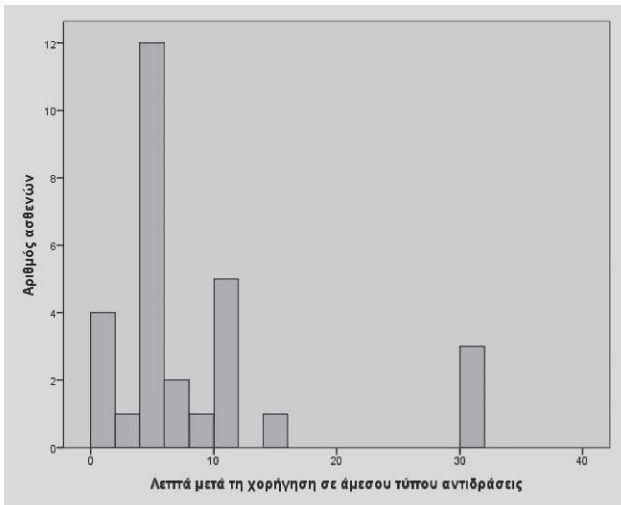
**Εικόνα 3.** Συχνότερα ενοχοποιούμενα ιωδιούχα σκιαγραφικά, ανάλογα με τον τύπο αντίδρασης.



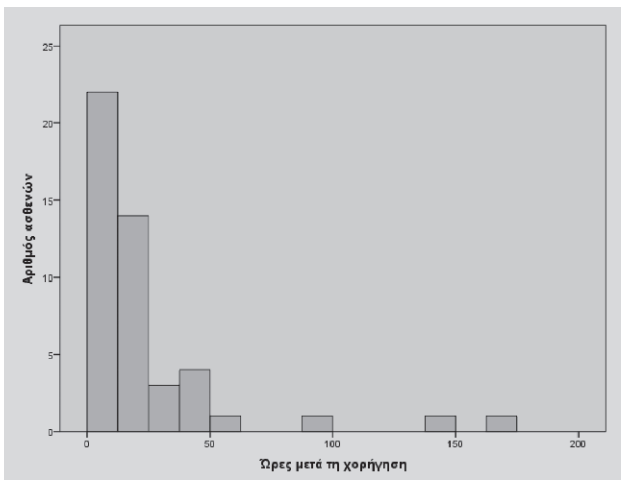
**Εικόνα 4.** Συχνότερα ενοχοποιούμενα ιωδιούχα σκιαγραφικά για πρόκληση αναφυλαξίας.

**Κλινικά χαρακτηριστικά αντιδράσεων**

Από το σύνολο των ασθενών που ερωτήθηκαν, μόνο 72 γνώριζαν αν είχαν λάβει στο παρελθόν IPM. Ένα μεγάλο ποσοστό αυτών (26/72, δηλαδή 36%) απάντησε αρνητικά. Τριάντα οκτώ (42,2%) από τους 90 ασθενείς ανέφεραν αντίδραση άμεσου τύπου, 50 ασθενείς (56,6%) επιβραδυνόμενη, ενώ 2 ασθενείς (2,2%) δεν μπορούσαν να ανακαλέσουν λεπτομέρειες της αντίδρασης. Όλες οι άμεσες αντιδράσεις εκδηλώθηκαν  $\leq 30$  min μετά τη χορήγηση (μέσος όρος  $8 \pm 8,2$  min). Αντίστοιχα, στους ασθενείς με επιβραδυνόμενες αντιδράσεις ο μέσος χρόνος εμφάνισης ήταν  $25,3 \pm 33,5$  ώρες. Στις εικόνες 5 και 6 παρατίθενται ιστογράμματα με τους χρόνους αντιδράσεων σε κάθε τύπο αναλυτικά.



**Εικόνα 5.** Χρόνος αντίδρασης σε άμεσου τύπου αντιδράσεις.

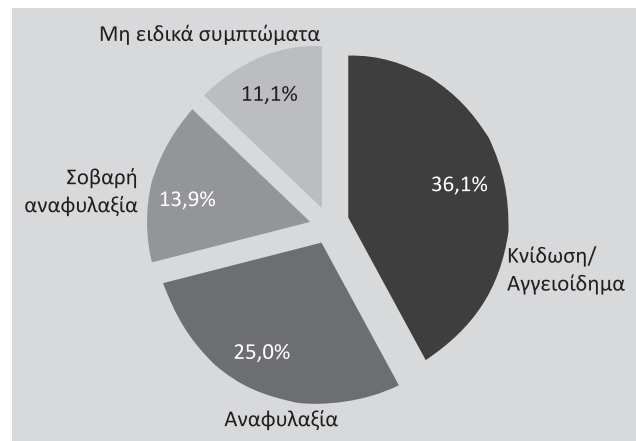


**Εικόνα 6.** Χρόνος αντίδρασης μετά τη χορήγηση σε επιβραδυνόμενες αντιδράσεις.

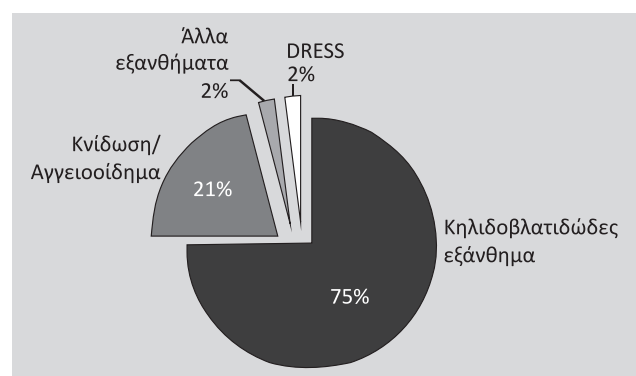
Τα δερματικά συμπτώματα ήταν τα προεξάρχοντα σε όλες τις αντιδράσεις, ανεξάρτητα από το υπεύθυνο φάρμακο, αφού οι συχνότερες εκδηλώσεις συνολικά ήταν κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα (43,3%) και κνίδωση/ΑΟ (27,8%), ενώ αναφυλαξία εκδηλώθηκε στο 15% των ασθενών (εικ. 7). Οι άμεσου τύπου αντιδράσεις κατά κύριο λόγο εκδηλώνονταν ως αναφυλαξία (38,9%) και μάλιστα σε ποσοστό 13,9% χαρακτηρίστηκε ως σοβαρή (στάδιο 3–4 κατά τους Ring και Messmer<sup>22</sup>), και κατά δεύτερο λόγο ως κνίδωση/ΑΟ (36,1%) (εικ. 8). Σε αντιδιαστολή, στις επιβραδυνόμενες αντιδράσεις προεξάρχοντα ήταν τα κηλιδοβλατιδώδη εξανθήματα (75%) και η επιβραδυνόμενη κνίδωση/ΑΟ (21,2%) (εικ. 9). Ένας ασθενής εμφάνισε σύνδρομο υπερευαισθησίας (DRESS) μετά από χορήγηση ιοπαμιδόλης με προοδευτικά επιδεινούμενο κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, εμπύρετο, περιφερική ηωσινοφιλία και αύξηση CRP (C-reactive protein).



**Εικόνα 7.** Συχνότερες κλινικές εκδηλώσεις αντιδράσεων υπερευαισθησίας στα ιωδιούχα σκιαγραφικά, ανεξαρτήτως τύπου αντίδρασης.



**Εικόνα 8.** Συχνότερες κλινικές εκδηλώσεις στις άμεσου τύπου αντιδράσεις.



**Εικόνα 9.** Συχνότερες κλινικές εκδηλώσεις στις επιβραδυνόμενες αντιδράσεις.

Στη βιοψία που διενεργήθηκε ανευρέθηκε σπογγίωση με περιαγγειακή λεμφοκυτταρική διήθηση. Η διερεύνηση με ΔΔ κατέδειξε ευαισθησία σε ιοπαμιδόλη με διασταυρούμενη αντιδραστικότητα στην ιοπιπριδόλη και την ιοδιζανόλη.

## Δερματικές δοκιμασίες

Σαράντα δύο από τους 90 ασθενείς (46,7%) υποβλήθηκαν σε ΔΔ· στους 8 από αυτούς (19%) ήταν θετικές και στους 34 (81%) αρνητικές, με παρόμοια ποσοστά θετικών μεταξύ άμεσων και επιβραδυνόμενων αντιδράσεων. Στοιχεία για τους ασθενείς με τις θετικές ΔΔ καταγράφονται στον πίνακα 1. Τρεις στους 18 ασθενείς (17%) με ιστορικό άμεσου τύπου ΑΥ εμφάνισαν θετικές ΔΔ, ενώ το εν λόγω ποσοστό αυξήθηκε σε 43% στις περιπτώσεις ιστορικού αναφυλακτικών αντιδράσεων. Μεταξύ των ασθενών με επιβραδυνόμενες αντιδράσεις, 5 στους 24 (21%) κατέδειξαν ευαισθησία στις ΔΔ. Ο μέσος χρόνος διενέργειας των θετικών ΔΔ από την αντίδραση ήταν 5,7±4,6 μήνες, ενώ για τις αρνητικές ήταν 41±70 μήνες.

Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα, όπως προκύπτει από τις ΔΔ, εμφανίστηκε πιο συχνά στις επιβραδυνόμενες αντιδράσεις, ενώ ασθενής που εμφάνισε αναφυλαξία μετά από χορήγηση γαστρογραφίνης ανέδειξε ευαισθησία σε όλα τα IPM, τα οποία ελέγχθηκαν άμεσα.

Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε συστηματική αντίδραση κατά τη διενέργεια ΔΔ. Σε μία ασθενή, η οποία ανέφερε ιστορικό σοβαρής αναφυλακτικής αντίδρασης σε άγνωστο ιωδιούχο σκιαγραφικό πριν από 30 έτη, που είχε αρνητικές ΔΔ πραγματοποιήθηκε μονή τυφλή δοκιμασία πρόκλησης σε ιομεπρόλη, η οποία ολοκληρώθηκε χωρίς αντίδραση.

## Δεδομένα επαναχορήγησης

Τηλεφωνική επικοινωνία κατέστη δυνατή με 63 ασθε-

νείς (70%) για τους οποίους συμπληρώθηκε το ειδικό ερωτηματολόγιο. Δεκατρείς από αυτούς (20,6%) ανέφεραν επαναχορήγηση IPM, ενώ οι υπόλοιποι 50 (79,4%) δεν είχαν λάβει εκ νέου σκεύασμα τον χρόνο της επικοινωνίας. Η διενέργεια ΔΔ δεν φαίνεται να οδήγησε σε αύξηση της χορήγησης εκ νέου IPM: Μεταγενέστερα έλαβαν IPM οι 7 από τους 35 ασθενείς (20%) οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε ΔΔ και οι 6 από τους 28 (21%) που δεν είχαν υποβληθεί σε ΔΔ. Κανένας από τους ασθενείς στους οποίους επαναχορηγήθηκε σκιαγραφικό δεν εμφάνισε αντίδραση.

Εννέα από τους 13 (70%) ασθενείς έλαβαν προθεραπεία, 2 δεν έλαβαν, ενώ οι υπόλοιποι 2 δεν γνώριζαν. Σε 7 από τους 13 (54%) ασθενείς που έλαβαν και πάλι IPM οι ΔΔ ήταν αρνητικές, ενώ στους άλλους 6 δεν είχαν πραγματοποιηθεί. Στον πίνακα 2 αναφέρονται αναλυτικά στοιχεία των 13 ασθενών στους οποίους επαναχορηγήθηκε IPM.

Δύο από τους 63 ασθενείς (3,1%) που ρωτήθηκαν, ανέφεραν αντίδραση σε φαρμακευτική ουσία άλλης κατηγορίας: Μία ασθενής σε χορήγηση ενδοφλέβιου αντιβιοτικού και μία σε χημειοθεραπευτικό παράγοντα (καρβοπλατίνη), λόγω της οποίας υποβλήθηκε σε απευαισθητοποίηση.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη, αν και αναδρομική, αποτυπώνει την κλινική συμπτωματολογία των ΑΥ σε ραδιοσκιαγραφικά σκεύασματα, καταδεικνύει την αξία διενέργειας ΔΔ τόσο για τις άμεσες όσο και για τις επιβραδυνόμενες αντιδράσεις

**Πίνακας 1.** Χαρακτηριστικά ασθενών με θετικές δερματικές δοκιμασίες (ΔΔ).

Ασθενής	Κλινικές εκδηλώσεις	Ενοχοποιούμενο IPM	Χρόνος διενέργειας ΔΔ μετά την αντίδραση	Θετικές ΔΔ	Ενοχοποιούμενο IPM με θετικές ΔΔ	Διασταυρούμενη αντιδραστικότητα
1	Αναφυλαξία	Ιοπρομίδη	2	ID 1/10 άμεσα	Ιοπρομίδη	-
2	Αναφυλαξία	Ιοπρομίδη	3	PT, ID 1/100 άμεσα	Ιοπρομίδη	-
3	Αναφυλαξία	Γαστρογραφίνη	2	SPT, ID 1/100 άμεσα	Γαστρογραφίνη	Όλα τα IPM που εξετάστηκαν
4	Κηλιδώδες εξάνθημα	Ιοπρομίδη	9	ID 1/10 άμεσα	Ιοπρομίδη	Ιομιπριδόλη
5	Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα	Ιοδιξανόλη	5	Patch test μη άμεσα	Ιοδιξανόλη	-
6	Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα	Ιοδιξανόλη	8	Patch test, ID μη άμεσα	Ιοδιξανόλη	Ιοπρομίδη
7	Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα	Ιοδιξανόλη	15	Patch test, ID μη άμεσα	Ιοδιξανόλη	-
8	DRESS	Ιοπαμιδόλη	2	Patch test, ID μη άμεσα	Ιοπαμιδόλη	Ιοδιξανόλη Ιομιπριδόλη

IPM: Ιωδιούχα ραδιοσκιαγραφικά, ID: Ενδοδερματικές

**Πίνακας 2.** Χαρακτηριστικά ασθενών στους οποίους επαναχορηγήθηκε ιωδιούχο ραδιοσκιαγραφικό (IPM).

Ασθενής	Τύπος αντίδρασης		Ενοχοποιημένο σκιαγραφικό	Δερματικές δοκιμασίες	Σκιαγραφικό στην επαναχορήγηση
1	Άμεσου	Αναφυλαξία	Ιομπιτριδόλη	ΔΠ	Άγνωστο
2	Μη άμεσου	Κηλιδοβλατιδώδες	Ιοδιξανόλη	ΔΠ	Άγνωστο
3	Μη άμεσου	Κηλιδοβλατιδώδες	Ιοδιξανόλη	ΔΠ	Εναλλακτικό
4	Μη άμεσου	Κηλιδοβλατιδώδες	Ιοδιξανόλη	ΔΠ	Ιομπιτριδόλη
5	Μη άμεσου	Κηλιδοβλατιδώδες	Ιοδιξανόλη	ΔΠ	Ιοπαμιδόλη
6	Μη άμεσου	Κηλιδοβλατιδώδες	Άγνωστο	ΔΠ	Άγνωστο
7	Άμεσου	Συμπτώματα από το καρδιαγγειακό	Ιοπαμιδόλη	Αρνητικές	Ιοδιξανόλη
8	Μη άμεσου	Κνίδωση	Άγνωστο	Αρνητικές	Ιοπαμιδόλη
9	Μη άμεσου	Κηλιδοβλατιδώδες	Ιοδιξανόλη	Αρνητικές	Εναλλακτικό
10	Άμεσου	Κνίδωση	Ιοδιξανόλη	Αρνητικές	Ιοπαμιδόλη
11	Άμεσου	Άτυπα συμπτώματα	Ιοδιξανόλη	Αρνητικές	Ιοπρομίδη
12	Άμεσου	Συμπτώματα από το αναπνευστικό	Άγνωστο	Αρνητικές	Ιοδιξανόλη
13	Άμεσου	Κνίδωση	Ιοπαμιδόλη	Αρνητικές	Ιομπιτριδόλη

ΔΠ: Δεν πραγματοποιήθηκε.

και αναδεικνύει την ασφάλεια επαναχορήγησης εναλλακτικού σκευάσματος μετά από τον αλλεργιολογικό έλεγχο. Επιπρόσθετα, εδραιώνει τη γνώση ότι η ευαισθησία του *in vivo* αλλεργιολογικού ελέγχου φαίνεται να σχετίζεται με τον χρόνο διενέργειάς του, καθώς και με τη βαρύτητα της αντίδρασης, κυρίως άμεσου τύπου αντιδράσεις, σε συμφωνία και με τα ευρήματα άλλων ερευνητών.<sup>23</sup> Ενδεικτικά, ενώ 17% με ιστορικό άμεσου τύπου ΑΥ εμφάνισαν θετικές ΔΔ, το ποσοστό αυτό προσδιορίστηκε σε 43% σε περιπτώσεις ιστορικού αναφυλακτικών αντιδράσεων, αντίστοιχο άλλων βιβλιογραφικών αναφορών.<sup>24</sup>

Ο χειρισμός ασθενών με ΑΥ στα IPM περιλαμβάνει την ταυτοποίηση της ενοχοποιούμενης ουσίας μέσω ιστορικού, ΔΔ, *ex vivo* μεθόδων και ελεγχόμενων προκλήσεων όπου ενδείκνυται, προκειμένου να αποφευχθεί νέα αντίδραση σε μελλοντική χορήγηση της ίδιας ή και παρόμοιων ουσιών (διασταυρούμενη αντιδραστικότητα). Ταυτόχρονα, αναζητούνται ασφαλείς εναλλακτικές λύσεις, ιδανικά από την ίδια κατηγορία, καθώς οι παραμαγνητικές ουσίες, που αποτελούν ασφαλή επιλογή, υστερούν στην απεικόνιση με ακτίνες Χ. Με τη χρήση χαμηλής ωσμοτικότητας IPM η συχνότητα των άμεσου τύπου ΑΥ έχει μειωθεί σημαντικά, ενώ η συχνότητα των μη άμεσου τύπου ΑΥ φαίνεται να αυξάνεται.<sup>25</sup> Οι ΑΥ σε IPM αποτελούν κλινικό πρόβλημα που χρήζει αλλεργιολογικής διερεύνησης, αφού το ποσοστό των ασθενών με ύποπτο ιστορικό και θετικό *in vivo* έλεγχο σε IPM είναι μεγαλύτερο από το παρατηρούμενο σε άλλα φάρμακα, ιδίως όσον αφορά στις επιβραδυνόμενες ΑΥ.<sup>25</sup>

Η παρατήρηση προηγούμενων μελετών ότι αρκετοί

από τους ασθενείς που αντέδρασαν δεν είχαν λάβει στο παρελθόν IPM, επιβεβαιώνεται στην παρούσα μελέτη. Όπως και στις ΑΥ σε μυοχαλαρωτικά, ενδεχόμενη χημική ουσία που πιθανόν ευθύνεται για την πρωτοπαθή ευαισθητοποίηση στα IPM προς το παρόν δεν έχει ταυτοποιηθεί.<sup>23</sup> Οι ΔΔ αποτελούν σημαντικό μέρος της διαγνωστικής προσέγγισης των ΑΥ σε IPM. Ιδιαίτερα στις σοβαρές αντιδράσεις άμεσου τύπου, η ευαισθησία τους αυξάνεται σημαντικά βοηθώντας στην ανεύρεση του υπεύθυνου IPM. Στις άμεσου τύπου ΑΥ, οι ΕΔ εμφανίζουν μεγαλύτερη ευαισθησία από τις αντίστοιχες ΔΔΝ αφού οι τελευταίες σπάνια αποδίδουν θετικά αποτελέσματα. Η ευαισθησία των ΔΔ αυξάνεται σημαντικά όταν αυτές διενεργούνται σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά την αντίδραση. Επί πλέον, οι ΕπΔ συνεπικουρούν στη διάγνωση των ΑΥ επιβραδυνόμενου τύπου και πρέπει να περιλαμβάνονται στη διαγνωστική τους προσέλαση.<sup>26</sup> Το συχνότερα ενοχοποιούμενο IPM στις μη άμεσου τύπου ΑΥ ήταν στον πληθυσμό μας η ιοδιξανόλη, παρατήρηση σύμφωνη με δεδομένα άλλων μελετών.<sup>25</sup> Στον πληθυσμό που μελετήσαμε, ασθενείς με κηλιδοβλατιδώδη εξανθήματα παρουσίασαν θετικές ΔΔ συχνότερα σε σχέση με όσους εμφάνισαν επιβραδυνόμενες κνιδώσεις, γεγονός το οποίο επιβεβαιώνεται και από άλλους ερευνητές τόσο στα IPM όσο και σε άλλες κατηγορίες φαρμάκων.<sup>25</sup> Η διασταυρούμενη αντιδραστικότητα φαίνεται να είναι συχνότερη στις μη άμεσου τύπου ΑΥ, όπως προκύπτει και από μεγάλη πρόσφατη μετα-ανάλυση,<sup>26</sup> σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει σε άλλες φαρμακολογικές ομάδες, π.χ. β-λακταμικά αντιβιοτικά. Ασφαλή συμπεράσματα για τα σκευάσματα τα οποία έχουν διασταυρούμενη αντιδραστικότητα στον πληθυσμό

μας δεν μπορούν να εξαχθούν λόγω του μικρού αριθμού περιστατικών που εμφάνισαν θετικές ΔΔ.

Ενώ οι αρνητικές ΔΔ φαίνεται να διασφαλίζουν σε μεγάλο βαθμό τη μη εμφάνιση αντίδρασης για τις άμεσου τύπου ΑΥ, δεν ισχύει το ίδιο για τις επιβραδυνόμενες αντιδράσεις, όπου η αρνητική προγνωστική αξία είναι μικρότερη. Εν τούτοις, ασθενείς με ιστορικό αντίδρασης σε IPM που μετέπειτα έλαβαν εναλλακτικό IPM μετά από αρνητικές ΔΔ, όταν εμφάνισαν εκ νέου αντίδραση, αυτή ήταν ηπιότερη σε σχέση με την αρχική.<sup>27</sup> Ορισμένοι ερευνητές συστήνουν, κατά τη διερεύνηση ΑΥ, τη διενέργεια φαρμακευτικών προκλήσεων στα IPM στα οποία δεν έχει ανευρεθεί ευαισθητοποίηση, για τον προσδιορισμό ενός ασφαλούς εναλλακτικού σκευάσματος.<sup>27</sup>

Σ' ό,τι αφορά στη χορήγηση προθεραπείας, αυτή προτείνεται από πολλούς μελετητές παρά το γεγονός ότι δεν έχει τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητά της στην πρόληψη σοβαρών ΑΥ.<sup>16,26,28</sup> Ενώ είναι συχνή η χορήγησή της στην καθ' ημέρα πράξη, απουσιάζουν οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη συστηματική χρήση της και ο ειδικός αλλεργιολογικός έλεγχος κερδίζει συνεχώς έδαφος ως ορθολογικότερη προσέγγιση στον χειρισμό ασθενών με ΑΥ στα IPM.<sup>29</sup>

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη επιβεβαιώνει την ανάγκη διενέργειας αλλεργιολογικού ελέγχου σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά την αποδρομή της κλινικής συμπτωματολογίας, αλλά και την ανάγκη συλλογής πληροφοριών από μεταγενέστερες επαναχορηγήσεις, που αποτελούν το απόλυτο κριτήριο αξιολόγησης των διαγνωστικών χειρισμών μας.

## ABSTRACT

### Hypersensitivity reactions to radiocontrast media: Readministration based on allergic evaluation

M. POTIKA,<sup>1</sup> M. MAKRIS,<sup>1</sup> I. KONTOGIORGAKI,<sup>1</sup> C. SANDILOS,<sup>1</sup> X. AGGELIDES,<sup>1</sup> C. KOULIAS,<sup>1</sup> C. CHLIVA,<sup>1</sup> E. TILIGADA,<sup>1,2</sup> D. RIGOPOULOS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>"D. Kalogeromitros" Allergy Unit, Second Department of Dermatology and Venereology, School of Medicine, "Attikon" University General Hospital, Athens, <sup>2</sup>Department of Experimental Pharmacology, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

*Archives of Hellenic Medicine 2017, 34(1):104–112*

**OBJECTIVE** Allergic evaluation of hypersensitivity reactions (HRs) to radio iodinated contrast media (ICM) and study of the outcome of readministration based on the results of skin testing. **METHOD** All patients with a HR to an ICM during or up to 7 days after infusion over a 5-year period were included in the study. The participants were evaluated by a detailed history of drug allergy, and skin testing (skin prick tests, intradermal and patch tests) with a broad range of ICM agents. A telephone questionnaire was subsequently administered to all responders to record the outcome of readministration of ICM after the evaluation and consultation based on the results. **RESULTS** The study included 90 patients (47 women, 52%), aged 54±15 years. Of these, 26 of 72 (36%) had had no prior use of ICM. Of the 90, 38 (42.2%) reported an immediate reaction and 50 (56.6%) a delayed reaction, while 2 (2.2%) could not recall details of the reaction. The most common manifestations overall were maculopapular rash (43.3%) and urticaria/angioedema (27.8%). Among the immediate reactions anaphylaxis (38.9%) and urticaria/angioedema (36.1%) were the most common and among the delayed reactions maculopapular rash (75%) and delayed urticaria (21.2%) were the most commonly reported. Iodixanol was the agent causing the reaction in most cases (36.7%). In 32/90 patients (35.6%), the ICM could not be definitely incriminated from the history. Of the 90 participants, 42 (46.7%) underwent skin testing: In 8 (19%), the results were positive and in 34 (81%) negative. The percentage of positive skin tests was 17% in immediate and 21% in delayed HRs, respectively. The average time from the reaction for the skin tests to be conducted was 5.7±4.6 months for positive and 41±70 months for negative results. In 20.6%, ICM was readministered according to advice based on the skin testing results without reoccurrence of HR. **CONCLUSIONS** Allergy testing is useful in the diagnostic evaluation of both immediate and delayed reactions in IPM. The allergic evaluation is more sensitive and reliable when performed within a short time period of the reaction.

**Key words:** Allergy, Hypersensitivity reaction, Radiocontrast media



## Βιβλιογραφία

1. BROCKOW K, RING J. Anaphylaxis to radiographic contrast media. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011, 11:326–331
2. KATAYAMA H, YAMAGUCHI K, KOZUKA T, TAKASHIMA T, SEEZ P, MATSUURA K. Adverse reactions to ionic and non-ionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology* 1990, 175:621–628
3. WOLF GL, ARENSON RL, CROSS AP. A prospective trial of ionic vs non-ionic contrast agents in routine clinical practice: Comparison of adverse effects. *AJR Am J Roentgenol* 1989, 152:939–944
4. JERSCHOW E, LIN RY, SCAPEROTTI MM, MCGINN AP. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999–2010: Temporal patterns and demographic associations. *J Allergy Clin Immunol* 2014, 134:1318–1328.e7
5. SALAS M, GOMEZ F, FERNANDEZ TD, DOÑA I, ARANDA A, ARIZA A ET AL. Diagnosis of immediate hypersensitivity reactions to radiocontrast media. *Allergy* 2013, 68:1203–1206
6. MITA H, TADOKORO K, AKIYAMA K. Detection of IgE antibody to a radiocontrast medium. *Allergy* 1998, 53:1133–1140
7. RING J, ARROYAVE CM, FRIZLER MJ, TAN EM. *In vitro* histamine and serotonin release by radiographic contrast media (RCM). Complement-dependent and -independent release reaction and changes in ultrastructure of human blood cells. *Clin Exp Immunol* 1978, 32:105–118
8. GUÉANT-RODRIGUEZ RM, ROMANO A, BARBAUD A, BROCKOW K, GUÉANT JL. Hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Curr Pharm Des* 2006, 12:3359–3372
9. BROCKOW K. Immediate and delayed reactions to radiocontrast media: Is there an allergic mechanism? *Immunol Allergy Clin North Am* 2009, 29:453–468
10. TRCKA J, SCHMIDT C, SEITZ CS, BRÖCKER EB, GROSS GE, TRAUTMANN A. Anaphylaxis to iodinated contrast material: Non-allergic hypersensitivity or IgE-mediated allergy? *AJR Am J Roentgenol* 2008, 190:666–670
11. MAKRIS M, KOULOURIS S, KATOULIS A, TYLIGADA E, RIGOPOULOS D. Non-immediate, severe hypersensitivity reaction to iopamidol with cross reactivity to different radiocontrast agents. *Allergol Int* 2013, 62:145–146
12. KRAUSE W, NIEHUES D. Biochemical characterization of x-ray contrast media. *Invest Radiol* 1996, 31:30–42
13. TORRES MJ, MAYORGA C, CORNEJO-GARCIA JA, LOPEZ S, CHAVES P, RONDON C ET AL. Monitoring non-immediate allergic reactions to iodine contrast media. *Clin Exp Immunol* 2008, 152:233–238
14. KANNY G, PICHLER W, MORISSET M, FRANCK P, MARIE B, KOHLER C ET AL. T cell-mediated reactions to iodinated contrast media: Evaluation by skin and lymphocyte activation tests. *J Allergy Clin Immunol* 2005, 115:179–185
15. LERCH M, KELLER M, BRITSCHGI M, KANNY G, TACHEV, SCHMID DA ET AL. Cross-reactivity patterns of T cells specific for iodinated contrast media. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 119:1529–1536
16. WILLIAMS AN, KELSO JM. Radiocontrast-induced anaphylaxis despite pretreatment and use of iso-osmolar contrast. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007, 99:467–468
17. BROCKOW K, CHRISTIANSEN C, KANNY G, CLÉMENT O, BARBAUD A, BIRCHER A ET AL. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* 2005, 60:150–158
18. PRIETO-GARCÍA A, TOMÁS M, PINEDA R, TORNERO P, HERRERO T, FUENTES V ET AL. Skin test-positive immediate hypersensitivity reaction to iodinated contrast media: The role of controlled challenge testing. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013, 23:183–189
19. DEMOLY P, KROPF R, BIRCHER A, PICHLER WJ. Drug hypersensitivity: Questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy* 1999, 54:999–1003
20. BROCKOW K, GARVEY LH, ABERER W, ATANASKOVIC-MARKOVIC M, BARBAUD A, BILO MB ET AL. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013, 68:702–712
21. AHN YH, KOH YI, KIM JH, BAN GY, LEE YK, HONG GN ET AL. The potential utility of iodinated contrast media (ICM) skin testing in patients with ICM hypersensitivity. *J Korean Med Sci* 2015, 30:245–251
22. RING J, MESSMER K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977, i:466–469
23. BROCKOW K, ROMANO A, ABERER W, BIRCHER AJ, BARBAUD A, BONADONNA P ET AL. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media – a European multicenter study. *Allergy* 2009, 64:234–241
24. YOON SH, LEE SY, KANG HR, KIM JY, HAHN S, PARK CM ET AL. Skin tests in patients with hypersensitivity reaction to iodinated contrast media: A meta-analysis. *Allergy* 2015, 70:625–637
25. DOÑA I, BLANCA-LÓPEZ N, TORRES MJ, GARCÍA-CAMPOS J, GARCÍA-NÚÑEZ I, GÓMEZ F ET AL. Drug hypersensitivity reactions: Response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012, 22:363–371
26. JINGU A, FUKUDA J, TAKETOMI-TAKAHASHI A, TSUSHIMA Y. Break-through reactions of iodinated and gadolinium contrast media after oral steroid premedication protocol. *BMC Med Imaging* 2014, 14:34
27. TORRES MJ, GÓMEZ F, DOÑA I, ROSADO A, MAYORGA C, GARCÍA I ET AL. Diagnostic evaluation of patients with non-immediate cutaneous hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* 2012, 67:929–935
28. BAE YJ, HWANG YW, YOON SY, KIM S, LEET, LEE YS ET AL. The effectiveness of automatic recommending system for premedication in reducing recurrent radiocontrast media hypersensitivity reactions. *PLoS One* 2013, 19:8:e66014
29. KIM MH, LEE SY, LEE SE, YANG MS, JUNG JW, PARK CM ET AL. Anaphylaxis to iodinated contrast media: Clinical characteristics related with development of anaphylactic shock. *PLoS One* 2014, 9:e100154

### Corresponding author:

M.P. Makris, “D. Kalogeromitros” Allergy Unit, “Attikon” University General Hospital, 1 Rimini street, GR-126 42 Chaidari, Greece  
e-mail: mmakris.allergy@gmail.com