

Prevenzione e trattamento delle reazioni acute da ipersensibilità ai Mezzi di Contrasto (MdC) iodati e a quelli a base di gadolinio

Note pratiche di utilizzo in ambito ospedaliero

**Linee Guida Aziendali
Gruppo Evidence Based Medicine**

Versione 2 - luglio 2019

AOU Città della Salute e della Scienza di Torino - Gruppo di lavoro 2019

Impaginazione: Marisa Fiordalise - S.S.D. Epidemiologia Screening - CPO

Il documento in formato pdf è consultabile sui siti: <http://www.cittadellasalute.to.it/> - <https://www.cpo.it/it/>

Finito di stampare: luglio 2019

Gruppo di lavoro	pag. 2
Capitolo 1 - Introduzione, obiettivi e metodi	pag. 3
Razionale	pag. 3
Scopo del documento	pag. 3
Metodi	pag. 3
Capitolo 2 - Discussione dei quesiti	pag. 5
Come si manifestano le reazioni avverse acute al MdC?	pag. 5
Qual'è il meccanismo delle reazioni da ipersensibilità immediata?	pag. 5
Che frequenza hanno le reazioni da ipersensibilità immediata al MdC?	pag. 6
È possibile identificare i pazienti a rischio di reazioni da ipersensibilità immediata al MdC?	pag. 6
È possibile ridurre il rischio di una reazione da ipersensibilità immediata al MdC?	pag. 8
Come si trattano le reazioni da ipersensibilità acuta ai mezzi di contrasto iodati o a base di derivati del gadolinio?	pag. 10
Capitolo 3 - Raccomandazioni	pag. 11
Indicazioni generali	pag. 12
Identificazione dei pazienti a rischio	pag. 12
Indicazioni per i pazienti a rischio (pregressa reazione a MdC)	pag. 13
Indicazioni per i pazienti a rischio (fattori di rischio diversi dall'anamnesi di reazione avversa a MdC)	pag. 14
Capitolo 4 - Schemi	pag. 15
Schemi di premedicazione – Adulti	pag. 15
Schemi di premedicazione – Età pediatrica	pag. 15
Capitolo 5 - Trattamento delle reazioni avverse acute ai mezzi di contrasto	pag. 16
Trattamento delle reazioni avverse acute dopo la somministrazione di mezzi di contrasto iodati o a base di gadolinio – adulti	pag. 17
Trattamento delle reazioni avverse acute dopo la somministrazione di mezzi di contrasto iodati o a base di gadolinio – età pediatrica	pag. 20
Capitolo 6 - Bibliografia	pag. 23

Componenti del gruppo di lavoro

Bonenti Giovanni	S.C. Radiologia 2
Buttiglieri Alessandro	S.C. Anestesia e Rianimazione 1 U
Borrè Alda	S.C. Radiologia CTO
Cadario Gianni	S.C. Allergologia e Immunol. Clinica
Casozzo Ilaria	S.S.D. Radiologia Pediatrica
Cassinis Maria Carla	S.C. Radiologia 1 U
Cestino Daniela	S.C. Farmacia Ospedaliera
Ciccone Giovannino	S.S.D. Epidemiologia clinica e valutativa - CPO
Conterno Andrea	S.C. Medicina Urgenza U
Corezzi Michele	S.C. Direzione Sanitaria Presidio Molinette
D'Amico Maurizio	S.C. Cardiologia U
Davini Ottavio	S.C. Radiologia 2
Decaroli Daniela	S.C. Anestesia e Rianimazione 3 CTO
Ferraris Andrea	S.C. Radiologia 1U
Gobbi Fabio	S.C. Anestesia e Rianimazione 2
Limerutti Giorgio	S.C. Radiologia 2
Marengo Fulvia	S.C. Allergologia e Immunol. Clinica
Omedè Pierluigi Domenico	S.C. Cardiologia U
Raciti Ida Marina	S.C. Qualità Risk Management Accreditamento
Ruffino Maria Antonella	S.C. Radiologia 3
Santovito Davide	S.C. Medicina Legale U
Scaglione Luca	S.C. Medicina Interna 5 (coordinatore)
Sulis Alessandro	S.C. Radiologia 2
Taglietto Manuela	S.C. Anestesia e Rianimazione 5 Pediatrica
Trompeo Anna	S.C. Anestesia e Rianimazione 1 U - Cardiorianimazione

Introduzione, obiettivi e metodi

Razionale

Le tre Aziende Ospedaliere (AOU San Giovanni Battista di Torino, AO CTO/Maria Adelaide, AOU OIRM/S.Anna) confluite nel 2014 nell'Azienda Ospedaliero Universitaria (AOU) Città della Salute e della Scienza di Torino prevedevano specifici protocolli di premedicazione con corticosteroidi e antistaminici prima di effettuare un esame radiologico con Mdc iodato o a base di derivati del gadolinio. Nel 2015 la Direzione Sanitaria dell'AOU aveva convocato un gruppo di lavoro, composto da rappresentanti dei diversi Presidi, per formulare raccomandazioni basate sulla letteratura scientifica, che ha elaborato e pubblicato un documento condiviso (LG aziendale - marzo 2016).

La recente pubblicazione di ulteriori documenti, in particolare il documento congiunto della Società Italiana di Radiologia Medica ed Interventistica e della Società Italiana di Allergologia, Asma, ed Immunologia Clinica (SIRM-SIAAIC)¹, le revisioni dei documenti ACR², ESUR³, RANZCR⁴ ha reso opportuna la revisione del presente documento.

Scopo del documento

Lo scopo di questo documento è quello di offrire ai professionisti e agli operatori sanitari elementi utili ad identificare i pazienti a rischio di reazioni acute da ipersensibilità ai mezzi di contrasto iodati e a quelli paramagnetici (gadolinio), a predisporre le misure per ridurre il rischio di queste reazioni e a fornire le prime indicazioni riguardo al loro trattamento immediato.

Altri argomenti quali:

- le reazioni da ipersensibilità tardive;
- la prevenzione del danno renale secondario all'infusione di mezzi di contrasto iodati e di quelli a base di gadolinio;
- lo stravasamento cutaneo seguente all'infusione di mezzi di contrasto iodati e di quelli a base di gadolinio non sono trattati in questo documento e il professionista deve utilizzare altri documenti.

Nel caso della prevenzione del danno renale sono disponibili le Linee Guida aziendali (https://www.cittadellasalute.to.it/images/stories/MOLINETTE/area_documentale/linee_guida/prevenzione_insufficienza_renale.pdf).

Nota del gruppo di lavoro

Il presente documento fornisce indicazioni utili sugli argomenti trattati, ma non esclude l'autonomia e la responsabilità decisionale dei singoli professionisti sanitari e presuppone la corretta esecuzione dei singoli atti nella specifica competenza dei professionisti.

Metodi

La metodologia impiegata ha seguito le indicazioni del "Manuale Metodologico per l'Elaborazione di Linee Guida Aziendali – Giugno 2003, prodotto dal Gruppo EBM di questa azienda (www.cittadellasalute.to.it/lineeguida). In particolare:

- discussione e approvazione del progetto da parte della Direzione Sanitaria;
- costituzione di un gruppo di lavoro multiprofessionale e multidisciplinare;
- identificazione dei quesiti rilevanti;
- ricerca e valutazione delle linee guida;
- revisione interna (Direttori delle SC coinvolte).

Il gruppo di lavoro ha identificato i seguenti 3 quesiti di carattere generale:

- Come si manifestano le reazioni avverse acute al MdC?
- Quale è il meccanismo delle reazioni da ipersensibilità immediata al MdC?
- Che frequenza hanno le reazioni da ipersensibilità immediata al MdC?

I seguenti quesiti sono stati ritenuti rilevanti e per questi sono state formulate raccomandazioni:

- Come si identificano i pazienti a rischio di una reazione acuta da ipersensibilità ai mezzi di contrasto iodati e a quelli a base di gadolinio?
- Quali strategie si possono attuare per ridurre il rischio di una reazione acuta da ipersensibilità ai mezzi di contrasto iodati e a quelli a base di gadolinio?
- Come si tratta una reazione acuta da ipersensibilità ai mezzi di contrasto iodati e a quelli a base di gadolinio?

Base Dati

Sono state ricercate linee guida utilizzando diversi motori di ricerca (Medline, Google, National Guideline Clearinghouse); sono state identificate quattro linee guida internazionali ed un documento di indirizzo italiano:

- American College of Radiology. ACR manual on contrast media, version 10.1. 2015 Disponibile a: <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/Contrast-Manual>;
- The Royal College of Radiologists Standards for intravascular contrast agent administration to adult patients 2010;
- The Royal Australian and New Zealand College of Radiologists. Guidelines for iodinated contrast administration 2009;
- European Society of Urogenital Radiology Linee Guida ESUR sui Mezzi di Contrasto, ultima versione online;
- Le reazioni da MdC: il trattamento. Radiol Med 2004; 107 (Suppl 1 al N. 4): 42-52.
- Raccomandazioni all'uso dei mezzi di contrasto organo-iodati e per Risonanza Magnetica per via iniettiva. Considerazioni radiologiche e medico-legali. Radiol Med 2004; 107 (Suppl 1 al N. 4): 53-64.

È stata condotta una ricerca bibliografica per cercare eventuali studi significativi (es. trial randomizzati) posteriori alla pubblicazione delle linee guida più recenti.

Si sono consultati UptoDate (<http://www.uptodate.com>) e Dynamed (attraverso BVS).

Nella revisione del 2019 sono stati identificati 4 documenti che, per la maggior parte dei casi, sono delle revisioni di precedenti documenti (ACR², ESUR³, RANZCR⁴); a queste si è aggiunto il documento congiunto della Società Italiana di Radiologia Medica ed Interventistica e della Società Italiana di Allergologia, Asma, ed Immunologia Clinica (SIRM-SIAAIC)¹.

Discussione dei quesiti

Come si manifestano le reazioni avverse acute al MdC?

Le reazioni avverse acute all'iniezione di un MdC iodato o a base di gadolinio possono essere reazioni "fisiologiche" o da "ipersensibilità".

Le **reazioni "fisiologiche"** all'iniezione del MdC rappresentano una categoria eterogenea di eventi avversi, di solito non sono gravi e regrediscono spontaneamente; raramente, ed in pazienti con patologie sottostanti gravi (es. cardiopatia valvolare o ipocinetica), possono avere conseguenze serie. Includono:

1. reazioni vagali provocate da ansia, venipuntura e puntura arteriosa;
2. reazioni secondarie alla dose e velocità di infusione del MdC;
3. reazioni legate a specifiche caratteristiche delle molecole (iperosmolarità, capacità di legare calcio, ecc).

Queste reazioni si manifestano con:

- arrossamento, sensazione di calore, nausea, vomito, reazioni vagali (lipotimia, bradicardia, ipotensione), ipertensione.

Inoltre, nei pazienti in cui il MdC viene somministrato per via orale o intravescicale, si possono verificare nausea, vomito, crampi addominali (verosimilmente provocati dalla distensione del viscere) o diarrea.

Le **reazioni da ipersensibilità** sono idiosincrasiche e non dipendono dalla dose o dalla velocità di infusione; sono suddivise in immediate e tardive.

Le reazioni da **ipersensibilità immediata** solitamente si verificano entro la prima ora – spesso nei primi minuti - dalla somministrazione del MdC e hanno una presentazione clinica analoga alle reazioni allergiche; i sintomi lamentati dai pazienti sono:

- eritema, prurito, orticaria, angioedema, broncospasmo, edema laringeo, ipotensione e raramente shock, perdita di coscienza.

Le reazioni da **ipersensibilità tardive** si manifestano da un'ora a qualche giorno dopo la somministrazione del MdC e sono caratterizzate da:

- eruzioni cutanee lievi/moderate, orticaria/angioedema, varie reazioni più rare che includono l'eritema multiforme, eruzione da farmaci fissa, sindrome di Stevens Johnson, l'esantema delle flessure e dalle vasculiti.

Qual'è il meccanismo delle reazioni da ipersensibilità immediata?

Le reazioni da ipersensibilità immediata, pur avendo delle manifestazioni cliniche sovrapponibili alle reazioni allergiche, sono state tradizionalmente considerate reazioni sostenute da meccanismi non allergici (attivazione diretta delle mastcellule, attivazione delle cascate della coagulazione e/o del complemento, ecc). Per questi motivi vengono classificate come "anafilattoidi", "simil-allergiche" o "idiosincrasiche". Tuttavia, negli ultimi anni stanno aumentando le evidenze che implicano meccanismi IgE-mediati in una parte delle reazioni da ipersensibilità immediata, in particolare nelle reazioni più gravi⁵.

Che frequenza hanno le reazioni da ipersensibilità immediata al MdC?

Le reazioni da ipersensibilità immediata ai mezzi di contrasto sono rare.

- Con i mezzi di contrasto iodati non ionici attualmente in uso si verificano reazioni acute nel 0,2-3% delle somministrazioni⁶; dati più recenti⁷⁻¹⁰ stimano una frequenza totale di reazioni acute (fisiologiche + ipersensibilità) compresa tra il 0,2% ed il 0,7%. Al contrario, la somministrazione dei mezzi di contrasto iodati ionici, attualmente non più in uso, determinava eventi avversi acuti nel 5-15% delle somministrazioni. La maggior parte di queste reazioni sono lievi (80%) e consistono generalmente in arrossamento e prurito tali da non richiedere terapia o al massimo la somministrazione di un antistaminico⁷. La frequenza delle reazioni acute gravi è del 0,04%, 4 casi ogni 10.000 iniezioni di MdC⁶. La frequenza delle reazioni mortali è ancora più bassa: 1 decesso ogni 170.000 – 500.000 somministrazioni^{5,11}
- Le reazioni acute da ipersensibilità immediata ai mezzi di contrasto a base di gadolinio sono ancora più rare, nell'ordine del 0,04 – 0,67%; la maggior parte di queste reazioni (circa 80%) sono reazioni lievi; le reazioni gravi sono molto rare (0,001% - 0,01%) e il numero di decessi è di circa 1 per 1.000.000 di somministrazioni^{7,12-14}
- I mezzi di contrasto iodato somministrati per vie diverse da quella venosa (es. gastrointestinale, vescicale, intrarticolare) possono determinare reazioni da ipersensibilità immediata, seppure con una frequenza molto bassa (circa 1 ogni 750.000 esami); la maggior parte di queste reazioni sono lievi (prurito, orticaria, lieve broncospasmo). Le reazioni moderati/gravi sono rarissime, stimate nell'ordine di 1 ogni 2,5 milioni di esami¹⁴.

È possibile identificare i pazienti a rischio di reazioni da ipersensibilità immediata al MdC?

Nonostante una buona parte delle reazioni da ipersensibilità immediata al MdC sia sporadica ed imprevedibile, vi sono alcune situazioni cliniche che possono aumentarne il rischio.

Mezzi di contrasto iodati: i fattori di rischio per una reazione da ipersensibilità immediata grave¹⁵ sono costituiti da:

- precedente reazione da ipersensibilità immediata al MdC;
- storia di asma;
- anamnesi di allergie.

Di questi fattori di rischio, una precedente reazione da ipersensibilità immediata al MdC è il fattore di rischio più importante per una nuova reazione.

Gadolinio: i pazienti con una precedente reazione da ipersensibilità immediata al gadolinio hanno un rischio aumentato di circa 8 volte di sviluppare una nuova reazione acuta al gadolinio. Anche i pazienti con multiple allergie e i pazienti con asma hanno un rischio aumentato di reazioni avverse acute¹⁴. I pazienti con una pregressa reazione da ipersensibilità immediata acuta dopo la somministrazione di un MdC iodato, anche se non vi è cross-reattività, sono considerati a maggior rischio¹⁴.

Revisione 2019: la seguente tabella illustra i fattori di rischio per reazioni da ipersensibilità immediata a MdC secondo i documenti esaminati nella revisione 2019.

	Pregressa reazione a MdC della stessa classe	Asma	Orticaria e Angioedema	Mastocitosi e angioedema ricorrente	Altre allergie	Crostacei/ Disinfettanti Iodio
ACR 2018	Sì	Sì	Non considerato	Non considerato	Sì	No
ESUR 2018	Sì (se mod/sev)	Sì, se in trattamento	Non considerato	Non considerato	Sì (se in trattamento)	Non considerato
RANZCR 2018 (solo iodati)	Sì	Sì, se in trattamento e poco controllata	Non considerato	Non considerato	Sì	No
SIRM SIAAIC 2018	Sì	Sì, se sintomatico	Sì, se in atto	Sì	Sì (solo se anafilassi idiopatica)	No (neanche allergie alimentari e farmaci)

Tre documenti (ESUR³, ACR², SIRM-SIAAIC¹) trattano in generale di MdC; quando fanno riferimento ad una pregressa reazione a MdC intendono una reazione ad un MdC della stessa classe di quello che si vuole utilizzare (iodato-iodato; gadolinio-gadolinio).

Tutti i documenti indicano i seguenti fattori di rischio:

- pregressa reazione a MdC della stessa classe (iodato-iodato, gadolinio-gadolinio) – la maggior parte dei documenti indica che questo è il fattore di rischio più importante;
- asma - tutti i documenti indicano l'asma quale fattore di rischio se richiede trattamento o è sintomatica; le linee guida SIRM-SIAAIC inseriscono anche l'orticaria e l'angioedema in atto;
- allergie – il documento SIRM-SIAAIC specifica soltanto l'anafilassi idiopatica come fattore di rischio mentre gli altri documenti parlano di allergie o multiple allergie che richiedano trattamento;
- mastocitosi e angioedema ricorrente: citate solo dal documento SIRM-SIAAIC;
- tutti i documenti – tranne quello ESUR – specificano che le allergie a crostacei o le "allergie" ad antisettici a base di iodio (es iodopovidone) non costituiscono un fattore di rischio. Il documento SIRM-SIAAIC specifica che non devono essere considerati fattori di rischio neanche le allergie alimentari o a farmaci.

N.B. L'uso di farmaci beta-bloccanti, nei documenti ACR e RANZCR, è identificato come un fattore aggravante in caso di reazione da ipersensibilità (reazione più grave, ridotta risposta ad adrenalina), **ma non costituisce un fattore di rischio.**

Note del Gruppo di Lavoro (2019): in considerazione della pubblicazione del documento italiano della SIRM-SIAAIC¹, ove presenti discordanze tra i diversi documenti analizzati, si è deciso di seguire indicazioni in esso contenute, per maggior aderenza al contesto italiano e maggiore facilità di condivisione. Inoltre, le due società scientifiche sono incluse nell'elenco del Ministero della Salute ai sensi dell'art. 5 comma 1 della legge n° 24/2017.

È possibile ridurre il rischio di una reazione da ipersensibilità immediata al MdC?

Mezzi di contrasto iodati

Una revisione sistematica della letteratura ha evidenziato che i corticosteroidi, utilizzati in almeno due dosi a distanza di 12 ore, determinano una riduzione superiore al 50% delle reazioni da ipersensibilità immediata grave al MdC iodato; gli antistaminici anti-H1 determinano una riduzione significativa del 40% delle reazioni cutanee¹⁶. La valutazione di questi risultati è però complicata dall'eterogeneità e dalla qualità metodologica degli studi selezionati. Una ricerca della letteratura degli ultimi anni non ha evidenziato studi clinici che modifichino questi risultati.

Il pretrattamento con corticosteroidi a distanza ravvicinata (2 ore) dalla somministrazione di MdC iodato non si è dimostrato efficace¹⁷.

Anche dopo una premedicazione corretta, il 5-18% dei pazienti con anamnesi positiva di reazione da ipersensibilità immediata al MdC iodato ha una nuova reazione ad una seconda esposizione; le reazioni sono generalmente di gravità analoga alla reazione indice¹⁸⁻²¹.

Gadolinio

I dati sull'efficacia del pretrattamento con corticosteroidi per prevenire le reazioni da ipersensibilità immediata al gadolinio sono scarsi. Uno studio retrospettivo ha evidenziato una frequenza di reazioni acute dopo somministrazione di gadolinio del 1,9% in pazienti a rischio pretrattati con corticosteroidi e antistaminici anti-H1¹⁸.

Revisione 2019: nella tabella sottostante sono riportate le indicazioni generali da seguire in caso di pregressa reazione a MdC. Tre documenti (ACR², ESUR³, SIRM-SIAAIC¹) comprendono sia MdC iodati che gadolinio; la Linea Guida Australiana (RANZCR⁴) fa riferimento solo ai MdC iodati.

Indicazioni generali in caso di pregressa reazione a somministrazione di MdC

ACR 2018

L'anamnesi di una pregressa reazione grave a MdC costituisce una controindicazione relativa all'uso di MdC della stessa classe (iodato-iodato; gadolinio-gadolinio).

Se noto il MdC, utilizzarne uno differente all'interno della stessa classe.

ESUR

Considerare un esame alternativo, che non richieda l'uso di mezzi di contrasto della stessa classe.

Per pazienti con precedente reazione al MdC: usare un MdC differente, preferibilmente dopo aver consultato un allergologo.

RANZCR 2018 (solo iodati)

Considerare l'esecuzione di uno studio senza uso di MdC o che non richieda l'uso di MdC iodati (Ecografia, RM).

Se, dopo valutazione rischio/beneficio, si ritiene di procedere con un MdC iodato, utilizzare un MdC iodato differente da quello che aveva causato la reazione indice (se noto).

SIRM SIAAIC 2018

In caso di anamnesi positiva per reazione a MdC, lo specialista radiologo valuta la possibilità di effettuare un esame con metodica radiologica alternativa che abbia medesima efficacia diagnostica e non necessiti di MdC o utilizzi un MdC di classe differente (per es., a base di gadolinio o microbolle in caso di reazione a MdC a base di iodio e viceversa).

Nell'impossibilità di impiegare metodiche alternative, lo specialista radiologo indirizza il paziente a un centro di riferimento allergologico per una consulenza. Se non possibile, nel caso di pazienti con anamnesi positiva per reazione avversa a MdC noto, utilizzare una molecola differente seppur della medesima classe, tenendo conto dei pattern di cross-reattività tra MdC.

Tutti i documenti raccomandano in caso di pregressa reazione a MdC (soprattutto se moderata/grave) di considerare una metodica diagnostica alternativa e comunque di non utilizzare un MdC della stessa classe. Se non è possibile utilizzare una metodica diagnostica alternativa viene consigliato l'uso di un MdC della stessa classe ma differente da quello che aveva provocato la reazione indice (se noto). Il documento SIRM-SIAAIC consiglia di tener conto del pattern di cross-reattività basandosi su un unico lavoro osservazionale retrospettivo²².

Nella tabella seguente sono illustrate le indicazioni delle linee guida più recenti sulla profilassi farmacologica con steroidi/antistaminici nei pazienti con pregressa reazione MdC.

	Pregressa reazione a MdC della stessa classe	Asma	Orticaria e Angioedema	Mastocitosi/ Angioedema ricorrente/ Anafilassi idiopatica	Altre allergie	Crostacei/ Disinfettanti Iodio
ACR 2018	Si	No	No	No	No	No
ESUR	No	No	No	No	No	No
RANZCR 2018 (solo iodati)	Si	No	No	No	No	No
SIRM SIAAIC 2018	Si	Si se sintomatica	Si, se sintomatica	Si	No; specificato anche per allergie a farmaci e alimentari	No

Tutti i documenti indicano chiaramente che la premedicazione farmacologica con steroidi/antistaminici non previene tutte le reazioni, non è stato confermato che riduca le reazioni più gravi o i decessi correlati alla somministrazione di MdC ed è accompagnata da rischi soprattutto indiretti (ritardo diagnostico, prolungamento degenza) e più raramente diretti (iperglicemia).

Il documento ESUR non raccomanda la premedicazione in nessun caso.

Il documento ACR prevede la premedicazione solo nei pazienti con pregressa reazione di tipo simil - allergica o non nota ad un MdC della stessa classe che si vuole utilizzare sempre che la premedicazione non comporti un danno al paziente (ritardo diagnostico/terapeutico).

Il documento RANZCR raccomanda, nei pazienti con anamnesi di reazioni da ipersensibilità immediata al MdC e nei pazienti con altri fattori di rischio (asma, allergie), l'utilizzo di precauzioni aggiuntive (se possibile usare un esame senza MdC, monitoraggio clinico dopo l'esame, lasciare accesso venoso in sede, etc.). Lo stesso documento consiglia la premedicazione farmacologica nei pazienti con storia di reazioni da ipersensibilità immediata al MdC.

Le linee guida SIRM-SIAAIC sono più articolate. Nei pazienti con storia di reazione a MdC in cui si deve utilizzare un MdC della stessa classe (es iodato-iodato) ed in cui non è nota la molecola che aveva determinato la reazione indice viene consigliata, nei pazienti con pregressa reazione grave, l'esecuzione della premedicazione. Questa viene altresì consigliata nei pazienti con asma sintomatico o orticaria in atto, nei pazienti con anafilassi idiopatica ed in quelli con mastocitosi o angioedema ricorrente.

Per quanto riguarda le modalità della premedicazione tutti i documenti (tranne ESUR che non raccomanda la premedicazione) non si discostano dalle precedenti raccomandazioni. Tutti, tranne il documento SIRM-SIAAIC, consigliano di somministrare lo steroide almeno 4-6 ore prima della somministrazione del MdC. Il documento SIRM-SIAAIC è, inoltre, più articolato in quanto differenzia la premedicazione in caso di anamnesi di reazione a MdC (analogo agli altri) rispetto ai pazienti con anafilassi idiopatica, mastocitosi, angioedema ricorrente.

Note del gruppo di lavoro (2019): anche in questo caso si è deciso di seguire le indicazioni del documento SIRM-SIAAIC¹. Il gruppo di lavoro, tuttavia, non ritiene che la scelta di MdC iodati alternativi basata su possibili cross-reazioni sia supportata da dati di letteratura sufficientemente solidi; peraltro questa indicazione non è presente in nessun altro documento. Inoltre, il gruppo di lavoro ritiene utile la valutazione allergologica solo nel caso in cui sia necessaria una stabilizzazione del quadro clinico ai fini dell'esecuzione dell'esame (orticaria, angioedema, asma bronchiale in atto, etc.). Compito dello specialista allergologo sarà anche quello di valutare, nel singolo paziente, in caso di patologia allergica clinicamente evidente (es. asma bronchiale allergico, rinosinusite allergica, dermatite atopica, rinosinusite ASA correlata, etc.), lo specifico rischio allergologico in relazione alla storia clinica, al tipo di malattia allergica ed al grado di compenso terapeutico di tale malattia. Deve inoltre essere valutata l'eventuale presenza di comorbidità e l'assunzione di terapie per altre patologie (es. beta bloccanti, ACE inibitori, etc.) in grado di peggiorare il decorso clinico di eventuali reazioni avverse conseguenti alla somministrazione del MdC.

In caso di anamnesi di pregresse reazioni acute al MdC vista la sostanziale concordanza della maggior parte dei documenti sulla premedicazione, qualora si decida di utilizzare un MdC della stessa classe, si concorda sull'opportunità di effettuare la premedicazione.

Come si trattano le reazioni da ipersensibilità acuta ai mezzi di contrasto iodati o a base di derivati del gadolinio?

Anche se questo argomento non rientra strettamente tra gli scopi del documento, il gruppo di lavoro ha deciso di dare delle indicazioni di massima sul primo trattamento delle reazioni da ipersensibilità acute da MdC in ragione della sua importanza.

Il trattamento delle reazioni da ipersensibilità acuta ai mezzi di contrasto moderate/severe è identico al trattamento delle reazioni anafilattiche.

Come esempio di schema terapeutico si è deciso di utilizzare, con delle lievi modifiche, il documento dell'ACR¹⁴.

All'interno del gruppo si è discusso a lungo sulla via di somministrazione dell'adrenalina; in particolare i medici di estrazione anestesiológica/rianimatoria erano più propensi ad utilizzare la via endovenosa per la maggiore predittibilità dell'assorbimento. Tuttavia, in considerazione della presenza di un sistema di emergenza interno, del setting dove avvengono la maggior parte delle reazioni acute (sala radiologica) e per motivi di sicurezza, si è deciso di consigliare in prima battuta la via intramuscolare per la sua rapidità e semplicità di utilizzo²³.

Raccomandazioni

Per la formulazione delle raccomandazioni il gruppo di lavoro ha scelto di utilizzare le linee guida esistenti. Sono state identificate 4 linee guida internazionali^{3,14,24,25} ed un documento di indirizzo italiano^{26,27}.

Tutti i documenti concordano sui criteri clinici per identificare i pazienti a rischio e nessuno raccomanda a questo scopo l'uso dei test cutanei⁷.

Riguardo l'utilizzo della premedicazione con corticosteroidi nei pazienti a rischio di reazioni da ipersensibilità immediata, le linee guida utilizzate sottolineano la debolezza della letteratura al riguardo. Il documento del Royal College of Radiologist²⁴ non raccomanda la premedicazione dei pazienti a rischio, invece le linee guida del Royal Australian and New Zealand College of Radiologists e quelle della European Society of Urogenital Radiology suggeriscono di considerarla^{3,25}; le linee guida dell'American College of Radiology suggeriscono di utilizzarla nei pazienti con un rischio aumentato di reazioni da ipersensibilità¹⁴. Anche il documento italiano della SIRM suggerisce, nei pazienti con rischio incrementato, l'eventuale utilizzo di una premedicazione^{26,27}. I documenti consultati consigliano inoltre, con minime differenze, alcune misure generali per ridurre il rischio (es. rivalutazione dell'indicazione all'uso del MdC, osservazione con accesso venoso dopo l'esame, ecc). Le linee guida analizzate consigliano, nei pazienti che necessitano di profilassi, uno degli schemi utilizzati negli studi di Lasser¹⁷ o di Greenberg e coll.²⁸.

Note del gruppo di lavoro (2019): sulla base dei nuovi documenti pubblicati si è deciso di modificare la raccomandazione sull'**Identificazione dei Pazienti a Rischio** e di modificare la raccomandazione sulle **Indicazioni per i Pazienti a rischio**: questa raccomandazione è stata suddivisa in una raccomandazione riguardante i pazienti con "anamnesi di reazione avversa al MdC" e in una riguardante i pazienti "con fattori di rischio diversi dall'anamnesi di reazione avversa a MdC". Questa decisione è stata presa in quanto i pazienti con "anamnesi di reazione avversa al MdC" hanno un rischio più elevato e la loro gestione è più articolata.

Note per gli utilizzatori

Le indicazioni contenute in questo documento sono formulate per gruppi di pazienti; le decisioni nel singolo paziente devono essere prese dal medico, combinando le indicazioni di questo documento con il giudizio clinico e con le preferenze del paziente informato. In quest'ottica il medico può doversi discostare dalle indicazioni fornite dal documento, indicandone le motivazioni (in cartella clinica o nel referto).

Indicazioni generali

Le reazioni acute dopo la somministrazione del MdC sono rare e, in buona parte dei casi, idiosincrasiche ed imprevedibili; è pertanto importante che il personale sia sempre pronto a trattare una reazione avversa. La maggior parte di queste reazioni si verifica nei primi minuti dopo l'esame.

Al fine di ridurre le conseguenze di una reazione da ipersensibilità acuta ad un esame con MdC (iodato o a base di gadolinio) **si raccomanda di:**

- controllare le condizioni cliniche del paziente durante l'esame;
- trattenere il paziente in Radiologia dopo la somministrazione del MdC mantenendo l'accesso venoso per almeno 30 minuti nei pazienti a rischio aumentato;
- essere pronti a trattare qualsiasi reazione avversa con rapidità e assicurarsi che siano disponibili i farmaci ed il materiale d'emergenza (vedi procedura aziendale);
- in presenza di reazioni avverse mettere in atto i provvedimenti indicati nella scheda di trattamento allegata e, nei casi più gravi, allertare il team di emergenza;
- nei pazienti che sviluppano una reazione da ipersensibilità acuta moderata/grave eseguire il dosaggio della triptasi (possibilmente tra la prima e la terza ora) e, alla dimissione, consigliare il follow-up allergologico.

Identificazione dei pazienti a rischio

Le reazioni da ipersensibilità acuta ai mezzi di contrasto iodati e a quelli a base di gadolinio sono rare; è tuttavia possibile identificare i pazienti che hanno una probabilità più elevata di avere una reazione avversa in modo tale da adottare le misure specifiche per ridurre il rischio solo in questo sottogruppo di pazienti.

Nei pazienti che devono essere sottoposti ad esami radiologici con MdC (iodati o a base di gadolinio) si raccomanda di valutare la presenza di fattori di rischio per reazioni da ipersensibilità immediata. I fattori di rischio più importanti sono:

- **anamnesi di una precedente reazione da ipersensibilità immediata al MdC della stessa classe di quello da utilizzare (è il fattore di rischio più importante);**
- asma o orticaria o angioedema in atto/sintomatici;
- anamnesi di anafilassi idiopatica (*) o di anafilassi da causa non nota;
- anamnesi di mastocitosi o angioedema ricorrente.

Note di Buona Pratica

È importante eseguire una attenta anamnesi per identificare i pazienti con pregresse reazioni avverse a MdC di tipo da ipersensibilità immediata caratterizzate dalla rapidità d'esordio e dai sintomi (eritema, prurito, orticaria, angioedema, broncospasmo, edema laringeo, ipotensione, ecc); questi pazienti sono a rischio maggiore di una nuova reazione di analoga gravità.

Non costituiscono fattori di rischio allergie a molluschi, crostacei o altri alimenti, allergie a farmaci, allergie a antisettici a base di iodio (es. iodopovidone), oculoriniti stagionali.

I pazienti con Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), a differenza dei pazienti con asma, non hanno un rischio aumentato di reazioni.

In caso di terapia con Beta bloccanti non è indicata l'interruzione della terapia, ma è opportuno segnalarlo al medico radiologo, in quanto un'eventuale reazione potrebbe avere un decorso più grave ed il suo trattamento può essere più complesso.

(*) L'anafilassi idiopatica è un'anafilassi in cui non vengono identificate cause riconoscibili in base alle procedure diagnostiche allergologiche attualmente disponibili, correttamente eseguite.

Indicazioni per i pazienti a rischio (pregressa reazione a MdC)

I pazienti che hanno avuto una pregressa reazione a un MdC sono quelli che hanno un rischio più elevato di avere una reazione ad una seguente esposizione a MdC della stessa classe (iodato-iodato; gadolinio-gadolinio); questi pazienti possono beneficiare di alcune misure per ridurre il rischio di una reazione avversa, compresa la premedicazione con antistaminici e corticosteroidi. Si deve tuttavia ricordare che la premedicazione riduce ma non annulla tale rischio (ad esempio, nei pazienti con anamnesi di reazione da ipersensibilità ai mezzi di contrasto, una nuova reazione si verifica nel 5-18% dei casi nonostante la premedicazione). Di solito la reazione è analoga per intensità a quella precedente (lieve-lieve; grave-grave).

Nei pazienti con pregressa reazione a MdC che devono essere sottoposti ad un esame con MdC **raccomandano**, in aggiunta alle misure suggerite nella raccomandazione “Indicazioni generali”, le seguenti misure:

Medico richiedente:

- segnalare e discutere il caso con il servizio di radiologia;
- segnalare se il paziente è in terapia con beta bloccanti;
- considerare, in accordo con il medico radiologo, un esame alternativo che non richieda l'uso di MdC della stessa classe (es iodato-iodato, gadolinio-gadolinio);
- se il paziente dovrà eseguire l'esame con un MdC della stessa classe, in caso di pregressa reazione grave, si consiglia l'uso della premedicazione (valutando rischio/beneficio, vedi Note di Buona Pratica).

Medico radiologo:

- nel caso non fosse possibile eseguire un esame con MdC di classe differente utilizzare, se possibile, una molecola differente da quella che aveva causato la reazione avversa precedente (se nota);
- in caso di anamnesi di reazione grave a MdC, contattare preventivamente il medico rianimatore di riferimento in modo che possa garantire l'immediata disponibilità ad intervenire, se necessario.

Note di Buona Pratica

- Nei pazienti con fattori di rischio valutare sempre il rapporto rischio/beneficio delle diverse scelte considerando che possono risultare dannosi sia un esame non diagnostico (es. TC senza MdC) sia il ritardare l'esecuzione di un esame urgente per eseguire la premedicazione.
- Ricordare che le reazioni da ipersensibilità acute possono verificarsi nonostante la premedicazione.
- Indicare sempre nel referto il nome e il quantitativo somministrato del MdC.

Indicazioni per i pazienti a rischio (fattori di rischio diversi dall'anamnesi di reazione avversa a MdC: asma/orticaria/angioedema in atto/sintomatici, anamnesi di anafilassi idiopatica/da causa non nota, anamnesi di mastocitosi o angioedema ricorrente)

I pazienti con fattori di rischio hanno una probabilità più elevata di avere una reazione da ipersensibilità ai MdC iodati ed a quelli a base di gadolinio; questi pazienti possono beneficiare di alcune misure per ridurre il rischio di una reazione avversa compresa la premedicazione con corticosteroidi. Si deve tuttavia ricordare che la premedicazione riduce ma non annulla tale rischio e che è meno chiaro, in questi casi, il beneficio della premedicazione con steroidi.

Nei pazienti con fattori di rischio (vedi raccomandazione "Identificazione dei pazienti a rischio") che devono essere sottoposti ad un esame con MdC iodato o a base di gadolinio si raccomandano, in aggiunta alle misure suggerite nella raccomandazione "Indicazioni generali", le seguenti misure:

Medico richiedente:

- segnalare e discutere il caso con il servizio di radiologia;
- considerare, in accordo con il medico radiologo, un esame alternativo che non richieda l'uso di mezzi di contrasto;
- stabilizzare i pazienti con asma sintomatica o orticaria/angioedema in atto (considerare la necessità di consulenza allergologica);
- segnalare se il paziente è in terapia con beta-bloccanti;
- valutare l'opportunità di eseguire la premedicazione rispetto al contesto clinico.

Medico radiologo:

- in caso di paziente con asma o orticaria o angioedema sintomatici, in cui l'effettuazione dell'esame non è differibile, contattare preventivamente il medico rianimatore di riferimento, in modo che possa garantire l'immediata disponibilità ad intervenire, se necessario.

Note di Buona Pratica

- Nei pazienti con fattori di rischio valutare sempre il rapporto rischio/beneficio delle diverse scelte considerando che possono risultare dannosi sia un esame non diagnostico (es. TC senza MdC) sia il ritardare l'esecuzione di un esame urgente per eseguire la premedicazione.
- Ricordare che le reazioni da ipersensibilità acute possono verificarsi nonostante la premedicazione.
- Indicare sempre nel referto il nome e il quantitativo somministrato del MdC.

Schemi di premedicazione – Adulti

Esami differibili

Uno dei due schemi seguenti:

- prednisone 50 mg somministrato per via orale 13, 7 e 1 ora prima dell'esame più un antistaminico per via i.m. oppure e.v. un'ora prima dell'esame;
- prednisolone 30 mg (o metilprednisolone 32 mg), somministrato per via orale 12 e 2 ore prima dell'esame più un antistaminico per via i.m. oppure e.v. un'ora prima dell'esame.

Note:

- se il paziente non è in grado di assumere la premedicazione per via orale, si può somministrare Idrocortisone 200 mg per via endovenosa;
- nei pazienti ambulatoriali l'antistaminico deve essere somministrato per via orale per 3-4 giorni prima dell'esame.

Esami non differibili:

- Metilprednisolone 40 mg oppure Idrocortisone 200 mg per via endovenosa almeno 4 ore prima della somministrazione del MdC. Un'ora prima dell'esecuzione dell'esame somministrare un antistaminico per via i.m. oppure e.v..

Note di Buona Pratica

- Lo steroide non si è dimostrato efficace se non somministrato almeno 4-6 ore prima dell'esame con MdC.
- Se si decide di utilizzare l'idrossizina, eseguire un ECG per controllare il QTc.

Schemi di premedicazione – Età pediatrica

Esami differibili:

- Età inferiore a 14 anni o peso inferiore a 40 kg: Betametasone 0,1 mg/kg (max 4 mg), somministrato per via orale 12 e 2 ore prima dell'esame, più un antistaminico per via orale nei 3-4 giorni precedenti e 2 ore prima dell'esame.
- Per bambini di età inferiore a 12 mesi somministrare solo il betametasone.

Esami non differibili:

- Età inferiore a 14 anni o peso inferiore a 40 kg: Betametasone 0,1 mg/kg o Idrocortisone 8 mg/kg per via endovenosa almeno 4 ore prima della somministrazione del MdC. Un'ora prima dell'esecuzione dell'esame somministrare un antistaminico per via endovenosa (se età > di 12 anni).

Note di Buona Pratica

- Lo steroide non si è dimostrato efficace se non somministrato almeno 4-6 ore prima dell'esame con MdC
- Prima della somministrazione di idrossizina eseguire un ECG per controllare il QTc.

Trattamento delle reazioni avverse acute ai mezzi di contrasto

Lievi

Di solito non progrediscono e tendono a risolversi spontaneamente

Ipersensibilità

Orticaria o Prurito lievi
Edema cutaneo lieve
Sensazione di "prurito" in gola
Congestione nasale/Rinorrea/Starnuto/congiuntivite

Fisiologiche

Nausea/vomito lievi
Arrossamento/brividi/sensazione di caldo transitori
Cefalea/Ansia/Dizziness/Alterazione del gusto
Sintomi vaso-vagali a risoluzione spontanea
Lieve ipertensione

Moderate

Spesso richiedono un trattamento specifico; talora progrediscono a reazioni gravi se non sono trattate

Ipersensibilità

Orticaria diffusa/prurito
Eritema diffuso, parametri emodinamici stabili
Edema del viso senza dispnea
Sensazione di chiusura della gola/variazione della voce (horseness) senza dispnea
Broncospasmo senza/con lieve ipossia

Fisiologiche

Nausea/vomito prolungati
Urgenza ipertensiva
Dolore toracico
Reazione vagale richiedente terapia e responsiva alla stessa

Gravi

Possono determinare gravi conseguenze e anche il decesso se non trattate

Ipersensibilità

Edema del volto o diffuso con dispnea
Eritema diffuso con ipotensione
Edema laringeo con stridor e/o ipossia
Broncospasmo con ipossia
Shock anafilattico (ipotensione e tachicardia)

Fisiologiche

Convulsioni
Emergenza ipertensiva
Aritmia
Reazione vagale resistente alla terapia

Trattamento delle reazioni avverse acute dopo la somministrazione di mezzi di contrasto iodati o a base di gadolinio – adulti

- L'Adrenalina è un farmaco salvavita e deve essere utilizzato prontamente. Non somministrarla nel timore di effetti collaterali o somministrarla in ritardo può determinare un deterioramento che può diventare irreversibile.
- L'Adrenalina deve essere utilizzata, in attesa che arrivi il Team di Emergenza, per via intramuscolare; la via endovenosa deve essere utilizzata in caso di ipotensione severa (qualora si pensi che il farmaco non sia assorbito in modo adeguato) o in caso di persistenza dei sintomi dopo la somministrazione intramuscolare.
- I corticosteroidi non sono utili per il trattamento immediato delle reazioni acute e il loro utilizzo non deve ritardare la somministrazione di altri trattamenti (adrenalina, fluidi) di provata efficacia.
- I corticosteroidi possono, tuttavia, aiutare a prevenire una recidiva a breve termine.

Orticaria

Lesioni limitate di numero e/o transitorie

- Di solito non è richiesto alcun trattamento farmacologico.
- Se sintomatica si può considerare un antistaminico per via orale

Lesioni più numerose

- Monitorizzare i parametri vitali e mantenere accesso venoso
- Trattamento con antistaminici per via orale
- Considerare la somministrazione di antistaminici per via intramuscolare o endovenosa

Lesioni diffuse e/o in rapida progressione

- Monitorizzare i parametri vitali e mantenere accesso venoso
- Trattamento con antistaminici per via intramuscolare o endovenosa

Eritema Diffuso

Normoteso

- Monitorizzare i parametri vitali, saturazione O₂, mantenere accesso venoso, O₂ con maschera

Ipoteso

- Allertare il Team di Emergenza e procurarsi il carrello emergenza
- Monitorizzare i parametri vitali, saturazione O₂, mantenere accesso venoso
- Somministrare O₂ ad alto flusso con maschera e reservoir
- Soluzione Fisiologica 0,9% e.v.: 1000 cc rapidamente. Se non risposta o grave ipotensione:
 - Adrenalina 1 fiala da 1 mg/1 ml (1:1000): 0,3 ml (0,3mg) per via intramuscolare nella faccia antero-laterale della coscia. Ripetibile ogni 5-15 minuti fino a un massimo di 1 mg
 - Adrenalina 1 mg/ml diluita a 10 ml (1:10.000): 1 ml somministrata lentamente in un accesso venoso in cui scorrono fluidi – ripetibile ogni 5-15 min fino a un massimo di 1 mg

Broncospasmo

Tutti i pazienti	Monitorizzare i parametri vitali, saturazione O ₂ , mantenere accesso venoso, O ₂ con maschera
Lieve:	β ₂ -agonisti (es. salbutamolo): 2-3 puff, ripetibili
Moderata:	<ul style="list-style-type: none">- Allertare il Team di Emergenza e procurarsi il carrello emergenze- β₂-agonisti (es. salbutamolo): 2-3 puff, ripetibili- Se non risposta a β₂-agonisti considerare l'uso di Adrenalina (vedi broncospasmo grave)
Grave:	<ul style="list-style-type: none">- Allertare il Team di Emergenza e procurarsi il carrello emergenze- Somministrare prima l'Adrenalina e poi i β₂-agonisti:- Adrenalina 1 fiala da 1 mg/1 ml (1:1000): 0,3 ml (0,3 mg) per via intramuscolare nella faccia antero-laterale della coscia. Ripetibile ogni 5-15 minuti fino a un massimo di 1 mg- Adrenalina 1 mg/ml diluita a 10 ml (1:10.000): 1 ml somministrata lentamente in un accesso venoso in cui scorrono fluidi – ripetibile ogni 5-15 min fino a un massimo di 1 mg- β₂-agonisti (es salbutamolo): 2-3 puff, ripetibili

Edema Laringeo

Qualsiasi gravità	<ul style="list-style-type: none">- Allertare il Team di Emergenza e procurarsi il carrello emergenza- Monitorizzare i parametri vitali, saturazione O₂, mantenere accesso venoso- Somministrare O₂ ad alto flusso con maschera e reservoir- Adrenalina 1 fiala da 1 mg/1 ml (1:1000): 0,3 ml (0,3mg) per via intramuscolare nella faccia antero-laterale della coscia. Ripetibile ogni 5-15 minuti fino a un massimo di 1 mg- Adrenalina 1 mg/ml diluita a 10 ml (1:10.000): 1 ml somministrata lentamente in un accesso venoso in cui scorrono fluidi – ripetibile ogni 5-15 min fino a un massimo di 1 mg.
--------------------------	---

Ipotensione

In tutti i pazienti	<ul style="list-style-type: none">- Allertare il Team di Emergenza e procurarsi il carrello emergenza- Monitorizzare i parametri vitali, saturazione O₂, mantenere accesso venoso- Somministrare O₂ ad alto flusso con maschera e reservoir e sollevare gli arti inferiori- Infondere rapidamente fluidi ev (soluzione fisiologica o Ringer lattato).
Ipotensione con bradicardia (verosimile reazione vagale):	<ul style="list-style-type: none">- Se non risposta a fluidi:- Atropina 0,5 mg somministrata lentamente in un accesso venoso in cui scorrono fluidi, ripetibile fino a un massimo di 3 mg.
Ipotensione con tachicardia (verosimile anafilassi)	<p>Se non risposta a fluidi:</p> <ul style="list-style-type: none">- Adrenalina 1 fiala da 1 mg/1 ml (1:1000): 0,3 ml (0,3mg) per via intramuscolare nella faccia antero-laterale della coscia. Ripetibile ogni 5-15 minuti fino a un massimo di 1 mg- Adrenalina 1 mg/ml diluita a 10 ml (1:10.000): 1 ml somministrata lentamente in un accesso venoso in cui scorrono fluidi – ripetibile ogni 5-15 min fino a un massimo di 1 mg.

Reazione anafilattoide generalizzata

Prurito, orticaria e angioedema associati a dispnea grave e ipotensione marcata:

- Allertare il Team di Emergenza e procurarsi il carrello emergenza
- Monitorizzare i parametri vitali, saturazione O₂, mantenere accesso venoso
- Somministrare O₂ ad alto flusso con maschera e reservoir
- Seguire il protocollo BLS-D
- Adrenalina 1 fiala da 1 mg/1 ml (1:1000): 0,3 ml (0,3mg) per via intramuscolare nella faccia antero-laterale della coscia. Ripetibile ogni 5-15 minuti fino a un massimo di 1 mg
- Adrenalina 1 mg/ml diluita a 10 ml (1:10.000): 1 ml somministrata lentamente in un accesso venoso in cui scorrono fluidi – ripetibile ogni 5-15 min fino a un massimo di 1 mg.

Prevenzione delle recidive a breve termine

- Idrocortisone 5 mg/kg e.v. in 1-2 min o
- Metilprednisolone 1 mg/kg e.v. in 1-2 min

Trattamento delle reazioni avverse acute dopo la somministrazione di mezzi di contrasto iodati o a base di gadolinio – età pediatrica

- L'Adrenalina è un farmaco salvavita e deve essere utilizzato prontamente. Non somministrarla nel timore di effetti collaterali o somministrarla in ritardo può determinare un deterioramento che può diventare irreversibile
- L'Adrenalina deve essere utilizzata, in attesa che arrivi il Team di Emergenza, per via intramuscolare; la via endovenosa deve essere utilizzata in caso di ipotensione severa (qualora si pensi che il farmaco non sia assorbito in modo adeguato) o in caso di persistenza dei sintomi dopo la somministrazione intramuscolare
- I corticosteroidi non sono utili per il trattamento immediato delle reazioni acute e il loro utilizzo non deve ritardare la somministrazione di altri trattamenti (adrenalina, fluidi) di provata efficacia.
- I corticosteroidi possono, tuttavia, aiutare a prevenire una recidiva a breve termine.

Orticaria

Lesioni limitate di numero e/o transitorie

- Di solito non è richiesto alcun trattamento farmacologico
- Se sintomatica si può considerare un antistaminico per via orale

Lesioni più numerose

- Monitorizzare i parametri vitali e mantenere accesso venoso
- Trattamento con antistaminici per via orale
- Considerare la somministrazione di antistaminici per via intramuscolare

Lesioni diffuse e/o in rapida progressione

- Monitorizzare i parametri vitali e mantenere accesso venoso
- Trattamento con antistaminici per via intramuscolare

Eritema Diffuso

Normoteso

- Monitorizzare i parametri vitali, saturazione O₂, mantenere accesso venoso, O₂ con maschera

Ipoteso

- Allertare il Team di Emergenza e procurarsi il carrello emergenza
- Monitorizzare i parametri vitali, saturazione O₂, mantenere accesso venoso
- Somministrare O₂ ad alto flusso con maschera e reservoir
- Soluzione Fisiologica 0,9% e.v.: 20 ml/kg in 10-20 min. Se non risposta o grave ipotensione:
- Adrenalina 1 fiala da 1 mg/1 ml (1:1000): 0,01 ml/kg per via intramuscolare nella faccia antero-laterale della coscia. Ripetibile ogni 5-15 minuti fino a un massimo di 1 mg
- Adrenalina 1 mg/ml diluita a 10 ml (1:10.000): 0,1 ml/kg somministrata lentamente in un accesso venoso in cui scorrono fluidi – ripetibile ogni 5-15 min fino a un massimo di 1 mg

Broncospasmo

Tutti i pazienti	Monitorizzare i parametri vitali, saturazione O ₂ , mantenere accesso venoso - Somministrare O ₂ ad alto flusso con maschera e reservoir
Lieve:	β ₂ -agonisti (es. salbutamolo): 2-3 puff, ripetibili
Moderata:	<ul style="list-style-type: none">- Allertare il Team di Emergenza e procurarsi il carrello emergenza- β₂-agonisti (es. salbutamolo): 2-3 puff, ripetibili- Se non risposta a β₂-agonisti considerare l'uso di Adrenalina (vedi broncospasmo grave)
Grave:	<ul style="list-style-type: none">- Allertare il Team di Emergenza e procurarsi il carrello emergenza- Somministrare prima l'Adrenalina e poi i β₂-agonisti- Adrenalina 1 fiala da 1 mg/1 ml (1:1000): 0,01 ml/kg per via intramuscolare nella faccia antero-laterale della coscia. Ripetibile ogni 5-15 minuti fino a un massimo di 1 mg- Adrenalina 1 mg/ml diluita a 10 ml (1:10.000): 0,1 ml/kg somministrata lentamente in un accesso venoso in cui scorrono fluidi – ripetibile ogni 5-15 min fino a un massimo di 1 mg- β₂-agonisti (es salbutamolo): 2-3 puff, ripetibili- Idrocortisone 4-8 mg/kg/dose.- Aminofillina 4-6 mg/kg somministrata per via endovenosa in 20 minuti.

Edema Laringeo

Qualsiasi gravità	<ul style="list-style-type: none">- Allertare il Team di Emergenza e procurarsi il carrello emergenza- Monitorizzare i parametri vitali, saturazione O₂, mantenere accesso venoso- Somministrare O₂ ad alto flusso con maschera e reservoir- Idrocortisone 4-8 mg/kg/dose- Adrenalina 1 fiala da 1 mg/1 ml (1:1000): 0,01 ml/kg per via intramuscolare nella faccia antero-laterale della coscia. Ripetibile ogni 5-15 minuti fino a un massimo di 1 mg- Adrenalina 1 mg/ml diluita a 10 ml (1:10.000): 0,1 ml/kg somministrata lentamente in un accesso venoso in cui scorrono fluidi – ripetibile ogni 5-15 min fino a un massimo di 1 mg
--------------------------	--

Ipotensione

In tutti i pazienti	<ul style="list-style-type: none">- Allertare il Team di Emergenza e procurarsi carrello emergenza- Monitorizzare i parametri vitali, saturazione O₂, mantenere accesso venoso- Somministrare O₂ ad alto flusso con maschera e reservoir e sollevare gli arti inferiori- Infondere rapidamente Soluzione Fisiologica 0,9%: 20 ml/kg in 10-20 min
Ipotensione con bradicardia (verosimile reazione vagale):	Se non risposta al bolo di fluidi: <ul style="list-style-type: none">- somministrare Atropina 0.2 ml/kg di una soluzione 0,1 mg/ml (0.02 mg / kg) lentamente in un accesso venoso in cui scorrono fluidi- Dose minima: = 0.1 mg Dose massima = 0.6 – 1.0 mg
Ipotensione con trachicardia (verosimile anafilassi)	Se non risposta al bolo di fluidi: <ul style="list-style-type: none">- Adrenalina 1 fiala da 1 mg/1 ml (1:1000): 0,01 ml/kg per via intramuscolare nella faccia antero-laterale della coscia. Ripetibile ogni 5-15 minuti fino a un massimo di 1 mg- Adrenalina 1 mg/ml diluita a 10 ml (1:10.000): 0,1 ml/kg somministrata lentamente in un accesso venoso in cui scorrono fluidi – ripetibile ogni 5-15 min fino a un massimo di 1 mg

Reazione anafilattoide generalizzata

Prurito, orticaria e angioedema associati a dispnea grave e ipotensione marcata

- Allertare il Team di Emergenza e procurarsi il carrello emergenza
- Monitorizzare i parametri vitali, saturazione O₂, mantenere accesso venoso
- Somministrare O₂ ad alto flusso con maschera e reservoir
- Seguire il protocollo PBLs
- Adrenalina 1 fiala da 1 mg/1 ml (1:1000): 0,01 ml/kg per via intramuscolare nella faccia antero-laterale della coscia. Ripetibile ogni 5-15 minuti fino a un massimo di 1 mg
- Adrenalina 1 mg/ml diluita a 10 ml (1:10.000): 0,01 ml/kg somministrata lentamente in un accesso venoso in cui scorrono fluidi – ripetibile ogni 5-15 min fino a un massimo di 1 mg

Prevenzione delle recidive a breve termine

- Idrocortisone 5 mg/kg e.v. in 1-2 min (dose massima 200 mg) o
- Metilprednisolone 1 mg/kg e.v. in 1-2 min (dose massima 40 mg)

Bibliografia

1. Romanini L, Stacul F, Passamonti M, et al. Documento Di Consenso SIRM-SIAAIC Gestione Dei Pazienti a Rischio Di Reazione Avversa a Mezzo Di Contrasto. 2018.
2. American College of Radiology. ACR Manual on Contrast Media, Version 10.3. 2018.
3. European Society of Urogenital Radiology. ESUR Guidelines on Contrast Media. <http://www.esur.org/guidelines/it/>. Accessed June 14, 2019.
4. The Royal Australian and New Zealand College of Radiologists. Iodinated Contrast Media Guideline. 2018.
5. Yoon SH, Lee S-Y, Kang H-R, et al. Skin tests in patients with hypersensitivity reaction to iodinated contrast media: a meta-analysis. *Allergy* 2015; 70: 625-637. doi:10.1111/all.12589
6. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology* 1990; 175: 621-628. doi:10.1148/radiology.
7. Hunt CH, Hartman RP, Hesley GK. Frequency and Severity of Adverse Effects of Iodinated and Gadolinium Contrast Materials: Retrospective Review of 456,930 Doses. *Am J Roentgenol* 2009; 193: 1124-1127. doi:10.2214/AJR.09.2520
8. Cochran ST, Bomyea K, Sayre JW. Trends in adverse events after IV administration of contrast media. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 1385-1388. doi:10.2214/ajr.176.6.1761385
9. Mortelé KJ, Oliva M-R, Ondategui S, Ros PR, Silverman SG. Universal Use of Nonionic Iodinated Contrast Medium for CT: Evaluation of Safety in a Large Urban Teaching Hospital. *Am J Roentgenol* 2005; 184: 31-34. doi:10.2214/ajr.184.1.01840031
10. Wang CL, Cohan RH, Ellis JH, Caoili EM, Wang G, Francis IR. Frequency, outcome, and appropriateness of treatment of nonionic iodinated contrast media reactions. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191(2):409-415. doi:10.2214/AJR.07.3421
11. Lasser EC, Lyon SG, Berry CC. Reports on contrast media reactions: analysis of data from reports to the U.S. Food and Drug Administration. *Radiology* 1997; 203: 605-610. doi:10.1148/radiology.203.3.9169676
12. Prince MR, Zhang H, Zou Z, Staron RB, Brill PW. Incidence of Immediate Gadolinium Contrast Media Reactions. *Am J Roentgenol* 2011; 196: W138-W143. doi:10.2214/AJR.10.4885
13. Aran S, Shaqdan KW, Abujudeh HH. Adverse allergic reactions to linear ionic gadolinium-based contrast agents: experience with 194, 400 injections. *Clin Radiol* 2015; 70: 466-475. doi:10.1016/j.crad.2014.12.011
14. American College of Radiology. ACR Manual on Contrast Media, Version 9. 2013.
15. Morcos SK, Thomsen HS. Adverse reactions to iodinated contrast media. *Eur Radiol* 2001; 11: 1267-1275.
16. Tramèr MR, von Elm E, Loubeyre P, Hauser C. Pharmacological prevention of serious anaphylactic reactions due to iodinated contrast media: systematic review. *BMJ* 2006; 333: 675. doi:10.1136/bmj.38905.634132.AE
17. Lasser EC, Berry CC, Talner LB, et al. Pretreatment with corticosteroids to alleviate reactions to intravenous contrast material. *N Engl J Med* 1987; 317: 845-849. doi:10.1056/NEJM198710013171401
18. Jingu A, Fukuda J, Taketomi-Takahashi A, Tsushima Y. Breakthrough reactions of iodinated and gadolinium contrast media after oral steroid premedication protocol. *BMC Med Imaging* 2014; 14: 34. doi:10.1186/1471-2342-14-34
19. Davenport MS, Cohan RH, Caoili EM, Ellis JH. Repeat Contrast Medium Reactions in Premedicated Patients: Frequency and Severity. *Radiology* 2009; 253: 372-379. doi:10.1148/radiol.2532090465
20. Freed KS, Leder RA, Alexander C, DeLong DM, Kliwer MA. Breakthrough adverse reactions to low-osmolar contrast media after steroid premedication. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 1389-1392. doi:10.2214/ajr.176.6.1761389
21. Kim S-H, Lee S-H, Lee S-M, et al. Outcomes of premedication for non-ionic radio-contrast media hypersensitivity reactions in Korea. *Eur J Radiol* 2011; 80: 363-367. doi:10.1016/j.ejrad.2010.06.014

22. Lerondeau B, Trechot P, Waton J, et al. Analysis of cross-reactivity among radiocontrast media in 97 hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 633-635.e4. doi:10.1016/j.jaci.2015.07.035
23. Campbell RL, Li JTC, Nicklas RA, Sadosty AT, Members of the Joint Task Force, Practice Parameter Workgroup. Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113: 599-608. doi:10.1016/j.anai.2014.10.007
24. The Royal College of Radiologists. Standards for Intravascular Contrast Administration to Adult Patients. *RCR Guidel* 2010; 1-16.
25. Radiology RA and NZC of. RANZCR guidelines for iodinated contrast administration. 2009.
26. Martinelli G, Petrini F, Gamberini E. Le reazioni da mezzo di contrasto: il trattamento. *Radiol Med* 2004; 107: 42-52.
27. Tamburrini O, Gavelli G, de Ferrari F, Perotti S. Raccomandazioni all'uso dei mezzi di contrasto organo-iodati e per Risonanza Magnetica per via iniettiva. Considerazioni radiologiche e medico-legali. *Radiol Med* 2004; 107: 53-64.
28. Greenberger PA, Patterson R. The prevention of immediate generalized reactions to radiocontrast media in high-risk patients. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 867-872.