



Società Italiana di
Radiologia Medica
e Interventistica



Società Italiana di
Allergologia, Asma ed
Immunologia Clinica

Documento di Consenso SIRM-SIAAIC Gestione dei Pazienti a Rischio di Reazione Avversa a Mezzo di Contrasto

SIRM: Laura Romanini^{a*}, Fulvio Stacul^{b*}, Matteo Passamonti^{c*}, Giovanni Cerri^{d*},
Paolo Ricci^e, Michele Galluzzo^f, Emanuele Grassettonio^g, Alfonso Reginelli^h.

SIAAIC: Maria Teresa Costantino^{1*}, Francesco Gaeta^{2*}, Rocco Luigi Valluzzi^{3*},
Patrizia Bonadonna⁴, Stefano Pucci⁵, Eleonora Savi⁶, Marina Mauro⁷,
Giselda Colombo⁸, Sergio Testi⁹, Erminia Ridolo¹⁰, Eustacchio Nettis¹¹,
Elisabetta di Leo¹², Oliviero Rossi¹³, Antonino Romano^{2,14}.

Farmacologo: Paolo Montuschi^{i,l}.

^aUOC Radiologia, Istituti Ospitalieri di Cremona, ASST Cremona; ^bSC Radiologia, Ospedale Maggiore, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste; ^cUSC Radiologia, ASST Lodi; ^dRadiologia1, Dipartimento di Diagnostica per Immagini, ASST Spedali Civili di Brescia; ^eDipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche ad Anatomopatologiche, Azienda Policlinico Umberto1, Sapienza Università di Roma, Roma; ^fUOC Diagnostica per Immagini1, Emergenza Urgenza, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Ospedale San Camillo, Roma; ^gSezione di Scienze Radiologiche, Dipartimento di Biopatologia e Biotecnologie Mediche (DIBIMED), AOUP Paolo Giaccone, Università degli Studi di Palermo; ^hDipartimento di Medicina di Precisione, Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli.

¹SSD Allergologia e Immunologia Clinica, Ospedale Carlo Poma, ASST Mantova; ²UOSA di Allergologia, Presidio Columbus, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Roma; ³Dipartimento di Pediatria, UOC di Allergologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ⁴USD Allergologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona; ⁵UOC di Allergologia, PO Civitanova Marche, Macerata; ⁶UOSD di Allergologia, Ospedale G. Da Saliceto, AUSL Piacenza; ⁷UOS Allergologia, Presidio Ospedaliero Sant'Anna, ASST Lariana, Como; ⁸UO Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare (UNIRAR), IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; ⁹Istituto per la Salute Gaetano Palloni Srl, Montevarchi, Arezzo; ¹⁰Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Parma; ¹¹UO Allergologia Universitaria, Centro di Riferimento Regionale Policlinico, Bari; ¹²Ospedale Regionale Miulli, Acquaviva delle Fonti, Bari; ¹³SOD di Immunoallergologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Careggi, Firenze; ¹⁴IRCCS Oasi Maria S.S., Troina, Enna.

ⁱ Istituto di Farmacologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ^lFondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Roma.

* Questi autori hanno contribuito allo stesso modo alla realizzazione del documento.

Documento approvato dal CD SIRM del 5 dicembre 2017 (Milano) e recepito
in via definitiva dal CD SIRM del 12-13 aprile 2018 (Montecatini Terme).

Indice

Introduzione	2
Gestione del Paziente da sottoporre ad Indagine con Mezzo di Contrasto	3
Esame in elezione	3
Esame in urgenza	6
Efficacia della premedicazione	7
Coinvolgimento dell' Anestesista/Rianimatore	7
Gestione del Paziente dopo una Reazione da Ipersensibilità a Mezzo di Contrasto	8
Appendice A	10
Riferimenti bibliografici	11

Introduzione

L'obiettivo di questo documento è definire i criteri per la gestione dei pazienti da sottoporre a esame con Mezzi di Contrasto (MdC) in Radiologia.

Il documento, condiviso dalla Società Italiana di Radiologia Medica e Interventistica (SIRM) e dalla Società Italiana di Allergologia, Asma e Immunologia Clinica (SIAAIC), è stato redatto sulla base dei dati della più recente letteratura scientifica e delle Linee Guida Internazionali (1,2) ed è destinato al personale medico e agli operatori sanitari.

Gestione del Paziente da sottoporre ad Indagine con Mezzo di Contrasto

La gestione del paziente da sottoporre ad indagine con MdC prevede i seguenti percorsi (*Fig.1*),

Esame in elezione

Il medico richiedente e/o lo specialista radiologo prima di un esame con MdC **raccoglie un'anamnesi accurata** che permetta l'identificazione dei **pazienti a rischio** ovvero pazienti con:

- pregressa reazione allergica o simil-allergica a seguito di un'indagine con la medesima classe di MdC da impiegare (*per es., a base di gadolinio o di iodio*);
- presenza di asma bronchiale o orticaria-angioedema non controllati dalla terapia farmacologica;
- mastocitosi (3);
- pregressa anafilassi idiopatica (ovvero storia di episodio/i di anafilassi in cui non è riconoscibile la causa scatenante).

L'allergia a molluschi, crostacei, pesci o altri alimenti non è da considerarsi un fattore di rischio per reazioni da ipersensibilità a MdC. Anche l'allergia ad altre categorie di farmaci non è da considerare un fattore di rischio per tali reazioni.

Un'anamnesi positiva per reazioni da ipersensibilità ad antisettici iodati, quali soluzione di iodopovidone (Betadine) e iodoformio, non costituisce un fattore di rischio per reazioni a MdC a base di iodio (4).

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 necessari 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.

Lo specialista allergologo proporrà l'iter diagnostico idoneo in base alle Linee Guida (1, 2), stabilizzerà il quadro clinico in caso di asma bronchiale od orticaria-angioedema e consiglierà uno schema di premedicazione, se lo riterrà utile, considerata la non generale efficacia di tali schemi nella routine diagnostica, come evidenziato dai dati della Letteratura (1, 5-11).

Qualora non fosse possibile accedere a un centro di riferimento allergologico in tempi utili per la diagnosi, alla luce delle indicazioni delle Linee Guida di riferimento (1, 2), si consiglia (Fig.1):

- nel caso di pazienti con anamnesi positiva per **reazione avversa a MdC noto**, utilizzare una molecola differente seppur della medesima classe (1, 5-7), tenendo conto dei pattern di cross-reattività tra MdC (*si veda infra*) (3, 12-16) ;
- nel caso di pazienti con anamnesi positiva per **reazione avversa grave a MdC non noto** (*vedi Appendice A*) su consiglio della SIAAIC, utilizzare uno schema di premedicazione per via orale con prednisone 50 mg (o metilprednisolone 32 mg) 13, 7 ed 1 ora prima dell'esame + antistaminico (per es. cetirizina) 1 ora prima dell'esame, oppure per via intramuscolare o endovenosa con metilprednisolone 40 mg 13, 7 e 1 ora prima dell'esame + clorfenamina 10 mg 1 ora prima dell'esame, monitorare i parametri vitali durante la procedura e allertare l'anestesista/rianimatore;
- nel caso di pazienti con orticaria in atto o asma bronchiale sintomatico, se possibile, rimandare l'esame fino alla stabilizzazione del quadro clinico; in alternativa, si può prendere in considerazione lo schema di premedicazione consigliato per gli esami in urgenza;

- nel caso di pazienti con angioedema ricorrente, mastocitosi o anafilassi idiopatica, effettuare una premedicazione per via orale con prednisone 50 mg (o metilprednisolone 32 mg) 12 e 2 ore prima dell'esame + antistaminico (per es cetirizina) 1 ora prima dell'esame, oppure per via intramuscolare o endovenosa con metilprednisolone 40 mg 12 e 2 ore prima dell'esame + clorfenamina 10 mg 1 ora prima dell'esame, cui aggiungere montelukast 10 mg.

Esame in urgenza

Lo specialista radiologo, prima di eseguire un esame con MdC in urgenza, **raccoglie i dati anamnestici per identificare i pazienti a rischio**, in particolare quelli con storia di precedente reazione allergica o simil-allergica al MdC, e 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 allergia a MdC a base di iodio e viceversa*).

Qualora non fosse disponibile una metodica alternativa, si consiglia:

- nel caso di pazienti con anamnesi positiva per **reazione avversa a MdC noto**, utilizzare una molecola di MdC differente seppur della medesima classe, tenendo conto dei pattern di cross reattività (*si veda infra*);
- nel caso di pazienti con anamnesi positiva per **reazione avversa grave a MdC non noto** (*vedi Appendice A*), su consiglio della SIAAIC, utilizzare la premedicazione rapida per via endovenosa con bolo di idrocortisone 200 mg + clorfenamina 10 mg subito prima dell'esame, monitorare i parametri vitali durante la procedura e allertare l'anestesista/rianimatore.
- Nel caso di pazienti a rischio (*per es., con orticaria-angioedema in atto, asma bronchiale sintomatico, angioedema ricorrente, mastocitosi o anafilassi idiopatica*) che necessitino di esame in urgenza, si può prendere in considerazione lo schema di premedicazione rapida per via endovenosa con bolo di idrocortisone 200 mg + clorfenamina 10 mg subito prima dell'esame.

Efficacia della premedicazione

In assenza di studi clinici prospettici randomizzati controllati, in pazienti adulti e pediatrici ad alto rischio per reazioni allergiche da mezzi di contrasto (8), la questione dell'efficacia della premedicazione con l'associazione di un glucocorticoide e un antistaminico resta controversa (17).

Per quanto riguarda la premedicazione effettuata per esami in urgenza, è necessario considerare che, per il loro meccanismo di azione che implica la modulazione dell'espressione genica, gli effetti dei glucocorticoidi non sono generalmente significativi prima di 20-30 minuti, anche in caso di somministrazione endovenosa (18).

Pertanto, le indicazioni fornite sugli schemi di premedicazione devono considerarsi empiriche, non essendo sostenute da una solida evidenza. Per questo motivo, i medici impegnati in procedure diagnostiche che prevedono l'utilizzo di mezzi di contrasto non devono fare affidamento sull'efficacia della premedicazione e devono possedere competenze specifiche nella diagnosi e trattamento delle reazioni anafilattiche (8).

Coinvolgimento dell'Anestesista/Rianimatore

In caso di pazienti con *pregressa reazione avversa grave (vedi Appendice A)* a MdC, sia in elezione sia in urgenza, si consiglia di effettuare le successive indagini contrastografiche in ambiente protetto e dopo aver allertato il medico anestesista/rianimatore, a causa della non provata efficacia della premedicazione (7-11) e della possibile cross-reattività tra i MdC della stessa classe, sia a base di iodio (3, 12-16) sia a base di gadolinio (3, 19).

Gestione del Paziente dopo una Reazione da Ipersensibilità a Mezzo di Contrasto

L'inquadramento di una reazione avversa a MdC deve iniziare già in fase acuta. Nelle reazioni immediate moderate/gravi (*Fig.2*) è raccomandato, ove possibile, il dosaggio della triptasi sierica entro 2 ore e sino a 24 ore dalla reazione; un aumento di 2 volte del valore basale è suggestivo di anafilassi (*20*).

Nelle reazioni ritardate invece è raccomandata la ricerca di un'eventuale eosinofilia ematica (*3, 21*).

Per un'appropriate indagine allergologica di una reazione a un MdC, è **fondamentale che lo specialista radiologo riporti nel referto l'episodio reattivo, specificando il MdC impiegato, la quantità somministrata, le caratteristiche e i sintomi della manifestazione reattiva, l'intervallo di tempo fra la somministrazione del MdC e la comparsa dei sintomi, la loro durata, la terapia praticata e il tempo trascorso fino alla risoluzione dei sintomi.**

Si raccomanda di effettuare l'**indagine allergologica** entro 6 mesi dalla reazione avversa al MdC. Dopo un'accurata anamnesi, secondo l'iter diagnostico del DAIG/ENDA, saranno effettuati i **test cutanei** (prick test, test intradermici e/o test epicutanei o patch test) (*12*).

In caso di positività dell'esame allergologico il MdC responsabile della reazione allergica sarà assolutamente controindicato per il resto della vita del paziente.

In caso di esame allergologico negativo, lo specialista allergologo potrà valutare se effettuare un test di esposizione controllata con un MdC alternativo, risultato negativo ai test cutanei, per accertarne la tollerabilità (*15, 22–25*).

La SIAAIC e la SIRM sconsigliano i test cutanei con MdC come test di screening in pazienti che non hanno avuto reazioni a tali composti (*26*) o nei soggetti che presentano fattori di rischio non significativi come ad esempio l'atopia (*27*).

Riguardo alla cross-reattività fra MdC a base di iodio, essa è stata riportata più frequentemente nei soggetti con reazioni ritardate (3, 12–16) e sembra dipendere, almeno in parte, dalla struttura chimica dei composti (13–16).

Le cross-reazioni più frequenti sono tra iodixanolo, ioexolo, iopentolo, ioversolo e iomeprolo; in particolare, è da segnalare la cross-reattività fra iodixanolo e il suo monomero ioexolo (3, 12–16).

Un recente studio francese (16) ha proposto una classificazione dei MdC in sottogruppi sulla base dei pattern di reattività crociata più frequenti:

sottogruppo A: *acido iotalamico, iopamidolo, iodixanolo, iomeprolo, ioversolo e ioexolo*

sottogruppo B: *iobitridolo e ioxaglato di sodio*

sottogruppo C: *amidotrizoato di sodio*

In particolare, è stato osservato che la frequenza di cross-reazioni fra componenti dello stesso sottogruppo era nettamente più elevata di quella fra MdC appartenenti a sottogruppi diversi. Pertanto, si suggerisce di sottoporre i pazienti allergici a test di esposizione controllata con MdC alternativi, appartenenti a un sottogruppo diverso da quello del MdC responsabile.

La cross-reattività tra i chelati di gadolinio è ancora poco chiara. In ogni caso, uno studio recente ha rivelato che la cross-reattività sembra interessare più frequentemente l'acido gadoterico e il gadobutrolo (19).

Appendice A

Criteria Clinici per la Diagnosi di Anafilassi ^(a-c)

- 1** Esordio acuto di una malattia (da minuti a diverse ore) con coinvolgimento della cute, del tessuto mucoso o di entrambi (*per es., orticaria generalizzata, prurito o rossore [eritema], edema labbra, lingua-uvula*) e contemporaneamente almeno uno dei seguenti:
 - A** Compromissione respiratoria (*per es., dispnea, broncospasmo, stridore, riduzione del picco di flusso espiratorio, ipossiemia*);
 - B** Ipotensione arteriosa o sintomi associati alla disfunzione terminale d'organo (*per es., ipotonia [collasso], sincope, incontinenza*).

- 2** Due o più delle seguenti condizioni che si verifichino rapidamente (da minuti a diverse ore) e simultaneamente dopo l'esposizione ad un allergene:
 - A** Coinvolgimento della cute-tessuto mucoso (*per es., orticaria generalizzata, prurito o sensazione di calore, edema labbra, lingua-uvula*);
 - B** Compromissione respiratoria (*per es., dispnea, broncospasmo, stridore, riduzione del picco di flusso espiratorio, ipossiemia*).
 - C** Ipotensione arteriosa o sintomi associati (*per es., ipotonia [collasso], sincope, incontinenza*);
 - D** Sintomi gastrointestinali persistenti (*per es., dolori addominali crampiformi, vomito*).

- 3** Ipotensione arteriosa dopo esposizione a un allergene conosciuto per quel determinato paziente (da minuti a diverse ore):
 - A** Neonati e bambini: bassa pressione sistolica (*età specifica*) oppure diminuzione >30% della pressione sistolica basale;
 - B** Adulti: pressione sistolica <90 mm Hg oppure diminuzione >30% della pressione sistolica basale

a) FE Simons, LR Arduoso, MB Bilò, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:587-93.e1-22

b) A Muraro, G Roberts, M Worm, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69:1026-45

c) HA Sampson, A Muñoz-Furlong, RL Campbell, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391-7.

Riferimenti bibliografici

1. ESUR, Guidelines on Contrast Media. www.esur-cm.org, 10.0 edition, 2018.
2. Brockow K, Christiansen C, Kanny G, Clément O, Barbaud A, Bircher A, et al. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* 2005;60:150-8.
3. Rosado Ingelmo A, Doña Diaz I, Cabañas Moreno R, Moya Quesada MC, García-Avilés C, García Nuñez I, et al. Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Hypersensitivity Reactions to Contrast Media. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016;26:144-55.
4. Scherer K, Harr T, Bach S, Bircher AJ. The role of iodine in hypersensitivity reactions to radio contrast media. *Clin Exp Allergy* 2010;40:468-75.
5. Freed KS, Leder RA, Alexander C, DeLong DM, Kliwer MA. Breakthrough adverse reactions to low-osmolar contrast media after steroid premedication. *Am J Roentgenol* 2001;176:1389-92.
6. Schopp JG, Iyer RS, Wang CL, Petscavage JM, Paladin AM, Bush WH, et al. Allergic reactions to iodinated contrast media: premedication considerations for patients at risk. *Emerg Radiol* 2013;20:299-306.
7. Abe S, Fukuda H, Tobe K, Ibukuro K. Protective effect against repeat adverse reactions to iodinated contrast medium: Premedication vs. changing the contrast medium. *Eur Radiol* 2016;26:2148-54.
8. 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.

9. Davenport MS, Cohan RH, Ellis JH. Contrast media controversies in 2015: imaging patients with renal impairment or risk of contrast reaction. *Am J Roentgenol* 2015;204:1174-81.
10. Clement O, Webb JAW. Acute adverse reactions to contrast media: mechanisms and prevention. *Contrast Media* 2014; pages 51-60.
11. Thomsen HS. Management of acute adverse reactions to contrast media. *Contrast Media* 2014; pages 63-9.
12. 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;64:234-41.
13. Seitz CS, Pfeuffer P, Raith P, Bröcker EB, Trautmann A. Radiocontrast media-associated exanthema: identification of cross-reactivity and tolerability by allergologic testing. *Eur J Radiol* 2009;72:167-71.
14. Hasdenteufel F, Waton J, Cordebar V, Studer M, Collignon O, Luyasu S, et al. Delayed hypersensitivity reactions caused by iodixanol: an assessment of cross-reactivity in 22 patients. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1356-7.
15. Torres MJ, Gomez F, Doña I, Rosado A, Mayorga C, Garcia I, et al. Diagnostic evaluation of patients with nonimmediate cutaneous hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* 2012;67:929-35.
16. Lerondeau B, Trechot P, Waton J, Poreaux C, Luc A, Schmutz JL, et al. Analysis of cross-reactivity among radiocontrast media in 97 hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:633-5.

17. Davenport MS, Cohan RH. The Evidence for and Against Corticosteroid Prophylaxis in At-Risk Patients. *Radiol Clin North Am* 2017;55:413-21.
18. Brunton L, Hilal-Dandan R, and Knollman B. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw Hill Higher Education, 13 edition, 2018.
19. Kolenda C, Dubost R, Hacard F, Mullet C, Le Quang D, Garnier L, et al. Evaluation of basophil activation test in the management of immediate hypersensitivity reactions to gadolinium-based contrast agents: a five-year experience. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:846-9.
20. Fernandez J, Blanca M, Moreno F, Garcia J, Segurado E, del Cano A, et al. Role of tryptase, eosinophil cationic protein and histamine in immediate allergic reactions to drugs. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;107:160-2.
21. Gómez E, Ariza A, Blanca-López N, Torres MJ. Nonimmediate hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:345-53.
22. Vernassiere C, Trechot P, Commun N, Schmutz JL, Barbaud A. Low negative predictive value of skin tests in investigating delayed reactions to radio-contrast media. *Contact Dermatitis* 2004;50:359-66.
23. Caimmi S, Benyahia B, Suau D, Bousquet-Rouanet L, Caimmi D, Bousquet PJ, et al. Clinical value of negative skin tests to iodinated contrast media. *Clin Exp Allergy* 2010;40:805-10.
24. 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;23:183-9.

25. Sesé L, Gaouar H, Autegarden JE, Alari A, Amsler E, Vial-Dupuy A, et al. Immediate hypersensitivity to iodinated contrast media: diagnostic accuracy of skin tests and intravenous provocation test with low dose. *Clin Exp Allergy* 2016;46:472-8.
26. Kim SH, Jo EJ, Kim MY, Lee SE, Kim MH, Yang MS, et al. Clinical value of radiocontrast media skin tests as a prescreening and diagnostic tool in hypersensitivity reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:258-62.
27. Tepetam FM, Çiftaslan N, Oruç Ö, Duman D, Ağca M, Bulut İ, et al. Should patients with risk factors be tested for hypersensitivity to contrast media: a prospective study. *Radiol Med* 2016;121:660-6.

FIGURA 2

