



PROCEDURA PER LA GESTIONE DELLE REAZIONI AVVERSE DA MDC

DOC. 1

05.11.2020

Pagina 1 di 17



SERVIZIO OSPEDALIERO PROVINCIALE

DIPARTIMENTO DI RADIOLOGIA

PROCEDURA PER LA GESTIONE DELLE REAZIONI AVVERSE DA MEZZO DI CONTRASTO

REDAZIONE	VERIFICA E CONTROLLO	APPROVAZIONE	ID.
Dr. M. Ferrari Dr.ssa Lombardo Dr.ssa G. Bonavida Dr. M. Dellantonio Dr.ssa L. Ventura Dr.ssa M. Calabrese Dr. R. Pace	Dr. M. Recla 	Il direttore S.O.P. dott. Giovanni Guarrera 	ID 124225538 data emissione 05.11.2020
DOCUMENTO PRECEDENTE	CAUSALE DELLA REVISIONE		
ARGOMENTO	PAROLE CHIAVE		

Azienda Provinciale  per i Servizi Sanitari	PROCEDURA PER LA GESTIONE DELLE REAZIONI AVVERSE DA MdC	DOC. 001
		Pagina 2 di 17

Redazione a cura di:

Nome e Cognome	Qualifica	Struttura di appartenenza
MAURO FERRARI	MEDICO	U.O. RADIOLOGIA OSPEDALE S. CHIARA – TRENTO
CARLA LOMBARDO	MEDICO	U.O. DERMATOLOGIA OSPEDALE S. CHIARA – TRENTO
GIOVANNA BONAVIDA	MEDICO	U.O. PRONTO SOCCORSO OSPEDALE S. CHIARA – TRENTO
MAURO DELLANTONIO	MEDICO	U.O. ANESTESIA E RIANIMAZIONE OSPEDALE S. CHIARA – TRENTO
LUISA VENTURA	MEDICO	U.O. RADIOLOGIA OSPEDALE ...CLES E TIONE
MILENA CALABRESE	MEDICO	U.O. RADIOLOGIA OSPEDALE S. CHIARA – TRENTO
ROCCO PACE	MEDICO	U.O. ANESTESIA E RIANIMAZIONE OSPEDALE S. CHIARA – TRENTO

Verifica e controllo a cura di:

Nome e Cognome	Qualifica	Struttura di appartenenza
MAURO RECLA	DIRIGENTE MEDICO – DIRETTORE STRUTTURA COMPLESSA	U.O. RADIOLOGIA OSPEDALE S. CHIARA – TRENTO

Azienda Provinciale  per i Servizi Sanitari	PROCEDURA PER LA GESTIONE DELLE REAZIONI AVVERSE DA MDC	DOC. 1
		05.11.2020
		Pagina 3 di 17

INDICE

1	PREMESSA	4
2	SCOPO	4
3	AMBITO DI APPLICAZIONE	4
4	DEFINIZIONE DI REAZIONE DA IPERSENSIBILITA' ALLERGICA A MDC	5
5	CATEGORIE A RISCHIO	7
6	CROSS-REATTIVITA' DEI MEZZI DI CONTRASTO	7
7	EFFICACIA DELLA PRE-MEDICAZIONE	9
8	DESCRIZIONE DELLE ATTIVITA'	10
9	DIMISSIONE DEL PAZIENTE	13
10	GESTIONE DELLE REAZIONI AVVERSE IN CORSO DI ESAME RADIOLOGICO	13
11	ACCESSO AL PERCORSO DIAGNOSTICO ALLERGOLOGICO	15
12	DIAGRAMMA DI FLUSSO	15
13	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI	15
14	ELENCO DESTINATARI	17
15	ABBREVIAZIONI	17

Azienda Provinciale  per i Servizi Sanitari	PROCEDURA PER LA GESTIONE DELLE REAZIONI AVVERSE DA MdC	DOC. 1
		05.11.2020
		Pagina 4 di 17

1 PREMESSA

Le reazioni avverse a mezzi di contrasto (MdC) sono un problema rilevante in ambito radiologico. Con l'avvento dei MdC Iodati non ionici a bassa osmolarità o iso-osmolari l'incidenza delle reazioni avverse (RAv) si è notevolmente ridotta (0.2-3.1%) ma non completamente azzerata.

Le reazioni a mezzi di contrasto paramagnetici, per quanto meno frequenti sono potenzialmente di maggiore severità. [1]

Nella gestione dei pazienti con riferite RAv a MdC iodati, la percezione di "stato allergico" avvertita dal paziente è sovrastimata e persistente tanto che fino al 24% di pazienti con esame allergologico negativo mantiene la convinzione di essere allergico a tali composti, mentre il 44% dei pazienti si dichiara incerto. [2]

Questo comporta un alto tasso di reports di "allergia" a MdC che meritano di essere presi in carico e gestiti secondo criteri di evidenza, considerando che solo una parte di tali reazioni sono vere allergie identificabili con specifici test.

2 SCOPO

L'obiettivo della presente procedura è quello di definire, alla luce della letteratura esistente ed anche dei nuovi documenti SIRM-SIAAIC e SIRM-SIAARTI [18-19]:

- I criteri di gestione dei pazienti con presunte pregresse RAv a MdC, in particolare definire quali categorie di pazienti debbano essere sottoposti a premedicazione prima di eseguire un esame contrastografico e definire gli schemi di detta premedicazione.
- Le procedure per il corretto trattamento in acuto delle nuove RAv che si sviluppino a seguito dell'esame contrastografico.
- Il Monitoraggio delle eventuali reazioni ritardate da MdC (entro 7 gg dalla somministrazione del contrasto).
- Le procedure d'accesso alla valutazione allergologica per la programmazione di eventuali test allergometrici.

3 AMBITO DI APPLICAZIONE

Si applica a tutte le procedure che prevedono la somministrazione di MdC iodato (per via endovenosa, endoarteriosa, orale ed endocavitaria) e a base di gadolinio (per via endovenosa ed intrarticolare) a scopo diagnostico, sia in regime di ricovero che in regime ambulatoriale.

Azienda Provinciale  per i Servizi Sanitari	PROCEDURA PER LA GESTIONE DELLE REAZIONI AVVERSE DA MdC	DOC. 1
		05.11.2020
		Pagina 5 di 17

4 DEFINIZIONE DI REAZIONE DA IPERSENSIBILITA' ALLERGICA A MDC

Secondo la definizione dell'OMS una Reazione Avversa a farmaco (RAv) è "qualunque reazione inattesa che si presenti in seguito all'uso di un farmaco somministrato alla dose abituale per scopi terapeutici, diagnostici o per modificare funzioni biologiche".

Tuttavia solo una parte di tali RAv sono classificabili come Reazioni da Ipersensibilità Allergica (RIA), che comportano un'attivazione della risposta immunologica in senso umorale (con la produzione di Ac di classe IgE) o cellulo-mediata (con la produzione di cloni di linfociti T reattivi).

Le RIA sono pertanto classificabili a loro volta, usando un criterio cronologico che può indirizzare sul meccanismo immunologico sottostante, come reazioni di tipo Immediato (IgE-mediato) che generalmente esordiscono entro un'ora dalla somministrazione del farmaco e reazioni di tipo ritardato (cellulo-mediate) che possono manifestarsi dopo alcune ore (4-6 h) dalla somministrazione del farmaco fino ad una settimana dopo.

Le RAv a MdC sono state tradizionalmente considerate come "allergic-like" o "pseudo-allergiche", ossia non immuno-mediate ma indotte da un'attivazione diretta dei mastociti e basofili. In realtà, le evidenze della letteratura ed in particolare il possibile meccanismo ritardato delle RAv a MdC e la positività dei test allergologici suggeriscono come una parte di queste possano essere immuno-mediate e pertanto identificabili mediante specifici test allergometrici.

In circa il 90% dei casi le RIA a MdC iodati sono Immediate (IgE-mediate) mentre solo il 10% è di tipo ritardato (cellulo-mediato).

Generalmente le RAv non allergiche sono caratterizzate da sintomi lievi, localizzati e di breve durata (flushing, eritema e prurito, orticaria/angioedema) mentre sintomi più severi e diffusi con il coinvolgimento di più organi/apparati hanno un'alta probabilità di essere indotti da una sensibilizzazione allergica. Infatti la frequenza delle positività dei test allergologici con MdC cresce proporzionalmente alla gravità della reazione.

REAZIONI IMMEDIATE:

Insorgono generalmente contestualmente o entro un'ora dalla somministrazione del MDC, ma possono insorgere anche dopo alcune ore. Nella maggior parte dei casi le manifestazioni sono di lieve entità (eritema e prurito generalizzati, orticaria/angioedema) mentre l'anafilassi è un evento raro ma pericoloso per la sua potenziale rapida evoluzione.

Nella tabella 1 sono riportati i criteri clinici che possono aiutare a sospettare un'*anafilassi* (evento avverso di rapida insorgenza e altrettanto rapidamente evolutivo che coinvolge più organi ed apparati e che non sempre è associato a manifestazioni cutanee) [3].

Azienda Provinciale  per i Servizi Sanitari	PROCEDURA PER LA GESTIONE DELLE REAZIONI AVVERSE DA MdC	DOC. 1
		05.11.2020
		Pagina 6 di 17

Tabella 1: CRITERI CLINICI PER LA DIAGNOSI DI ANAFILASSI:

1. Esordio acuto di SINTOMI (da pochi minuti ad alcune ore [4-6 h]) con coinvolgimento della CUTE, o delle MUCOSE o di entrambi (per es., orticaria generalizzata, prurito o rossore [eritema], edema labbra, lingua-ugola) + <u>almeno uno</u> dei seguenti: A. Compromissione respiratoria (per es., dispnea, broncospasmo, stridore, 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 pochi minuti ad alcune ore) e simultaneamente dopo l'esposizione ad un allergene (per es. MdC): A. Coinvolgimento della cute/mucose (per es., orticaria generalizzata, prurito o sensazione di calore, edema labbra, lingua-ugola). B. Compromissione respiratoria (per es., dispnea, broncospasmo, stridore, ipossiemia). C. Ipotensione arteriosa o sintomi associati (per es., ipotonia [collasso], sincope, incontinenza). D. Sintomi gastrointestinali improvvisi e persistenti (per es., dolori addominali crampiformi, vomito).
3. IPOTENSIONE arteriosa[#] dopo esposizione <u>ad un allergene conosciuto</u>* (ad esempio per pregresse reazioni a MDC) per quel determinato paziente (con insorgenza da minuti a diverse ore).

* Ad esempio in paziente con pregressa RAv a MdC o in pazienti potenzialmente a rischio per RAv da farmaci (pazienti con mastocitosi, pazienti con pregresse anafilassi idiopatiche)

[#] Adulti: PAs <90 mmHg (per i bambini bassa PAs età specifica) oppure diminuzione >30% della PAs basale.

REAZIONI RITARDATE:

Possono insorgere da alcune ore (>6 h) fino a 7 gg dopo la somministrazione del MdC.

Generalmente si tratta di sintomi limitati alla cute con associato prurito diffuso. Le manifestazioni più frequenti sono l'eritema cutaneo, a volte con aspetto orticarioide, e il rash maculo-papuloso (morbilliforme).

Le forme di tossidermia cutanea più severe, come la DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), l'AGEP (Acute Generalized Exanthematous Pustulosis), la Sindrome di Stevens-Johnson o la sindrome di Lyell, sono più rare ma possibili. Data la loro gravità vanno prontamente riconosciute per impostare un trattamento tempestivo.

Non rappresentano RIA i sintomi aspecifici e isolati, ad insorgenza rapida o anche nei giorni successivi alla somministrazione del MdC, come:

- Nausea, sapore metallico in bocca, impellenza alla minzione, dolenzia addominale, stanchezza.
- Rossore cutaneo e calore al volto e/o al décolleté, soprattutto se insorto in pazienti premedicati con steroide.

Azienda Provinciale  per i Servizi Sanitari	PROCEDURA PER LA GESTIONE DELLE REAZIONI AVVERSE DA MdC	DOC. 1
		05.11.2020
		Pagina 7 di 17

5 CATEGORIE A RISCHIO

SONO a rischio di RIA a MDC i pazienti con:

- **Storia di precedenti RAv suggestive di ipersensibilità allergica** a MDC insorte sia acutamente che nella settimana successiva all'esame contrasto grafico (vedi paragrafo 4)
- **Patologie croniche che rappresentano un rischio aggiuntivo di RAv a MDC o di potenziale esacerbazione della patologia di base in corso di esame:**
 - **Asma bronchiale instabile**, non controllato dalla terapia (paziente in terapia con alte dosi di steroide inalatorio + broncodilatatore + anti-leucotrienico e con frequenti riacutizzazioni con ricorso a steroidi orali o con storia di ricoveri per asma nell'ultimo anno)
 - **Sindrome Orticaria/angioedema cronica non controllato dalla terapia**
 - **Angioedema ricorrente**
 - **Mastocitosi sistemica**
 - **Anafilassi Idiopatica**

NON sono a rischio di RIA a MDC i pazienti con [6-7]:

- Allergia allo iodopovidone (ad es. Betadine)
- Allergia a farmaci di classi diverse dai MdC (ad esempio FANS, antibiotici, etc)
- Allergia alimentare, compresi i prodotti ittici
- Allergia respiratoria (rinite allergica e/o asma allergica ben controllata dalla terapia in atto).

6 CROSS-REATTIVITA' DEI MEZZI DI CONTRASTO

Tutti i mezzi di contrasto organoiodati sono accomunati da un anello esavalente benzenico tri-iodato (monomeri) o da due anelli benzenici (dimeri) che differiscono tra loro per le catene laterali legate alle altre posizioni dell'anello benzenico.

Attualmente sono in uso i MdC iodati a bassa osmolarità e iso-osmolari (monomeri e dimeri non ionici) che ne hanno notevolmente aumentato il profilo di sicurezza.

Le RIA sono causate dal riconoscimento della struttura chimica dei composti, come ad esempio le catene laterali che possono essere condivise da alcuni o da tutti i MdC iodati, cosa che può portare allo sviluppo di fenomeni di cross-reattività selettivi o generalizzati tra tutti i MdC iodati.

La cross-reattività immunologica interessa, a seconda degli studi pubblicati in letteratura, dal 20 al 75% dei casi ed è stata riportata più frequente e diffusa nelle reazioni di tipo ritardato. [4, 5, 7]

Le cross-reazioni descritte con maggior frequenza, ma non necessariamente riscontrabili in ogni paziente, sono tra iodixanolo, ioexolo, iopentolo, ioversolo e iomeprolo; in particolare, è da segnalare la cross-reattività fra iodixanolo e lo ioexolo. [4, 5, 7]

Un recente studio francese [7] ha proposto una classificazione dei MdC in 3 sottogruppi sulla base dei pattern di reattività crociata più frequentemente rilevati attraverso lo studio allergologico dei pazienti

Azienda Provinciale  per i Servizi Sanitari	PROCEDURA PER LA GESTIONE DELLE REAZIONI AVVERSE DA MdC	DOC. 1
		05.11.2020
		Pagina 8 di 17

arruolati. I composti appartenenti allo stesso sottogruppo vengono indicati come altamente, ma non necessariamente, cross-reagenti tra loro (Tabella 2):

Tabella 2: Classificazione dei MdC iodati sulla base dei pattern di cross-reattività

GRUPPO A	GRUPPO B	GRUPPO C
Ioxitalamate*	Iobitridolo (Xenetix®)	Amidotrizoato (Gastrografin®)
Iopamidolo (Iopamiro®)	Ioxaglate (Hexabrix®)	
Iomeprolo (Iomeron®)		
Ioversolo (Optiray®)		
Ioexolo (Omnipaque®)		
Iodixanolo (Visipaque®)		
Iopromide [§] (Ultravist®)		

* Non disponibile in Italia

[§] Non originariamente inserito nella classificazione in 3 gruppi [7]

Pertanto, nella **consensus SIRM-SIAAIC** viene consigliato, nei pazienti con sospetta RAv da MdC iodato per i quali non è possibile eseguire una valutazione allergologica, di usare un MdC iodato alternativo, appartenente ad un sottogruppo diverso da quello del MdC responsabile.

Nel lavoro di Lerondeau [7] non è stato studiato il potenziale di cross-reattività dello Iopromide (Ultravist®). In altri studi viene indicato come la frequenza di RAv da Iopromide non sia significativamente superiore a quella causata dallo Iomeprolo (Iomeron®), sebbene le reazioni indotte da quest'ultimo siano più severe. Esistono tuttavia dei report di reazioni crociate tra questi ultimi due MdC iodati che condividono una catena laterale in R1 simile, seppur non identica. [9, 10] Per tale ragione in questa procedura lo Iopromide è stato “aggiunto” all’elenco dei MdC del gruppo A.

Infine, come caratteristica strutturale significativa, lo Iobitridolo (gruppo B) possiede una catena laterale in posizione R1 diversa da tutti gli altri MdC iodati che potrebbe, almeno in linea teorica, garantire un minor rischio di cross-reattività con i MdC del gruppo A; la catena laterale in posizione R2 invece è molto simile in tutti i MdC iodati e potrebbe giustificare le cross-reattività diffuse tra i 3 gruppi. [10]

La cross-reattività tra i chelati di gadolinio è ancora poco chiara. [8]

Anche il MdC per via orale (amidotrizoato) può causare RIA, sebbene con minor frequenza rispetto a quelli somministrati per via endovascolare. In letteratura sono descritti casi aneddotici di reazioni di tipo immediato oltre che di gravi tossidermie cutanee ad esordio ritardato. [14, 15]

Lo Iodio legato all’anello benzenico, gli eccipienti dei composti utilizzati per via endovenosa (acido edetico sale sodico, trometamolo, sodio-calcio-edetato), un’allergia allo iodopovidone (ad es. Betadine) e un’allergia alimentare a prodotti ittici NON sono responsabili delle RIA a MdC iodati. [6-7]

Il solfato di bario, per il quale sono descritti rari casi di RIA causati prevalentemente dagli eccipienti/aromatizzanti aggiunti al preparato (ad es. carbossimetilcellulosa), non è causa di reazioni

Azienda Provinciale  per i Servizi Sanitari	PROCEDURA PER LA GESTIONE DELLE REAZIONI AVVERSE DA MdC	DOC. 1
		05.11.2020
		Pagina 9 di 17

crociate con i MdC iodati né con i chelati del gadolinio in quanto molecola strutturalmente diversa. [16]

7 EFFICACIA DELLA PRE-MEDICAZIONE

In assenza di studi clinici prospettici randomizzati controllati, in pazienti adulti e pediatrici ad alto rischio per reazioni allergiche da mezzi di contrasto, la questione dell'efficacia della premedicazione con l'associazione di un glucocorticoide e un antistaminico resta controversa. [11, 12]

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. [13]

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 solo sull'efficacia della premedicazione. [13] Secondo la bibliografia più attuale l'azione più efficace nel prevenire nuove reazioni avverse a MdC consiste nel cambiare il MdC (anche della stessa classe) se noto quello responsabile della pregressa reazione.

La premedicazione va pertanto adoperata esclusivamente in pazienti selezionati, come ad esempio i pazienti con pregresse reazioni a MdC di vecchia data per i quali non è possibile eseguire un esame allergologico attendibile. Per tali pazienti, come dettagliatamente spiegato nel paragrafo 8, si dovrà valutare la possibilità d'uso di una metodica strumentale che usi un MdC di diversa classe o, se non possibile, l'uso di una molecola diversa da quella sospetta (seppur della stessa classe) associata alla premedicazione.

In alcune categorie di pazienti cronici la somministrazione del MdC potrebbe indurre un'esacerbazione della patologia di base con meccanismo non allergico (attivazione diretta dei mastociti) e pertanto è indicata una premedicazione (vedi paragrafo 4).

SCHEMI DI PREMEDICAZIONE per esami in ELEZIONE

Fonte: documento SIRM/SIAAIC

Pazienti con PREGRESSE REAZIONI AVVERSE (RAv) da MdC

Tabella 3:

13 ORE prima dell'esame radiologico	PREDNISONE 50 mg per os
7 ORE prima dell'esame radiologico	PREDNISONE 50 mg per os
1 ORA prima dell'esame radiologico	PREDNISONE 50 mg per os CETIRIZINA 10 mg per os

Azienda Provinciale  per i Servizi Sanitari	PROCEDURA PER LA GESTIONE DELLE REAZIONI AVVERSE DA MdC	DOC. 1
		05.11.2020
		Pagina 10 di 17

Pazienti con FATTORI DI RISCHIO PAZIENTE DIPENDENTI (asma bronchiale instabile, orticaria-angioedema non controllata dalla terapia, Mastocitosi sistemica, Anafilassi idiopatica)

Tabella 4:

12 ORE prima dell'esame radiologico	PREDNISONE 50 mg per os
2 ORE prima dell'esame radiologico	PREDNISONE 50 mg per os CETIRIZINA 10 mg per os
1 ORA prima dell'esame radiologico	MONTELUKAST 10 mg per os

SCHEMI DI PREMEDICAZIONE per esami in URGENZA

Fonte: documento SIRM/SIAAIC

Adatta a qualunque condizione (paziente con pregresse RAv da MdC, paziente con fattori di rischio paziente dipendenti)

Tabella 5:

Nell' ORA precedente l'esame radiologico (almeno mezz'ora prima)	IDROCORTISONE 200 mg per via ev CLORFENAMINA 10 mg per via im
--	--

8 DESCRIZIONE DELLE ATTIVITA'

ESAME IN ELEZIONE

Pazienti ambulatoriali e ricoverati

All'atto della richiesta dell'esame, e comunque prima del giorno della procedura, dovrà essere fornito il "Certificato Anamnestico" allegato al presente documento nel quale viene valutato il rischio di RAv a MdC (pregressa RAv immediata o ritardata, tipo di procedura e MdC usato) ed eventuali fattori di rischio aggiuntivi (asma bronchiale od orticaria/angioedema non controllati da terapia, mastocitosi, pregressa anafilassi idiopatica).

È compito del medico richiedente l'esame (specialista o MMG) accertare mediante l'anamnesi il sussistere di un possibile rischio di RAv o di fattori di rischio aggiuntivi e comunicarlo mediante la compilazione del detto modulo. Il richiedente dovrà eventualmente valutare la possibilità di richiedere indagini alternative o prescrivere la premedicazione necessaria, potendosi eventualmente avvalere di un consulto telefonico con uno specialista radiologo di una delle UU.OO. dell'Azienda.

La responsabilità della scelta e somministrazione del MdC è in capo allo specialista radiologo che effettua l'esame. In pazienti con fattori di rischio aggiuntivi per RAv a MDC il radiologo potrà decidere di rinviare l'esame se ravvisa elementi di instabilità clinica del paziente al momento della valutazione (paziente con accesso asmatico o con orticaria/angioedema in atto), anche se già

Azienda Provinciale  per i Servizi Sanitari	PROCEDURA PER LA GESTIONE DELLE REAZIONI AVVERSE DA MdC	DOC. 1
		05.11.2020
		Pagina 11 di 17

effettuata la premedicazione, salvo diversa indicazione d'urgenza della procedura strumentale.

Pazienti con Pregresse RAv a MdC (epoca > 6 mesi)

In caso di reazioni avverse a MdC di qualunque classe risalenti ad epoca superiore a 6 mesi non è possibile effettuare test allergometrici attendibili per il rischio di negativizzazione dell'esame allergologico (falsi negativi) causato dalla mancata stimolazione antigenica. [5]

In tali casi, se non precedentemente fatto dal medico richiedente, lo specialista radiologo potrà decidere di **effettuare un esame con metodica radiologica alternativa**, con paragonabile efficacia diagnostica ed uso di MdC di diversa classe (ad es. in caso di RAv a MdC iodato si valuterà l'esecuzione di un esame di risonanza magnetica con l'uso di derivati del gadolinio o l'esecuzione di un esame ecografico con MdC specifico).

Nell'impossibilità di usare metodiche alternative di paragonabile efficacia:

- In caso di la **pregressa RAv di lieve entità (limitate alla cute/mucose)**, si potrà:
 - Se noto il MdC usato in precedenza, adoperare una molecola differente seppur della medesima classe (in caso di MdC iodato tenere conto dei 3 gruppi di cross-reattività).
 - Attuare il protocollo di premedicazione consigliato nel documento condiviso SIRM/SIAAIC (tabella 3), pur considerando la non generale efficacia di tali schemi nella routine diagnostica (vedi paragrafo 7).
 - Allertare il rianimatore dello svolgimento di un esame a rischio.
 - Monitorare i parametri vitali del paziente prima e dopo l'esecuzione dell'esame diagnostico.
 - Tenere il paziente in osservazione per almeno 1 h dopo lo svolgimento dell'esame.

- In caso di **pregresse RAv gravi** (anafilassi moderate/severe, vedi tabella pag.14, o gravi tossidermie) ad un MdC della stessa classe:
 - Andrà ponderato attentamente il rapporto rischio/beneficio per ciascun paziente attraverso un consulto multi- specialistico (medico richiedente, specialista radiologo, allergologo).
 - Se indispensabile ricorrere alla procedura, andrà valutata la possibilità di effettuare test allergometrici (anche in caso di reazioni di epoca >6 mesi) nell'intento di confermare la natura allergica della reazione (positività del test per il MdC incriminato) e di trovare un MdC della stessa classe alternativo (test cutanei negativi). E , in ogni caso, in pazienti con anamnesi positiva per pregresse reazioni avverse gravi a MdC, sia in elezione che in urgenza l'esame **deve essere svolto in ambiente protetto, previa valutazione di eventuale necessità di assistenza anestesiológica e/o opportunità di premedicazione**, come raccomandato nel recente documento intersocietario SIRM-SIAARTI (2019).

Azienda Provinciale  per i Servizi Sanitari	PROCEDURA PER LA GESTIONE DELLE REAZIONI AVVERSE DA MdC	DOC. 1
		05.11.2020
		Pagina 12 di 17

ESAME IN URGENZA:

È compito del medico richiedente l'esame accertare mediante l'anamnesi il sussistere di un possibile rischio di RAv o di fattori di rischio aggiuntivi e comunicarlo mediante la compilazione modulo anamnestico (vedi paragrafo 5).

Il richiedente dovrà eventualmente valutare la possibilità di richiedere un'indagine alternativa, che abbia medesima efficacia diagnostica e non necessiti di MdC o utilizzi un MdC di classe differente o prescrivere la premedicazione necessaria (tabella 5), avvalendosi di un consulto telefonico con uno specialista radiologo di una delle UU.OO. dell'Azienda.

La responsabilità della scelta e somministrazione del MdC è in capo allo specialista radiologo che effettua l'esame.

Se non disponibile una metodica alternativa di paragonabile efficacia si dovrà:

- Se noto il MdC usato in precedenza, adoperare una molecola differente seppur della medesima classe (in caso di MdC iodato tenere conto dei 3 gruppi di cross-reattività).
- Attuare il protocollo di premedicazione consigliato nel documento condiviso SIRM/SIAAIC (tabella 5), pur considerando la non generale efficacia di tali schemi nella routine diagnostica (vedi paragrafo 7).
- Allertare il rianimatore dello svolgimento di un esame a rischio.
- Monitorare i parametri vitali del paziente prima e dopo l'esecuzione dell'esame diagnostico.
- Tenere il paziente in osservazione per almeno 1 h dopo lo svolgimento dell'esame

In ogni caso, in pazienti con anamnesi positiva per pregresse reazioni avverse gravi a MdC, sia in elezione che in urgenza **è consigliato lo svolgimento della procedura in ambiente protetto e con l'assistenza di un medico anestesista/rianimatore.**

Nel caso di pazienti a rischio di RAv a MdC per fattori di rischio paziente dipendenti (orticaria-angioedema in atto, angioedema ricorrente, asma bronchiale non controllata dalla terapia, mastocitosi sistemica o storia di anafilassi idiopatiche) che necessitino di esame in urgenza, si può praticare lo schema di premedicazione rapida per via endovenosa per esami in urgenza (tabella 5) con bolo di idrocortisone 200 mg + clorfenamina 10 mg nell'ora precedente l'esame radiologico.

Azienda Provinciale  per i Servizi Sanitari	PROCEDURA PER LA GESTIONE DELLE REAZIONI AVVERSE DA MdC	DOC. 1
		05.11.2020
		Pagina 13 di 17

9 DIMISSIONE DEL PAZIENTE

All'atto della refertazione di qualunque esame diagnostico è fondamentale segnalare tipologia e volume del MdC iniettato.

Al momento della dimissione il paziente dovrà essere avvisato, e munito di relativo foglio esplicativo (allegato 2), della possibilità, seppur rara, di reazioni ritardate e della necessità che segnali eventuali sintomi suggestivi di RIA al proprio curante, che valuterà l'intervento terapeutico più adeguato, e successivamente al servizio di radiologia dove è stato svolto l'esame.

Se il radiologo viene a conoscenza di una RAv ritardata (da 4 ore a 1 settimana) dalla somministrazione di un MdC, è opportuno che lo aggiunga al referto con lo strumento "dell'addendum", e fornisca (al paziente o al MMG) indicazioni su come accedere alla valutazione allergologica.

Per un'appropriata indagine allergologica, nei pazienti con sospetta RIA occorsa durante l'esame, è fondamentale che lo specialista radiologo riporti nel referto, oltre al nome commerciale del MdC usato e al volume iniettato, le seguenti informazioni:

- Caratteristiche dell'episodio reattivo (sintomi, segni, parametri vitali, eventuali terapie somministrate)
- Intervallo di tempo trascorso tra la somministrazione del farmaco e l'esordio dei sintomi (indicare se possibile l'ora d'esordio dei sintomi)
- Tempo trascorso fino alla risoluzione dei sintomi
- Eventuale prelievo per dosaggio della Triptasi effettuato in PS e il momento del prelievo (tempo trascorso dall'esordio dei sintomi).

Le RIA moderate/gravi (vedi Tabella 6: classificazione di gravità delle RIA) vanno inoltre segnalate ad AIFA con apposito modulo scaricabile all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/moduli-segnalazione-reazioni-avverse>

10 GESTIONE DELLE REAZIONI AVVERSE IN CORSO DI ESAME RADIOLOGICO

In caso di insorgenza di sintomi suggestivi di RIA a MdC è necessario il loro corretto inquadramento ed una valutazione della gravità per poter attuare le adeguate misure di gestione dell'emergenza.

Il periodo d'osservazione del paziente dopo lo svolgimento dell'esame dovrebbe essere di almeno 1 ora.

Qualora il paziente lamenti sintomi suggestivi di RIA in corso o nell'immediato post-esame è necessario:

- Valutare l'obiettività del paziente (cute/mucose, obiettività toracica)
- Misurare i parametri vitali (PA, FC, SO₂) ad intervalli di 10 minuti
- Garantire il mantenimento di adeguato accesso venoso ed idratazione del paziente ; Iniziare la eventuale somministrazione di farmaci di PS (Idrocortisone 200 mg ev in 100

Azienda Provinciale  per i Servizi Sanitari	PROCEDURA PER LA GESTIONE DELLE REAZIONI AVVERSE DA MDC		DOC. 1
			05.11.2020
			Pagina 14 di 17

cc di SF + Clorfenamina 10 mg i.m.) ed eseguire eventuali manovre rianimatorie di base (BLSD) fino all'arrivo del rianimatore).

- Se reazione lieve, (grado 1), inviare comunque il paziente in PS anche se risolta
- In caso di sintomi moderati/gravi (vedi tabella 6: classificazione di gravità delle RIA) chiamare il rianimatore

L'evento avverso e le modalità di trattamento devono essere riportati nel referto.

In PS, solo nel caso di reazioni moderate e gravi (grado 2-4), al fine di un corretto inquadramento patogenetico della reazione avversa, si dovrà eseguire un prelievo per il **dosaggio della TRIPTASI sierica tra la prima e la terza ora dalla reazione.** [3]

Tabella 6: Classificazione di GRAVITÀ delle Reazioni da Ipersensibilità Allergica Secondo Ring e Messmer [17]

	GRADO 1 LIEVE	GRADO 2 MODERATA*	GRADO 3 GRAVE*	GRADO 4 EMERGENZA*
SINTOMI per apparati	Cute/mucose: prurito, orticaria e/o angioedema	Cute/mucose (non sempre presente): come prima Gastrointestinale: nausea, crampi addominali Respiratorio: raffreddore, tosse, dispnea Cardiovascolare: Ipotensione arteriosa (PAs<90 mmHg), Tachicardia, Aritmia	Cute/mucose (non sempre presente): come prima Gastrointestinale: vomito, diarrea Respiratorio: edema laringeo, broncospasmo, cianosi Cardiovascolare: Ipotensione arteriosa marcata, Sincope	Cute/mucose (non sempre presente): come prima Gastrointestinale: come prima Respiratorio: Arresto respiratorio Cardiovascolare: Arresto cardiocircolatorio
RIANIMATORE	NO	SI; per consulenza	SI; intervento team di emergenza	SI; intervento team di emergenza
TERAPIA in attesa del rianimatore	-idratazione -ossigeno -Idrocortisone 200 mg in 100 cc SF -Clorfenamina 10 mg i.m.	-idratazione -ossigeno -Idrocortisone 200 mg in 100 cc SF -Clorfenamina 10 mg i.m.	-idratazione -ossigeno -Idrocortisone 200 mg in 100 cc SF -Clorfenamina 10 mg i.m.	BLSD fino all'arrivo del <u>Team di emergenza avanzato</u>
ALTRO	Inviare in PS per monitoraggio	Prelievo per Triptasi in PS (entro 3 h)	Prelievo per Triptasi in PS (entro 3 h)	Prelievo per Triptasi in PS (entro 3 h)

* Due o più dei seguenti sintomi

Azienda Provinciale  per i Servizi Sanitari	PROCEDURA PER LA GESTIONE DELLE REAZIONI AVVERSE DA MdC	DOC. 1
		05.11.2020
		Pagina 15 di 17

11 ACCESSO AL PERCORSO DIAGNOSTICO ALLERGOLOGICO

I pazienti con reazioni avverse di sospetta natura allergica, sia immediate (vedi tabella 6: classificazione della gravità secondo Ring e Messmer) che ritardate (vedi paragrafo 4), occorse durante l'indagine radiologica vanno indirizzati alla valutazione allergologica.

Dovrà essere data indicazione di prenotare una visita allergologica entro 2 mesi dalla RIA così da poter effettuare gli eventuali test allergometrici entro 6 mesi dall'evento reattivo chiamando il numero: 0461-903473 dalle 13.30 alle 15.30 dal lunedì al venerdì.

Lo specialista radiologo inviante potrà avvalersi di un consulto telefonico con lo specialista allergologo in caso di dubbi (0461-903473/3084).

Dopo la visita allergologica, se lo specialista allergologo lo riterrà indicato, il paziente potrà essere sottoposto a test allergometrici (prick test/intradermoreazioni ed eventuali patch test) secondo le linee guida ENDA. [5]

In caso di positività dell'esame allergologico:

- **il MdC responsabile della RIA sarà assolutamente controindicato per il resto della vita del paziente.**

- **si dovranno testare altri MdC disponibili** (appartenenti ad almeno 2 gruppi di cross-reattività) **per poter trovare un'alternativa sicura**

In caso di esame allergologico completamente negativo, in funzione dalla gravità/natura della reazione presentata dal paziente, lo specialista allergologo potrà valutare se consigliare comunque il ricorso ad un MdC diverso da quello usato in precedenza e/o effettuare una premedicazione.

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 o nei soggetti che presentano fattori di rischio aggiuntivi, soprattutto se non significativi (ad esempio l'atopia o reazioni allergiche a farmaci di classe diversa).

12 DIAGRAMMA DI FLUSSO

Vedi allegato 1

13 RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Jin An, Heewon Jung, Oh Young Kwon, et al. Differences in adverse reactions among iodinate contrast media: analysis of the KAERS database. JACI in pract.
2. World Health Organization. International drug monitoring: the role of national centres. Tech Rep Ser WHO 1972; N 498.
3. Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy 2014;69:1026-45.
4. Rosado Ingelmo A, Doña Diaz I, Cabañas Moreno R, et al. Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Hypersensitivity Reactions to Contrast Media. J Investig Allergol Clin Immunol 2016;26:144-55.

Azienda Provinciale  per i Servizi Sanitari	PROCEDURA PER LA GESTIONE DELLE REAZIONI AVVERSE DA MDC	DOC. 1
		05.11.2020
		Pagina 16 di 17

5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Garcia M, Aguirre U, Martinez A, et al. Acute adverse reactions to iopromide vs iomeprol: a retrospective analysis of spontaneous reporting from a radiology department. *Br J Radiol* 2013; 86: 20130511.
10. Borrás J, El Qutob D, Lopez R, et al. Hypothesized epitope localization in hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019; 29: 82-83.
11. Tramèr MR, von Elm E, Loubeyre P, Hauser C. Pharmacological prevention of serious anaphylactic reactions due to iodinated contrast media: systematic review. *BMJ* 006;333:675.
12. Davenport MS, Cohan RH. The Evidence for and Against Corticosteroid Prophylaxis in At-Risk Patients. *Radiol Clin North Am* 2017;55:413-21.
13. Brunton L, Hilal-andan R, and Knollman B. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw Hill Higher Education, 13 edition, 2018.
14. Dewachter P, Nicaise-Rolans P, Kalaboka S et al. Anaphylaxis to amidotrizoate proved by skin testing and flow cytometry-based basophil activation test. *Allergy* 2009; 64: 496-502.
15. Schmidt BJ, Dennis Foley W, Bohorfoush AG. Toxic epidermal necrolysis related to oral administration of diluted diatrizoate meglumine and diatrizoate sodium. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;17:1215-6.
16. Muroi N, Nishibori M, Fujii T et al. Anaphylaxis from the carboxymethylcellulose component of barium sulfate suspension. *N Engl J Med.* 1997; 337: 1275-7.
17. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977;1:466-9.
18. Documento intersocietario SIRM-SIAARTI, Gestione della reazione avversa acuta non renale (allegrica/simil-allergica) alla somministrazione di mezzo di contrasto- Raccomandazioni SIRM-SIAARTI (2019).
19. Documento di consenso SIRM-SIAAIC. Gestione dei pazienti a rischio di reazione avversa a mezzo di contrasto (2018).
20. Abe S., Fucuda H, tobe K et al. Protective effect against repeat adverse reactions to iodinate contrast medium: premedication Vs chancing the contrast medium. *Eur Radiol* 2016;26: 2148-54

Azienda Provinciale  per i Servizi Sanitari	PROCEDURA PER LA GESTIONE DELLE REAZIONI AVVERSE DA MdC	DOC. 1
		05.11.2020
		Pagina 17 di 17

14 ELENCO DESTINATARI

Per competenza

- Direttori UU.OO di Radiologia
- Medici Radiologi
- Medici di Medicina Generale
- Medici specialisti

Per conoscenza

- Direttore Servizio Ospedaliero Provinciale
- Direttore Area Sistemi di Governance
- Dirigente Responsabile del Servizio per le Professioni Sanitarie delle Strutture Ospedaliere di Trento e Rovereto
- Dirigenti medici della Direzione Medica della Struttura Ospedaliera di Trento

15 ABBREVIAZIONI

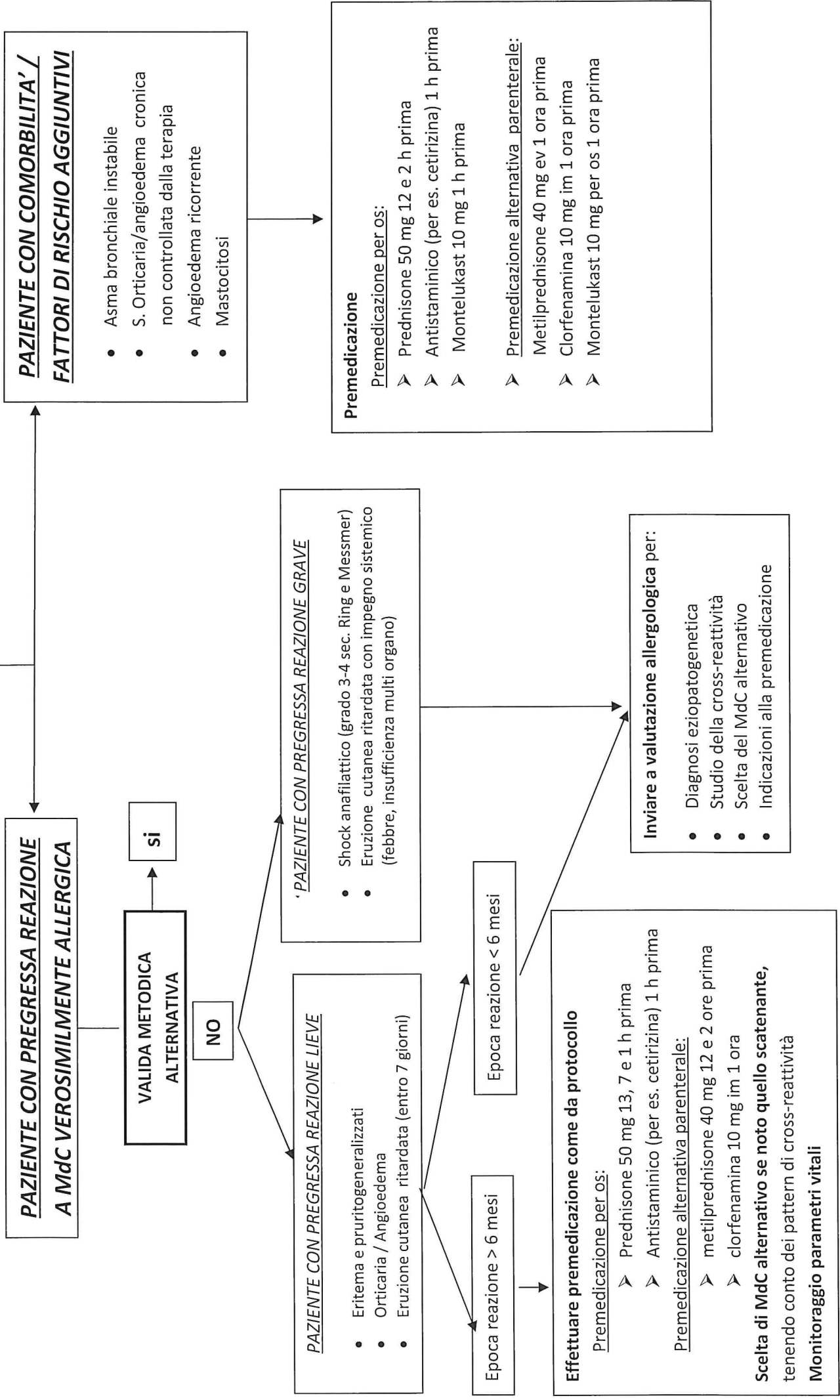
MdC: mezzi di contrasto

RAv: reazioni avverse

RIA: reazioni da ipersensibilità allergica

GESTIONE DEL PAZIENTE A RISCHIO DI REAZIONE ALLERGICA A MEZZO DI CONTRASTO (MdC)

ESAME IN ELEZIONE



 Dipartimento di Radiodiagnostica	PROCEDURA PER L'ESECUZIONE DI ESAME RADIOLOGICO CON MDC	
		Revisione 01
		1.2.2020
		Pagina 1 di 1

INFORMAZIONE POST- ESAME RADIOLOGICO CON MDC ORGANO-IODATO O A BASE DI GADOLINIO

In data odierna lei ha effettuato la seguente indagine strumentale radiologica
_____ con impiego di un mezzo di contrasto (specificare il
nome): _____

Come comunicatoLe al momento del rilascio del Suo consenso informato, i mezzi di contrasto possono in rari casi provocare effetti collaterali da lievi ad importanti. In genere una eventuale intolleranza si manifesta quasi immediatamente dopo la somministrazione del mezzo di contrasto stesso. In altri casi, ancor più rari, questi effetti possono manifestarsi anche nella settimana successiva l'esame.

Nel caso Lei accusasse disturbi di una certa entità (prurito e rossore cutaneo diffuso, gonfiore o pomfi cutanei, comparsa di infiammazione del cavo orale, febbre, malessere associati a manifestazioni cutanee), è pregato di rivolgersi:

- Al suo **medico di famiglia** (MMG) se i sintomi sono tollerabili
- Alla sede di **Pronto Soccorso** (PS) più vicina al suo domicilio se le manifestazioni sono intollerabili (ad esempio in caso di manifestazioni cutanee associate a infiammazione del cavo orale/febbre/malessere)

In ogni caso, dopo l'iniziale gestione in acuto del suo quadro clinico da parte del MMG o dei medici del PS, dovrà rivolgersi presso la radiologia dove ha svolto l'esame per comunicare l'insorgenza della reazione avversa e permettere l'aggiunta di tale informazione nel referto dell'esame radiologico eseguito.

Ricordi di portare con sé questo foglio informativo da consegnare al MMG o al personale d'accettazione del PS.

Inoltre, in caso di interessamento della pelle sarebbe utile documentare i sintomi insorti facendo delle fotografie da poter mostrare ai medici che la visiteranno, in particolare all'allergologo a cui potrebbe essere indirizzato per effettuare eventuali test.

In caso di reazione avversa, il MMG o il Medico di PS deve valutare l'opportunità di prenotare una visita allergologica entro 2 mesi dalla RIA così da poter effettuare gli eventuali test allergometrici entro 6 mesi dall'evento reattivo; è possibile prenotare l'appuntamento chiamando il numero: 0461-903473 dalle 13.30 alle 15.30 dal lunedì al venerdì.

