



Anafilassi

L'**anafilassi** è una reazione allergica acuta a rapida comparsa. Nelle forme più gravi viene definita **shock anafilattico** perchè colpisce più apparati contemporaneamente o addirittura l'intero organismo. Può verificarsi in **qualsiasi momento** e in **qualsiasi luogo** e i sintomi sono a volte così gravi da risultare fatali in assenza di trattamento immediato.



MONDO



Sono circa **1,3 miliardi** le persone affette da allergie in tutto il mondo, di cui 700 milioni soffrono di rinite allergica e asma.

EUROPA



In Europa, sono circa **80 milioni** le persone affette da una o più allergie.

ITALIA



In Italia, sono **15 milioni** le persone affette da allergie, ovvero il 25% della popolazione.

*"Nonostante le allergie e le patologie respiratorie siano in costante aumento, non si è diffusa una reale percezione e corretta informazione riguardo l'aumento del rischio di anafilassi. La confusione non aiuta. E' bene avere e dare informazioni corrette, perché da queste può dipendere la **VITA** di una persona."*

- A.L.A (Associazione Ligure Allergici)

SINTOMATOLOGIA

Le aree più colpite sono:



Pelle
80-90%

→ Prurito, orticaria, agioedema, flushing ecc.



Apparato respiratorio
70%

→ Congestione nasale e/o starnutazione, rinorrea, costrizione in gola, raucedine, difficoltà a deglutire, wheesing, dispnea, cianosi, arresto respiratorio



Apparato gastrointestinale
30-45%

→ Prurito orale, formicolio orale, edema lieve delle labbra, nausea, vomito, diarrea ecc.



Cuore e vasi
10-45%

→ Tachicardia, aritmia, ipotensione, bradicardia severa, collasso circolatorio, arresto cardiaco



Sistema nervoso
10-15%

→ Riduzione del livello di attività, stato d'ansia, senso di disorientamento, senso di morte imminente, perdita di coscienza

CAUSE

L'anafilassi può verificarsi come risposta a quasi tutte le sostanze estranee che entrano in contatto con l'organismo. Generalmente però, le cause più comuni sono:

58% ALIMENTI

10% FARMACI

16% PUNTURE DI IMENOTTERI

3% AEREOALLERGENI

2% ATTIVITA' FISICA

22% IDIOPATICA

L'anafilassi dovuta ad allergene alimentare è la causa più comune per bambini ed adulti, mentre invece farmaci e punture di imenotteri sono la causa più comune di anafilassi tra la popolazione anziana. Una percentuale abbastanza rilevante è occupata dall'anafilassi idiopatica, ovvero le reazioni anafilattiche la cui causa scatenante è ignota.

COME INTERVENIRE

Lo shock anafilattico rappresenta un'urgenza medica e le due azioni che possono fare la differenza a livello di vita del paziente sono:



Contattare immediatamente il 118



Assisterlo nella pratica dell'autoiniezione

Successivamente, in attesa dei soccorsi, è consigliabile:

- rimuovere l'eventuale causa della reazione (per esempio il pungiglione dell'ape dalla pelle)
- far stendere il paziente sulla schiena, a meno che non sia incosciente, in stato di gravidanza o presenti già difficoltà respiratorie
- somministrare una seconda dose di adrenalina dopo 5-15 minuti se i sintomi non migliorano

Si raccomanda di trasferire sempre e comunque il paziente in Pronto Soccorso, anche in caso di miglioramento.

DIAGNOSI

Recentemente un gruppo di esperti appartenenti alle società allergologiche di tutto il mondo ha elaborato tre criteri clinici per la diagnosi dell'anafilassi. Secondo gli stessi, la diagnosi di anafilassi è altamente probabile se i sintomi rilevati soddisfano i criteri di una delle seguenti situazioni:

CRITERIO 1: Insorgenza acuta di malattia (da pochi minuti ad alcune ore) che coinvolge la cute, le mucose od entrambe (esempio pomfi generalizzati, prurito, vampate, edema di labbra, lingua e ugola) ED ALMENO UNO DEI SEGUENTI:

- a) compromissione respiratoria (dispnea, wheezing-broncospasmo, stridore, riduzione del PEF, ipossiemia)
- b) ipotensione o sintomi associati di disfunzione di organi di shock (collasso, sincope, incontinenza).

CRITERIO 2: Due o più delle seguenti manifestazioni che compaiono rapidamente dopo l'esposizione ad un allergene probabile per quel paziente (da minuti ad alcune ore):

- a) coinvolgimento dell'apparato cutaneo-mucoso (pomfi generalizzati, vampate con prurito, edema di labbra, lingua, ugola)
- b) compromissione respiratoria (dispnea, wheezing-broncospasmo, stridore, riduzione del PEF, ipossiemia)
- c) ipotensione o sintomi associati (collasso, sincope, incontinenza)
- d) sintomi gastrointestinali persistenti (crampi, dolori addominali, vomito).

CRITERIO 3: Ipotensione dopo esposizione ad allergene noto per quel paziente (da pochi minuti ad ore):

- a) in neonati e bambini ipotensione rispetto ai valori di riferimento o diminuzione di almeno il 30% della pressione sistolica
- b) negli adulti pressione sistolica inferiore a 90 mmHg o diminuita di almeno il 30% rispetto ai valori normali per quella persona.



Adrenalina

L'adrenalina è uno dei farmaci essenziali della lista dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. L'iniezione di adrenalina rappresenta infatti il **trattamento di prima linea** nel caso di anafilassi, indipendentemente dall'allergene che ha suscitato la reazione.

La dose efficace dipende da molti fattori, di cui i più importanti sono l'età e il peso del soggetto.

Attualmente sono disponibili sul mercato due dosaggi:

- da **300 mcg** per pazienti di peso **superiore a 30 kg**
- da **150 mcg** per pazienti di peso **compreso tra i 15 kg e i 30 kg**.



AUTOINIETTORE

L'autoiniettore di adrenalina è un **dispositivo medico** contenente **siringhe pre-riempite** di adrenalina, il **farmaco salvavita** in caso di anafilassi. Questi dispositivi sono **pronti all'uso**, facile e veloce, non necessitano di particolari attenzioni nella conservazione, sono poco ingombranti e permettono ai soggetti più a rischio di portarselo sempre con sé, per avere la propria dose di adrenalina in caso di reazione anafilattica.

SOGGETTI A RISCHIO

L'anafilassi può colpire chiunque, in qualunque momento e in qualunque luogo, ma ci sono soggetti che corrono un rischio più elevato, e questi sono:

- Da 3 a 8 volte maggiore**
Soggetti con precedenti di anafilassi
- 6 volte maggiore**
Soggetti con malattie respiratorie
- 2 volte maggiore**
Soggetti atopici
- 2 volte maggiore**
Soggetti allergici
- Maggiore**
Soggetti che svolgono terapie endovenose

I bambini/adolescenti (0-24 anni)

Dai dati dell'ISTAT (2016), la percentuale più elevata di soggetti con malattia allergica e potenzialmente più a rischio anafilassi sono le fasce di età 0-14 e 15-24 anni, come riportato nella tabella sottostante.

Fascia di età	Totale	Maschi	Femmine
0-14	6,8	7,4	6,1
15-17	11,7	12,5	10,8
18-19	13,4	12,8	14,1
20-24	14,5	14,1	15,0
25-34	12,2	11,7	12,7
35-44	11,9	10,8	13,1
45-54	12,3	10,4	14,1
55-59	12,5	11,1	13,8
60-64	9,7	8,3	11,0
65-74	9,4	7,4	11,3
≥ 75	8,6	6,6	9,9

LUOGHI A RISCHIO

I **luoghi pubblici**, siano essi strutture al chiuso o spazi pubblici all'aperto, sono i più a rischio perchè in base a determinate condizioni, permettono ancor meno di altri, agli utenti di prevenire una reazione anafilattica, evitando il contatto/l'ingestione/l'inalazione di qualsiasi allergene probabilmente presente in tali luoghi.

Tra questi, ricordiamo spazi come:

- RISTORANTI/BAR/PIZZERIE/PASTICCERIE:** tutti quei luoghi dove ci si ritrova per consumare un pasto (di qualsiasi genere esso sia) di cui si può essere allergici o in cui si possono trovare tracce di un allergene di cui si è allergici.
- MEZZI DI TRASPORTO PUBBLICI:** di qualsiasi tipologia che sono spesso poco curati nell'igiene a causa dell'affluenza di molte persone.
- PARCHI PUBBLICI/SPAZI PUBBLICI ALL'APERTO:** dove è possibile trovare allergeni come pollini di graminacee, ulivi e la presenza di imenotteri il cui allergene è il loro veleno in caso di puntura.
- SCUOLE/UNIVERSITA' E UFFICI/LUOGHI DI LAVORO:** nei quali è possibile trovare tutti gli allergeni noti che possono causare una reazione anafilattica, in particolar modo gli allergeni alimentari nei distributori automatici o nelle mense e allergeni quali polvere negli uffici e classi.

"Un terzo degli shock anafilattici nei bambini si manifestano per la prima volta a scuola con insegnanti largamente impreparati"

- L'Accademia Europea di Allergia e Immunologia Clinica (EAACI)

LA SCUOLA

Le reazioni anafilattiche possono verificarsi in qualsiasi momento e in qualunque luogo ed essendo la categoria degli **adolescenti** la più vulnerabile a queste, i luoghi più a rischio sono quelli dove questa categoria passa la maggior parte del tempo, come le **scuole**. Le scuole sono impreparate ad intervenire in situazioni come queste perchè, nonostante possiedano del personale formato ad intervenire, **mancano gli ausili di emergenza** o sono presenti ma non funzionanti o scaduti/usurati.



"E' meglio prevenire che curare, ma quando non è possibile prevenire, è necessario essere pronti ad intervenire!"

CASI STUDIO

EPIPEN



PRO

- Uso veloce
- Forma ovale per una facile presa
- Istruzioni illustrate
- Finestra di controllo
- Copertura ago dopo l'iniezione
- Custodia per il trasporto flip top, progettata per l'apertura con una sola mano

CONTRO

- Molti tappi e custodie di sicurezza
- Pareti lisce possono far scivolare
- Finestra di controllo esposta alla luce
- Confusione su verso di utilizzo
- Ago esposto dopo l'iniezione
- Problema inclinazione
- **Usa e getta**

CHENPEN



PRO

- Uso veloce
- Poco ingombrante
- Finestra di controllo non esposta alla luce

CONTRO

- Molti tappi e custodie di sicurezza
- Pareti lisce possono far scivolare
- Confusione su verso di utilizzo
- Ago esposto dopo l'iniezione
- Problema inclinazione
- **Usa e getta**

AUVI-Q



PRO

- Tascabile
- Uso facile
- Istruzioni vocali
- Ago autoretrattile
- Inclinazione corretta

CONTRO

- Molti tappi e custodie di sicurezza
- Nessuna finestra di controllo
- Confusione su verso di utilizzo
- **Usa e getta**



L'impatto ambientale degli autoiniettori monodose

Tutti gli autoiniettori attualmente presenti sul mercato sono **usa e getta**, ovvero sono progettati per essere utilizzati una sola volta e poi essere buttati.

L'autoiniettore d'adrenalina è composto da un case esterno normalmente in materiale polimerico, che contiene al suo interno un meccanismo di funzionamento molto complesso, le cui componenti sono composte da **materiali durevoli e molto performanti**.

La siringa di adrenalina pre-riempita degli autoiniettori, contenendo un medicinale deve necessariamente essere sostituita una volta utilizzata o scaduta e smaltita negli appositi contenitori presenti all'esterno delle farmacie.

A causa dei **brevi tempi di scadenza dell'adrenalina** (circa 18 mesi) spesso gli autoiniettori attuali vengono **prodotti per poi essere buttati senza neanche essere stati mai utilizzati**, senza poter essere differenziati e quindi riciclati, ne riutilizzati, creando un **impatto ambientale elevato** inutilmente.

Per combattere l'inquinamento provocato dall'usa e getta, il Parlamento Europeo nel 2019 ha approvato una legge che vieta l'uso di articoli in plastica monouso entro il 2021. Sono esentati però da questa legge tutti gli ausili medici. Questo non va a giustificare una cattiva progettazione, che non renda, ove possibile, più **sostenibile** un ausilio medico. La progettazione di un autoiniettore ricaricabile e quindi riutilizzabile, dove solamente la siringa pre-riempita fosse monodose, ridurrebbe al minimo l'impatto ambientale derivante dallo smaltimento di questi ausili.



Adrena+

Il kit salvavita in caso di anafilassi nei luoghi pubblici

IL KIT ADATTO A TUTTI

Adrena+ è disponibile in due formati:



1. FORMATO ADULTO

Rivolto a tutti gli utenti di peso superiore ai 30 kg.



2. FORMATO BAMBINO

Rivolto a tutti gli utenti di peso compreso tra i 15 kg e i 30 kg.

CARATTERISTICHE DI ADRENA+

IMPUGNATURA ANTISCIVOLO

Il grip posto sull'impugnatura permette all'utente una **presa antiscivolo**, un utilizzo più adeguato e inoltre, la sua posizione è un ulteriore affordance.

APERTURA

L'apertura di Adrena+ rende l'autoiniettore un **prodotto sostenibile** perchè **riutilizzabile**, basterà ricaricare il meccanismo interno e sostituire la siringa di adrenalina in poche semplici mosse.

COPRIAGO A TIMBRO

Il **copriago a timbro** non solo permette la copertura dell'ago una volta terminata l'iniezione, evitando iniezioni accidentali, ma grazie alla sua superficie d'appoggio allargata, non permette all'utente di commettere errori di **inclinazione** durante il suo utilizzo, in modo da compiere una **iniezione intramuscolare ottimale**.

PULSANTE DI ATTIVAZIONE

Il **pulsante di attivazione** innesta il meccanismo a scatto di Adrena+. La sua forma concava pensata per ospitare il pollice, assieme alla base allargata e piatta destinata alla coscia, permettono all'utente di capire in maniera immediata il suo **verso di utilizzo**.

ANELLO D'ISPEZIONE

L'**anello d'ispezione rotante** sulla finestra d'ispezione, non permette alla luce di usurare l'adrenalina permettendo comunque la visione all'utente in qualsiasi momento ruotandolo nel senso della freccia posta sulla sua superficie. Inoltre la finestra d'ispezione possiede una **lente d'ingrandimento** che permette all'utente di verificare la **scadenza** e l'**integrità** del medicinale in maniera immediata.



FUNZIONAMENTO

Il funzionamento di Adrena+ è facile e veloce. Dopo la fase di controllo, l'utente in sole 3 mosse può completare l'iniezione in tutta sicurezza per poi procedere alla fase di ricarica.

FASE DI CONTROLLO

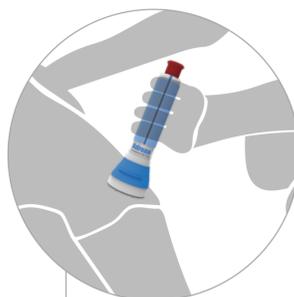


1. GIRARE
l'anello di ispezione nella direzione indicata dalla freccia

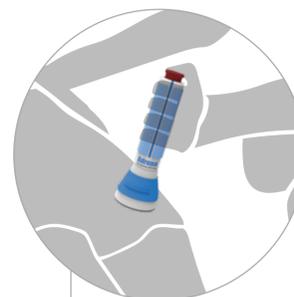


2. OSSERVARE
la scadenza e l'integrità dell'adrenalina all'interno della finestra d'ispezione

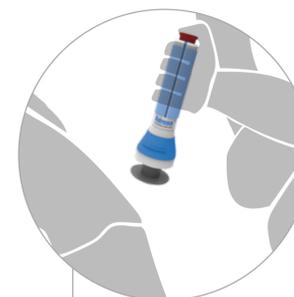
FASE D'INIEZIONE



1. SPINGERE
l'autoiniettore contro la coscia



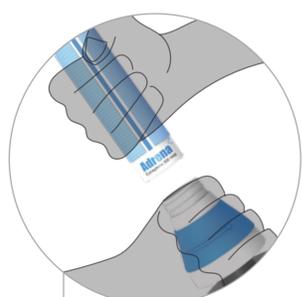
2. PREMERE
il tasto rosso di attivazione



3. SOLLEVA
l'autoiniettore dal sito d'iniezione

FASE DI RICARICA

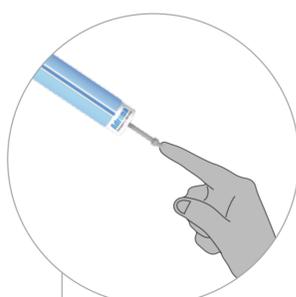
Adrena+ grazie al suo meccanismo di funzionamento che lo rende ricaricabile, permette all'utente di poter sostituire la siringa sia nel caso in cui l'adrenalina sia scaduta/usurata sia nel caso in cui sia terminata.



1. SVITARE
le due parti dell'autoiniettore



2. TOGLIERE
la siringa scaduta o utilizzata



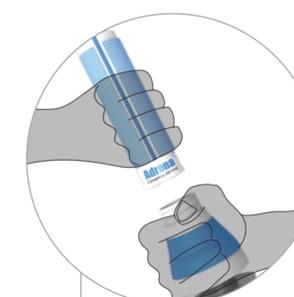
3. SPINGERE
lo stantuffo nella parte superiore dell'autoiniettore



4. SPINGERE
il copriago a timbro per far ricaricare la sua molla interna

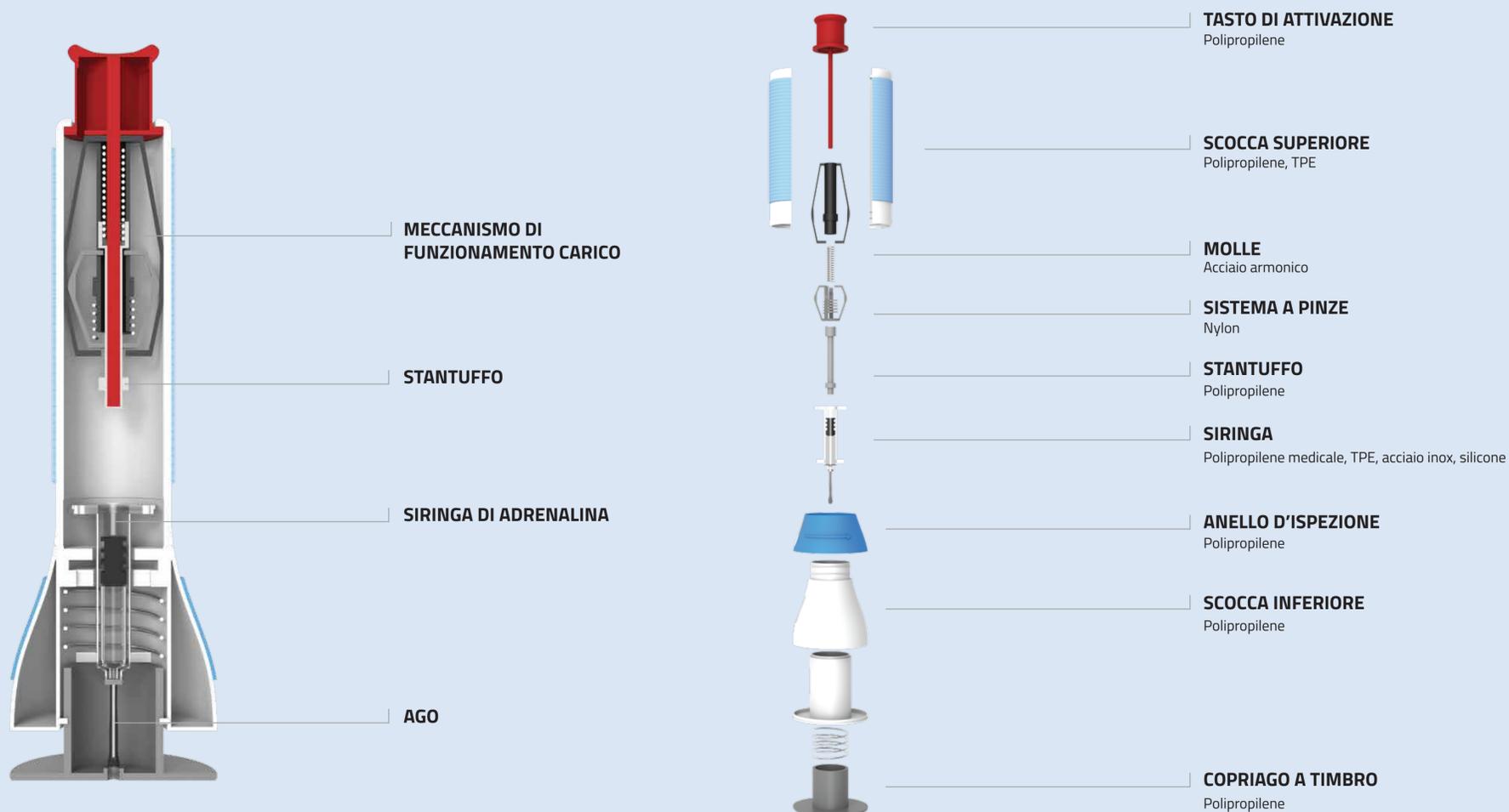


5. INSERIRE
la nuova siringa all'interno del sistema a baionetta



6. AVVITARE
le due parti dell'autoiniettore

COMPONENTI DEL MECCANISMO DI FUNZIONAMENTO





Scuola di Ateneo
Architettura e Design "Eduardo Vittoria"
Università di Camerino

Corso di laurea triennale in Disegno industriale e ambientale L-4



Adrena⁺

Ricerca e sviluppo progettuale di un kit salvavita nel caso di shock anafilattico nei luoghi pubblici

Studente

Marta Leita

Relatore

Prof.ssa Lucia Pietroni

Correlatori

Prof. Alessandro Di Stefano

Prof. Daniele Galloppo

Anno accademico 2019/2020

Indice

INTRODUZIONE

FASE DI RICERCA

1. Le allergie

1.1 Cos'è un'allergia	13
1.2 La scoperta delle allergie	14
1.3 Incidenza ed effetti delle allergie nel mondo odierno	15
1.4 Le ipotetiche cause che influiscono sulla comparsa di una allergia	17
1.4.1 I fattori genetici	17
1.4.2 I fattori ambientali	18
1.4.3 L'ipotesi sull'igiene	18
1.5 Gli allergeni	19
1.5.1 L'allergia indotta dall'ingestione di alimenti	20
1.5.2 L'allergia indotta dall'ingestione di farmaci	22
1.5.3 L'allergia indotta dalle punture di imenotteri	24
1.5.4 L'allergia indotta dall'inalazione di aereoallergeni	26
1.5.5 L'allergia indotta dal contatto con un allergene	28
1.6 Diagnosi di un'allergia	30
1.6.1 Il prick test	31
1.6.2 Il test di intradermoreazione	31
1.6.3 Il patch test	31
1.6.4 Le analisi del sangue allergene-specifico	31
1.6.5 Il rast test	31
1.7 Opzioni terapeutiche per alleviare la sintomatologia	32
1.7.1 Antistaminici	32
1.7.2 Spray nasali/bronchiali a base di corticosteroidi	32
1.7.3 Cromoni	33
1.7.4 Inibitori di Leucotrieni	33
1.7.5 Omalizumab	33
1.7.6 Immunoterapia specifica	33

2. Le reazioni allergiche

2.1 Meccanismo di reazione delle immunoglobuline Ige	35
2.2 Manifestazione dei sintomi	36
2.3 Presentazione clinica delle allergie	36
2.4 Quadri clinici Ige mediati	37
2.4.1 Lo shock anafilattico	37
2.4.2 Orticaria – Angioedema	37
2.4.3 Orticaria e anafilassi associate ad esercizio fisico dopo consumo di un alimento	37
2.4.4 Disturbi respiratori	38
2.4.5 Sindrome orale allergica (SOA) o Pollen-Food related syndrome (PFS)	38
2.4.6 Disturbi gastroenterici	38
2.5 Quadri clinici Ige e cellulo-mediati	38
2.5.1 Dermatite atopica	38

2.5.2 Gastroenteropatie eosinofile	39
2.6 Quadri clinici cellulo-mediati	39
2.6.1 Enterocolite allergica da proteine alimentari	39
2.6.2 Proctite da proteine alimentari	39

3. L'anafilassi

3.1 Che cos'è l'anafilassi	41
3.2 Fisiopatologia dell'anafilassi	42
3.2.1 Meccanismo patogenico immunologico	42
3.2.2 Meccanismo patogenico non-immunologico	42
3.2.3 Meccanismo idiopatico	42
3.3 Classificazione dell'anafilassi secondo il decorso clinico	42
3.3.1 L'anafilassi monofasica	42
3.3.2 L'anafilassi bifasica	42
3.3.3 L'anafilassi protratta	43
3.4 Le cause dell'anafilassi	43
3.5 Sintomatologia	44
3.5.1 Pelle	44
3.5.2 Apparato respiratorio	44
3.5.3 Cuore e apparato cardiocircolatorio	44
3.5.4 Altri effetti	45
3.6 Diagnosticare un episodio di anafilassi	45
3.7 Criteri diagnostici misurabili tramite la sintomatologia	45
3.7.1 La classificazione di Ring e Messmer	45
3.7.2 I tre criteri	46
3.7.3 La classificazione di Sampson	48
3.7.4 La classificazione di Brown	48
3.7.5 Il Glasgow Coma Score	49
3.8 Criteri diagnostici misurabili tramite i parametri vitali	50
3.8.1 La pressione arteriosa	50
3.8.2 La frequenza respiratoria	52
3.8.3 La saturazione dell'ossigeno	54
3.9 Analisi dei mediatori rilasciati nel corso dell'anafilassi	55
3.9.1 L'istamina	56
3.9.2 La triptasi	58

4. L'anafilassi in età pediatrica

4.1 L'anafilassi in età pediatrica	63
4.2 Il registro europeo delle anafilassi nei bambini e negli adolescenti	63
4.3 Adolescenti e giovani adulti: le classi più vulnerabili secondo l'Istat	65
4.4 I soggetti ad alto rischio	66
4.5 Fatti di cronaca	66
4.6 Il caso di David Carelli	67
4.7 I luoghi più a rischio	68

5. L'anafilassi a scuola

5.1 L'anafilassi nelle scuole	69
5.1.1 I fattori di rischio nelle scuole	70
5.1.2 L'impreparazione delle scuole	70
5.2 La linee guida secondo la Food Allergy Italia	71

5.3 La campagna di EAACI (Accademia Europea di Allergologia e Immunologia Clinica)	75	9.9 Siringa preriempita Symjepi	133
6. Protocollo d'intervento	80	9.9.1 Dosaggio	133
6.1 L'approccio terapeutico	80	9.9.2 Caratteristiche	134
6.1.1 Trattamento di prima linea	80	9.9.3 Modalità di utilizzo	135
6.1.2 Trattamento di seconda linea	80	10. Conclusioni	137
6.2 Intervento di tipo A B C	83	10.1 La disinformazione riguardo l'anafilassi e i tabù sull'adrenalina	137
6.3 Protocollo d'intervento sull'anafilassi sistemica	83	10.2 La tempestività d'intervento e la mancanza di ausili idonei nei luoghi pubblici	137
7. L'adrenalina, il farmaco salvavita	85	10.3 L'impatto ambientale generato dagli autoiniettori monodose	137
7.1 Gli effetti benefici durante l'anafilassi	86	FASE DI PROGETTAZIONE	
7.2 I possibili effetti collaterali	86	11. Studio sull'usabilità	141
7.3 Gli errori del trattamento	87	11.1 La rapidità d'azione	141
7.4 L'autoiniettore di adrenalina	87	11.2 La scadenza	141
7.5 L'importanza della auto-somministrazione	88	11.3 L'autoiniettore ricaricabile	141
7.6 Le vie di somministrazione	88	11.4 Brief progettuale	142
7.6.1 Via endovenosa	88	12. Studio formale	145
7.6.2 Via intramuscolare	89	12.1 L'inclinazione	145
8. Ricerca sul campo	93	12.1.1 La forma a timbro	145
8.1 Intervista a specialisti: l'allergologa Grazia Napoli	93	13. Studio funzionale	149
8.2 Somministrazione di un questionario alla classe di adolescenti	94	13.1 Studio del meccanismo degli autoiniettori esistenti	149
8.3 Interviste a soggetti con precedenti di reazioni anafilattiche	97	13.1.1 Il meccanismo di EpiPen	149
9. Benchmarking degli autoiniettori presenti sul mercato	101	13.1.2 Il meccanismo di Auvi-q	150
9.1 Gli autoiniettori venduti negli Stati Membri (UE/SEE)	102	13.2 Concept sul meccanismo di funzionamento	151
9.2 Gli autoiniettori venduti negli Stati Uniti (USA)	115	13.2.1 Meccanismo a scatto con due tasti	151
9.3 EpiPen/Fastjekt/Altellus	116	13.2.2 Meccanismo a scatto con un tasto	155
9.3.1 Dosaggio	116	13.2.3 Meccanismo a scatto con calamite	157
9.3.2 Caratteristiche	117	13.3 Gerarchizzazione delle componenti	161
9.3.3 Modalità di utilizzo	117	13.4 Meccanismo finale	162
9.4 Jext	119	14. Adrena+	
9.4.1 Dosaggio	119	14.1 I due kit	165
9.4.2 Caratteristiche	120	14.2 Il funzionamento	166
9.4.3 Modalità di utilizzo	121	14.2.1 Fase di controllo	166
9.5 Emerade	122	14.2.2 Fase d'iniezione	166
9.5.1 Dosaggio	122	14.2.3 Fase di ricarica	166
9.5.2 Caratteristiche	123	14.3 Peculiarità	168
9.5.3 Modalità di utilizzo	124	14.3.1 Il copriago a timbro	168
9.6 Anapen/Chenpen/Fastpen	125	14.3.2 Anello d'ispezione	168
9.6.1 Dosaggio	125	14.3.3 Finestra d'ispezione con lente di ingrandimento	169
9.6.2 Caratteristiche	126	14.3.4 Impugnatura antiscivolo	169
9.6.3 Modalità di utilizzo	127	14.3.5 Pulsante rosso di attivazione	169
9.7 Adrenaclick	128	14.4 Componenti del meccanismo interno e materiali	169
9.7.1 Dosaggio	128	14.5 Tavole tecniche	170
9.7.2 Caratteristiche	129	BIBLIOGRAFIA/SITOGRAFIA	177
9.7.3 Modalità di utilizzo	129		
9.8 Auvi-Q	130		
9.8.1 Dosaggio	130		
9.8.2 Caratteristiche	131		
9.8.3 Modalità di utilizzo	132		

Introduzione



Gli obiettivi di sviluppo sostenibile sono una serie di 17 obiettivi interconnessi, definiti dall'Organizzazione delle Nazioni Unite come strategia "per ottenere un futuro migliore e più sostenibile per tutti". Questi obiettivi riconoscono lo stretto legame tra il benessere umano, la salute dei sistemi naturali e la presenza di sfide comuni per tutti i paesi. Gli obiettivi di sviluppo sostenibile mirano ad affrontare un'ampia gamma di questioni relative allo sviluppo economico e sociale, che includono tra l'altro **il diritto alla salute**, tema da cui sono partita per la mia ricerca.

L'anafilassi è una delle emergenze mediche più urgenti che attualmente conosciamo e il suo rischio è in continuo aumento a causa dell'aumento esponenziale delle allergie e delle malattie respiratorie allergiche annesse. Questa emergenza viene spesso sottovalutata perché ancora oggi la medicina è in continua ricerca di risposte legate alle cause, alle cure e all'intervento sulle reazioni anafilattiche.

La sottovalutazione della stessa, rende questa tematica piena di false informazioni, tabù e incertezze. Considerando la rapidità d'azione con cui certi episodi anafilattici si verificano e il fatto che possano essere fatali per il soggetto colpito se non prontamente assistito, fa riflettere sul fatto di come si debba sempre essere pronti per intervenire ad un episodio di questo genere. L'intervento in prima linea per questi episodi è l'iniezione di adrenalina, che, grazie alla presenza degli autoiniettori, rendono questo intervento piuttosto facile veloce e alla portata di tutti. Problema fulcro è la mancanza di questi ausili nei luoghi pubblici, accanto ai kit d'emergenza che siamo soliti trovare.

Fase di ricerca



Le allergie

1.1 COS'È UN'ALLERGIA

L'allergia è la più comune malattia immunitaria, caratterizzata da una reazione infiammatoria del sistema immunitario. Per allergia si intendono una serie di condizioni causate dall'ipersensibilità del sistema immunitario a sostanze tipicamente innocue dell'ambiente: si va dai componenti dell'aria inspirata (pollini, muffe, polveri ecc.) a componenti del cibo, dei farmaci o del veleno di insetti pungitori. Tali agenti vengono definiti **allergeni**, per la loro comune caratteristica di indurre allergie (*fonte: Ministero della Salute*). Le malattie allergiche includono febbre da fieno, allergie alimentari, dermatite atopica, asma allergico e **anafilassi**. Le due caratteristiche principali delle allergie sono la specificità e la velocità.

Specificità: essendo dovuta a reazione di un tipo di anticorpi la malattia si manifesta esclusivamente in presenza della sostanza verso la quale è diretto l'anticorpo. Sostanze dello stesso genere (esempio pollini) ma di diversa struttura molecolare (es. pollini di 2 famiglie diverse) generano allergie diverse. In sintesi un paziente con un'allergia verso un certo polline non ha sintomi se a contatto con pollini di altre famiglie e strutturalmente diversi.

Velocità: la reazione allergica è per definizione immediata. Dal momento del contatto con la sostanza allergizzante al momento della manifestazione dei sintomi intercorrono da 5 a 30 minuti (mediamente 15 minuti).

1.2 LA SCOPERTA DELLE ALLERGIE

La prima segnalazione giunta a noi riguarda la reazione a punture di vespe che pare abbia ucciso il faraone egiziano Menfis. Pare, inoltre, che Nerone debba parte della sua fortuna nell'ascesa al trono dell'Impero romano ad un'allergia del fratello Claudio ai cavalli, che gli impediva di cavalcare insieme all'imperatore Claudio suo padre. Erano probabilmente allergie le reazioni avverse agli alimenti associate a orticaria e cefalea che curava Ippocrate (460-370 a.C.), e successivamente Galeno (131-210 d.C.).

Dobbiamo aspettare i primi anni dell'Ottocento per vedere le prime scoperte che riguarderanno le allergie così come la intendiamo oggi. Fu John Bostock, nel 1819, a comprendere che la reazione al fieno (nota come "febbre da fieno") nulla aveva a che vedere con la febbre vera e propria. Ottanta anni dopo, il medico inglese Charles Harrison Blackley mise a punto i primi test allergologici, consistenti nell'applicazione intradermica della sostanza sospetta. La risposta era positiva quando dopo 30 minuti circa appariva un intenso arrossamento, provocato dalla risposta infiammatoria locale all'agente estraneo (chiamato "allergene"). Nel 1902 i francesi C. Richet e P. Portier introdussero per la prima volta il concetto di anafilassi, come risposta acuta e grave a sostanze estranee all'organismo. I primi ad introdurre il termine "allergia" furono i pediatri viennesi Clemens von Pirquet e Béla Schick, dopo avere osservato pazienti colpiti da difterite. Nel suo primo importante lavoro "La teoria delle malattie infettive", che Clemens von Pirquet presentò nel 1903 all'Accademia imperiale delle scienze, delineò il ruolo del sistema immunitario nell'insorgenza delle malattie. Nel 1905 von Pirquet e il suo collega Béla Schick descrissero per la prima volta la malattia da siero, attribuita alla reazione dell'organismo al siero eterologo somministrato a scopo terapeutico nell'istituto diretto da Rudolf Kraus. Il lavoro di Pirquet e Schick è di fondamentale importanza non solo per la definizione nosologica della sindrome, la descrizione della sintomatologia e il decorso della malattia, ma perché lo studio dei rapporti cronologici che intercorrevano fra la somministrazione del siero e la comparsa dei sintomi (fra il 7 e i 14 giorni) permettevano di ipotizzarne il meccanismo patogenetico.

Nel **1906** von Pirquet fu il **primo a riconoscere come il sistema immunitario potesse svolgere anche un ruolo dannoso, essere di per sé causa di malattie**, e introdusse nel linguaggio medico il termine «**allergia**», dalle parole greche **allos** (altro) ed **ergon** (lavoro), per indicare **una reazione alterata alla somministrazione di un antigene**. Tuttavia questa definizione di allergia non coincide più con quella accettata dalla medicina contemporanea, basata sulla classificazione delle malattie allergiche proposta da Philip Gell e Robin Coombs, e con essa i quattro tipi di reazioni di ipersensibilità. Philip Gell e Robin Coombs proposero un nuovo schema di classificazione che prevedeva quattro tipi di reazioni di ipersensibilità, conosciute come ipersensibilità di grado da I a IV. Con questa nuova classificazione, il termine **allergia** fu riservato alla sola **ipersensibilità di tipo I**.

La scoperta del primo farmaco utile per le allergie, il primo antistaminico, è del 1937 ad opera di Daniel Bovet. Successivamente nel 1949 si è avuta la scoperta degli ormoni steroidei, ad opera di P. Hench insieme a E. Kendall; scoperte queste che hanno posto le basi per la terapia dell'allergia nelle sue manifestazioni sintomatologiche. Negli anni successivi si sono avute la scoperta di altre molecole come: i cromoni e gli antileucotrieni; molecole queste che hanno ulteriormente ampliato il bagaglio terapeutico oggi a disposizione del medico. La svolta nella comprensione dei meccanismi con cui si sviluppano le allergie avvenne con la scoperta del ruolo delle immunoglobuline E (IgE). Furono scoperte negli anni 1966-67 da 2 gruppi di ricerca indipendenti uno guidato da Kimishige Ishizaka negli USA ed uno guidato da Gunnar Johansson e Hans Bennich in Svezia.

In Italia la storia dell'immunologia si è avuta grazie ai dei medici pionieri che furono: C. Frugoni, G. Sanarelli ed A. Zironi con i loro studi di inizio Novecento; mentre solo nel 1954 si ha la nascita in Italia dell'"Associazione Italiana per lo studio dell'Allergia", successivamente ribattezzata: "Società Italiana di Allergologia e Immunopatologia".

1.3 INCIDENZA ED EFFETTI DELLE ALLERGIE NEL MONDO ODIERNO

Secondo l'Istat le allergie costituiscono la **terza causa di malattia cronica** dopo osteoporosi/artrite e l'ipertensione. L'aumento di prevalenza delle Patologie Allergiche in tutti i paesi industrializzati costituisce un vero e proprio problema sanitario che riguarda diverse fasce di età, ma in particolare appare rilevante nei bambini e negli adolescenti.

Lo sviluppo di allergie e di patologie associate è **in aumento**. Negli ultimi **10 anni, i casi sono raddoppiati**. Assieme all'aumento delle allergie e patologie annesse, sono aumentati anche i **casi di anafilassi**. L'incidenza delle allergie oggi nel mondo, in Europa e in Italia sono di seguito rappresentate.

MONDO



Sono **circa 1,3 miliardi** le persone affette da allergie in tutto il mondo, di cui 700 milioni soffrono di rinite allergica e asma.

EUROPA



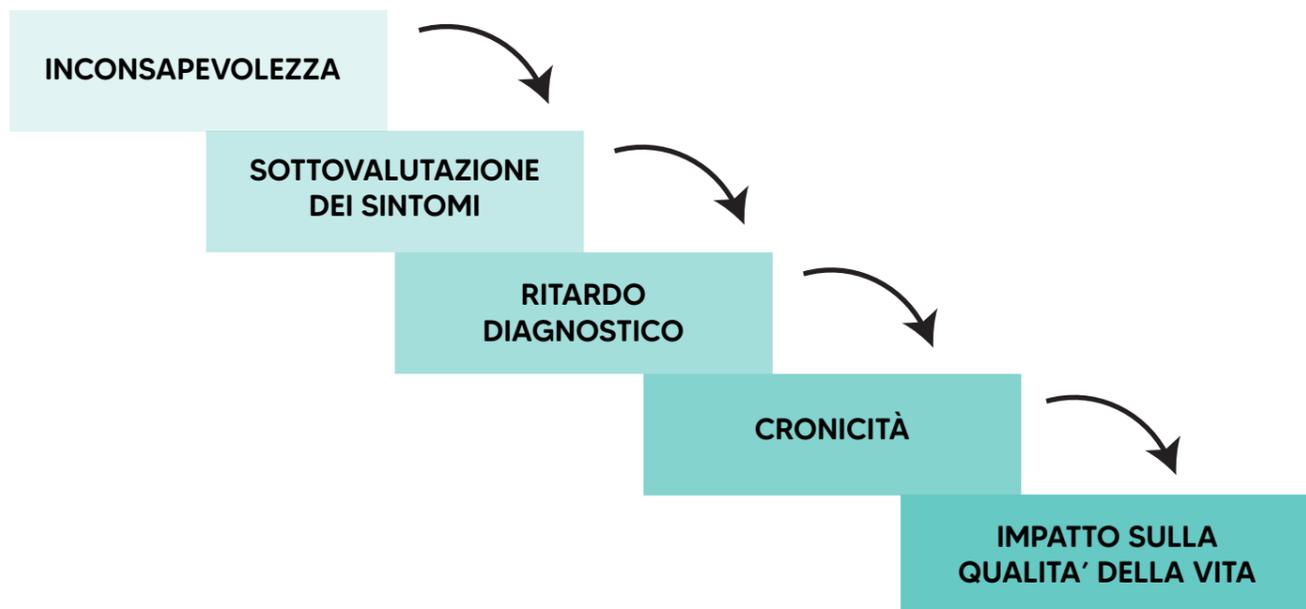
In **Europa**, sono circa **80 milioni** le persone affette da allergie.

ITALIA



In **Italia**, sono **15 milioni** le persone affette da allergie, ovvero il **25%** della popolazione.

Secondo l'**AAIITO (Associazione Allergologi Immunologi Italiani Territoriali e Ospedalieri)** la **metà** delle persone affette da allergia **non lo sa** e di conseguenza non **riceve le cure e/o le terapie** di cui avrebbe bisogno. Questa inconsapevolezza scatena una reazione a catena che porta ad un impatto cronico sulla qualità della vita delle persone.



Quando si parla di allergie, soggetti allergici, famiglie, amici, colleghi di lavoro ed aiutanti, tutti menzionano lo **stress** e la **frustrazione** provocati dalla **necessità di stare sempre all'erta**, l'**imbarazzo** riscontrato in certe circostanze sociali, l'**incomprensione** e l'**ignoranza** di certe altre, e il **desiderio principale di sentirsi "normali"**.

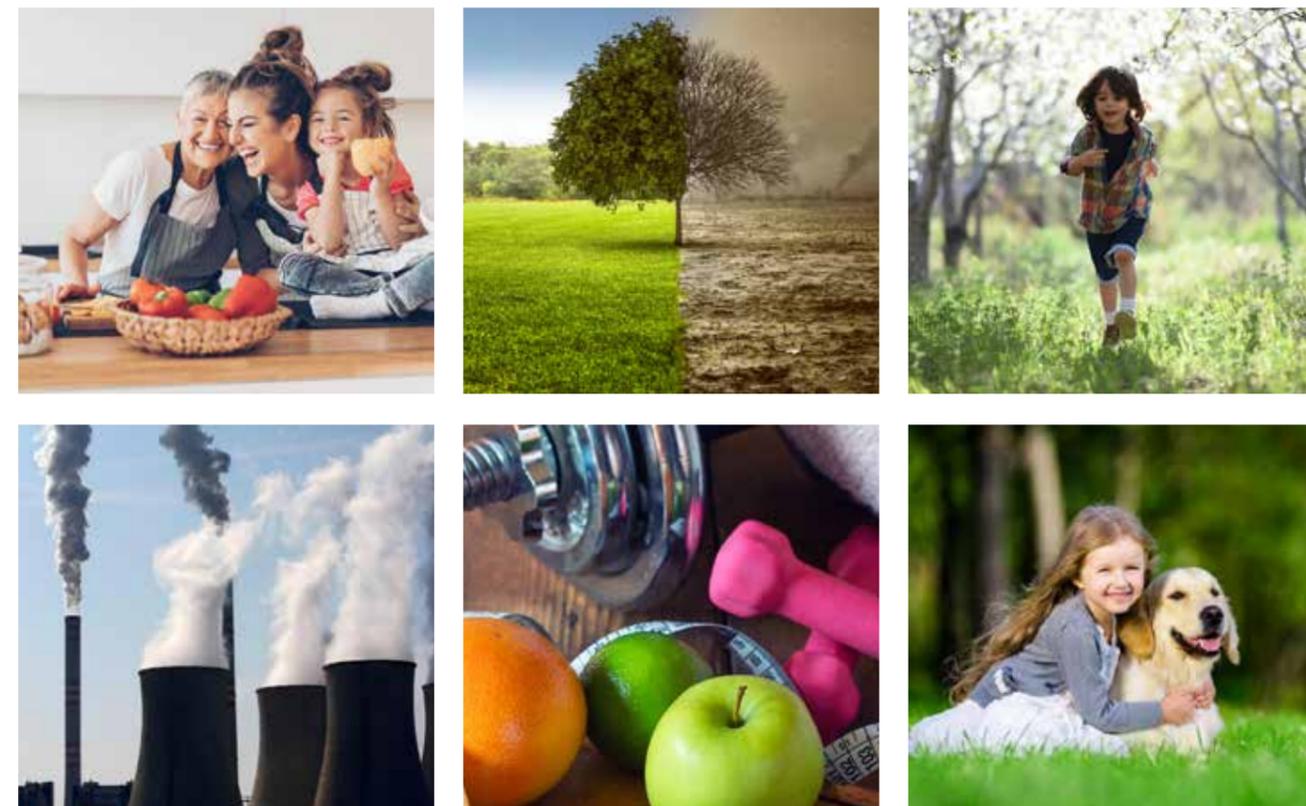
I genitori dei bambini affetti da allergie alimentari parlano di una **prova di forza emozionale**, quella per cui passano ogni giorno dovendo negoziare ciò che il loro bambino può o non può fare. Parlano della **difficoltà di vivere in un mondo di cui non hanno il pieno controllo**. Confessano la crescente preoccupazione man mano che il bambino cresce ed acquisisce autonomia, così come la **sensazione di impotenza** quando ha luogo una **esposizione accidentale**.

Si è visto da varie ricerche che l'allergia alimentare rappresenta un peso che **condiziona considerevolmente il benessere fisico e psicologico dei bambini e degli adolescenti**, e potenzialmente anche lo **sviluppo della loro personalità** e l'**immagine che hanno di sé stessi**.

Quando si valuta la qualità della vita in materia di salute, la comunità di ricercatori non valuta solo i sintomi ma anche le **conseguenze indirette degli elevati livelli di stress o depressione**. Questo è particolarmente importante nel caso delle allergie alimentari poiché i pazienti possono non presentare sintomi quotidiani, ma devono, tuttavia, sempre fare attenzione a evitare l'esposizione. Evitare certi alimenti ha anche degli **effetti collaterali fisici** dato che possono insorgere **squilibri dietetici** che possono a loro volta degenerare e complicarsi ulteriormente. Alcuni studi hanno constatato che durante la loro vita **i pazienti affetti da allergie alimentari hanno una peggiore qualità della vita rispetto a pazienti affetti da malattie spesso considerate più gravi, come i diabetici**.

1.4 LE IPOTETICHE CAUSE CHE INFLUISCONO SULLA COMPARSA DI UNA ALLERGIA

Le allergie e le malattie allergiche in generale hanno in comune dei fattori di rischio, ma **le cause vere e proprie sono ancora poco conosciute**. Nonostante ciò alcuni studi dimostrano l'**aumento delle allergie/ reazioni allergiche** potrebbe essere legato a fattori ambientali e a fattori genetici.



1.4.1 I FATTORI GENETICI

L'allergia è fortemente influenzata da **fattori genetici**: i gemelli identici soffrono delle stesse allergie circa il 70% delle volte; mentre nei gemelli non identici le allergie uguali si verificano nel 40% dei casi. I genitori allergici hanno maggiori probabilità di avere figli allergici, e le loro allergie sono più gravi di quelle dei figli di genitori non allergici. La probabilità di sviluppare un'allergia IgE-mediata in un bambino in cui entrambi i genitori siano atopici si aggira intorno al 40-60%, con nessun genitore atopico si riduce al 5-10%. Il rischio di sviluppare un'allergia aumenta quindi all'aumentare del numero dei parenti affetti dalla patologia. Alcune allergie, tuttavia, non rientrano in questi casi; per esempio i genitori allergici alle arachidi possono avere figli allergici all'ambrosia. Sembra che la probabilità di sviluppare allergie sia correlata a un'irregolarità nel sistema immunitario; **non è l'anticorpo che viene ereditato, ma la predisposizione genetica**. Le allergie derivano da **alterazioni poligeniche su diversi cromosomi del DNA**, si suppone che alcuni di questi siano anche quelli regolatori dell'asma, in entrambi i casi si ha come sintomo l'iperattività bronchiale, inoltre spesso queste alterazioni genetiche portano all'iperproduzione di immunoglobuline IgE, che è ciò che avviene con l'ipersensibilità immediata (tipo I). Il rischio di sensibilizzazione e lo sviluppo di allergie varia con l'età; i bambini sono i soggetti più a rischio. Questo perché diversi studi hanno dimostrato che i livelli di IgE sono più alti durante l'infanzia e scendono rapidamente tra i 10 e i 30 anni.

Nel complesso, i ragazzi hanno un rischio più elevato di sviluppare allergie rispetto alle ragazze, sebbene le donne abbiano maggiori probabilità di essere colpite dall'asma. Le differenze tra i sessi tendono a diminuire nell'età adulta. L'etnia può svolgere un ruolo in alcune allergie; anche se bisogna considerarla insieme alle influenze ambientali e migratorie.

1.4.2 I FATTORI AMBIENTALI

Parallelamente a quelli genetici, **i fattori ambientali** investono un ruolo importante nell'insorgenza dell'atopia. Le malattie allergiche sono più comuni nei paesi industrializzati che in quelli più agricoli, infatti le popolazioni urbane hanno un alto tasso di malattie allergiche più alto rispetto alle popolazioni rurali, sebbene queste differenze stiano diventando meno marcate, perchè gli alberi piantati nelle aree urbane sono prevalentemente maschili, per prevenire i rifiuti da semi e frutti, ma ciò causa alte concentrazioni di polline. I **cambiamenti climatici** hanno aumentato questo fenomeno perchè provocano un ulteriore stress nelle piante che provoca la produzione di più polline.

La predisposizione allo sviluppo dell'allergia è connessa anche al mese di nascita. In primavera, infatti, i vegetali liberano i propri pollini, mentre in autunno è maggiore la frequenza degli acari, perciò l'**esposizione prematura ad uno di questi allergeni** comporta maggiori probabilità di uno sviluppo futuro dell'atopia. Per quanto riguarda l'**esposizione a sostanze inquinanti** come il fumo, non è certo se esso sia un fattore di rischio per lo sviluppo di atopia già a partire dalla gravidanza, ma certamente aumenta le probabilità di insorgenza di asma e patologie respiratorie; è inoltre stato provato che i figli di madri fumatrici o esposti al fumo passivo sviluppano una maggiore quantità di IgE. Tra le infezioni respiratorie, quella che certamente offre maggiore predisposizione all'atopia in età pre-scolare o scolare, è la bronchiolite da VRS (Virus Respiratorio Sinciziale); il VRS infatti stimola la produzione di proteine sensibilizzanti. Gioca un ruolo fondamentale anche lo **stile di vita** della persona e in particolar modo l'**alimentazione**, soprattutto i tempi di introduzione nella dieta di alimenti consumati nei primi anni di vita. Inoltre secondo alcuni studi anche la quantità di succhi gastrici nel nostro stomaco e la presenza di batteri nel nostro intestino (flora batterica intestinale) possono influire sulla predisposizione delle allergie alimentari.

1.4.3 L'IPOTESI SULL'IGIENE

Una recente teoria, denominata "**igiene hypothesis**", indica nell'**eccesso di igiene** una delle cause che favoriscono l'insorgere dell'allergia. Le malattie allergiche sono causate da reazioni inadeguate ad antigeni innocui, attraverso una risposta immunitaria mediata da TH2. Molti batteri e virus suscitano una risposta immunitaria mediata dal TH1, che sopprime le risposte mediate dai TH2. Il meccanismo d'azione proposto per l'ipotesi dell'igiene è che una stimolazione insufficiente dei TH1 porterebbe a un'eccessiva attività dei TH2, e quindi alle reazioni allergiche. In altre parole, gli individui che vivono in un **ambiente troppo sterile non sono esposti a abbastanza agenti patogeni per mantenere occupato il sistema immunitario.**

Poiché i nostri corpi si sono evoluti per gestire un certo livello di agenti patogeni, quando non sono esposti a questo livello, il sistema immunitario attaccherà antigeni innocui, come il polline, attivando una risposta immunitaria. L'ipotesi è usata anche per spiegare l'aumento delle malattie allergiche nelle aree industrializzate e nei paesi più sviluppati. Alcuni studi hanno dimostrato che le malattie immunologiche e autoimmuni sono meno comuni nei paesi in via di sviluppo rispetto alle aree industrializzate e che gli immigrati provenienti da paesi in via di sviluppo instaurano dei disturbi immunologici in relazione al periodo di tempo trascorso dall'arrivo nei paesi industrializzati. Altri studi svolti nel terzo mondo dimostrano un aumento dei disturbi immunologici man mano che un paese diventa più ricco e, si presume, più pulito. L'uso di antibiotici nel primo anno di vita è stato collegato all'asma e ad altre malattie allergiche. Anche l'uso di prodotti per la pulizia antibatterici è stato associato a una maggiore incidenza dell'asma, così come la nascita per parto cesareo piuttosto che per parto vaginale.

1.5 GLI ALLERGENI

L'**allergene** è una **proteina** (o glicoproteina) che, in seguito a **particolari condizioni di esposizione**, ha la capacità di indurre la **produzione di immunoglobine IgE** con concomitante **sensibilizzazione allergica**.

Le varie tipologie di allergeni si possono suddividere in:

- Allergeni **da inalazione** (o aereoallergeni)
- Allergeni **da ingestione**
- Allergeni **da iniezione** o **da puntura**
- Allergeni **da contatto**

In particolare gli aereoallergeni si possono a loro volta suddividere in due categorie:

1. Gli aereoallergeni outdoor

- di origine vegetale, come per esempio i pollini
- di origine fungina, come per esempio le spore fungine

2. Gli aereoallergeni indoor

- di origine animale, come gli acari, gli insetti, i derivati epidermici, i peli, le forfore, le piume e l'urina.
- di origine fungina, come le spore fungine
- di origine vegetale, come per esempio i pollini che occasionalmente si depositano e accumulano sugli oggetti presenti indoor.

Gli allergeni più comuni sono il **polline** (aereoallergene) e gli **alimenti** (allergeni da ingestione).



Allergie alimentari

1.5.1 L'ALLERGIA INDOTTA DALL'INGESTIONE DI ALIMENTI

Le allergie alimentari sono dovute ad una reazione immunologica verso proteine alimentari normalmente tollerate chiamate allergeni. Sono coinvolte le IgE, anticorpi specifici della reazione allergica, e possono presentarsi con sintomi lievi o gravi. Il 2-4% della popolazione adulta è interessata da allergia alimentare, vi è una maggiore incidenza nei bambini, pari al 6-8% nei primi anni di vita. Le allergie alimentari sono più comuni nei primi 3 anni di vita, ma si possono presentare a qualsiasi età. Tuttavia la percezione globale di "allergia alimentare" nella popolazione generale risulta molto più alta, intorno al 20%.

I principali allergeni sono i 14 sottostanti e causano il 90% delle allergie alimentari. Possono presentarsi in forma facilmente riconoscibile, ma a volte anche mascherati nel cibo come componenti aggiunti nelle preparazioni.

1. CEREALI contenenti glutine come grano, segale, orzo avena, farro, grano khorasan e i loro ceppi derivati e i prodotti derivati. Pane di ogni tipo, anche grattugiato, torte e focacce, biscotti, cereali per la colazione, pasta, couscous, farina, semolino, farro, crackers, birra, salsa di soia, alcuni condimenti, come ketchup, prodotti a base di carne, come hot dog o affettati, prodotti lattiero-caseari, come il gelato aromi naturali, gomma vegetale, liquirizia, jelly bean, caramelle dure. La farina di frumento può provocare allergie respiratorie nei panettieri e meno frequentemente allergia alimentare: esiste un quadro clinico particolare che è la anafilassi da sforzo, in cui la reazione alla farina è stimolata dalla attività fisica.

2. CROSTACEI e prodotti a base di crostacei. Aragoste ed astici, gamberi bianchi, gamberi rossi, scampi.

3. UOVA e prodotti a base di uova. Condimento per insalata, zuppe commerciali, carni in scatola, salsicce, ripieni di carne, prodotti da forno, bevande (alcune birre, vini), prodotti glassati o verniciati con albume. La cottura dell'uovo ne riduce l'allergenicità del 70%. L'uovo presente nei cibi cotti, in particolare al forno, come torte e biscotti è quindi meno rischioso per gli allergici.

4. PESCE e prodotti a base di pesce.

5. ARACHIDI e prodotti a base di arachidi. Prodotti da forno, gelati, oli pressati a freddo o estrusi, semi di girasole (spesso prodotti con attrezzature usate in comune anche per le arachidi), olio di noci (idem), prodotti di pasticceria, biscotti, cibi orientali.

6. SOIA e prodotti a base di soia. Farina di soia, fibre di soia, albumina di soia, latte di soia, proteine della soia, germogli di soia, salsa di soia, salsa shoyu, tofu, edamame, miso, natto, tempeh, tamari. Presente nella cucina asiatica o cibi che contengono aromi naturali e artificiali, brodo vegetale, gomma vegetale o amido vegetale.

7. LATTE e prodotti a base di latte. Latte vaccino, latte in polvere, formaggi, burro, yogurt, creme, gelati, margarine, cibi come e alimenti lavorati, cereali per la prima colazione, zuppe, alimenti per l'infanzia, carni lavorate (tipo insaccati), pasta e pizza, purè di patate, salse e sughi pronti, prodotti da forno e di pasticceria, budini e creme, cibi industriali confezionati, surgelati. Le proteine del latte vaccino (lattoglobulina, lattoalbumina, e caseina) rappresentano la più frequente causa di allergie, soprattutto nei bambini. Tutti i tipi di latte sono simili, e cross-reagiscono tra loro, eccetto quelli di asino e cammello. Quindi chi è allergico al latte vaccino non può utilizzare latte di capra, pecora etc.

8. FRUTTA A GUSCIO mandorle, nocciole, noci, noci di acagiù, noci di pecan, noci del Brasile, pistacchi, noci macadamia o noci del Queensland, e i loro prodotti. Paste (es pasta di mandorle), latte e salse che contengano frutta a guscio, praline oli (cosmesi), distillati, estratti, aromi (in genere estratti dal mallo), cereali, crackers, biscotti, caramelle, cioccolata, barrette energetiche, gelati, dolci di pasticceria, alcuni affettati (es mortadella), bevande in forma di aromi.

9. SEDANO e prodotti a base di sedano. Brodi e minestre pronte, prodotti surgelati, salse e condimenti, miscele di spezie, dadi da brodo.

10. SENAPE e prodotti a base di senape. Maionese, salse barbecue, pasta d'acciughe, sottaceti, salumi, insaccati, condimenti per insalata, mostarda.

11. SEMI DI SESAMO e prodotti a base di sesamo. Hummus, tahina, halvah, prodotti da forno, biscotti, crackers, grissini, torte, muesli, condimenti per insalate, mix di spezie, barrette, cibi preconfezionati come: noodles, zuppe, salsicce, carni lavorate, burger vegetali. Spesso il sesamo rappresenta un allergene nascosto nel cibo; da ricordare che viene spesso utilizzato nei prodotti per celiaci.

12. LUPINI e prodotti a base di lupini. Spesso utilizzato nei prodotti gluten-free; farine a base di lupino, prodotti da forno, pane, dolci.

13. MOLLUSCHI e prodotti a base di molluschi. Vongole, cozze, ostriche, capesante (bivalvi), lumache, patelle (gasteropodi), calamari e totani, seppie e polpi (cefalopodi).

14. ALLERGIE ALLE LTP (Non Specific Lipid Transfer Protein) che rappresentano una delle principali allergie alimentari nei paesi del Mediterraneo. Le LTP sono presenti soprattutto nella frutta ed in particolare nella buccia della pesca, delle mele, delle albicocche e delle ciliegie



Allergie da farmaci

1.5.2 L'ALLERGIA INDOTTA DALL'INGESTIONE DI FARMACI

Le reazioni avverse a farmaci (R.A.F.) costituiscono, al giorno d'oggi, un evento molto frequente e mostrano un trend in costante crescita, anche come conseguenza del sempre maggiore uso di farmaci nel mondo occidentale. L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce una reazione avversa ad un farmaco come "ogni risposta indesiderata che fa seguito alla somministrazione di un farmaco per motivi profilattici, diagnostici, terapeutici o per indurre modificazioni di una funzione fisiologica".

Le R.A.F. sono classificate in:

1. Reazioni di Tipo A (80%) Sono quelle causate dall'azione del farmaco, quindi prevedibili, distinte in:

- **Effetti collaterali** (ad esempio la diarrea in corso di terapia antibiotica);
- **Effetti secondari** (es. il dolore allo stomaco dopo assunzione di un farmaco antinfiammatorio);
- **Effetti tossici** (es. sanguinamento per assunzione di farmaci anticoagulanti);
- **Interazione farmacologica** (es. sanguinamento per uso contemporaneo di aspirina e di anticoagulanti);

2. Reazioni di Tipo B (15%) Sono dovute ad una predisposizione del soggetto, per una condizione patologica definita di "ipersensibilità" e sono distinte in:

- **Reazioni allergiche:** quando sono sostenute da un meccanismo immunologico, come produzione di anticorpi IgE specifici per il farmaco (es. Penicillina)
- **Reazioni non-allergiche:** quando sono sostenute da un meccanismo non-immunomediato (es. orticaria-angioedema dopo assunzione di aspirina, di ACE-inibitori o di mezzi di contrasto radiologico).

Le reazioni di ipersensibilità ai farmaci possono manifestarsi in qualsiasi momento del ciclo di terapia, ad esempio dopo alcune settimane dall'inizio di un farmaco mai assunto in precedenza, oppure alla riassunzione di un farmaco assunto per anni in precedenza e sempre ben tollerato. Una volta avvenuta la reazione, si possono distinguere:

- **Reazioni immediate**, quando si manifestano entro un'ora dall'assunzione: consistono in reazioni cutanee, respiratorie o generali (es. orticaria, asma bronchiale, rinite, shock anafilattico) e sono sostenute da un meccanismo IgE-mediato;

- **Reazioni non immediate**, quando si manifestano da un'ora ad alcuni giorni dopo l'assunzione del farmaco. Consistono in vari tipi di eruzioni cutanee, anche gravi (Es. Stevens-Johnson, necrosi epidermica tossica), più raramente alterazioni ematologiche (es. riduzione del numero dei globuli rossi, dei globuli bianchi, delle piastrine), dolori ed infiammazione delle articolazioni, ingrandimento dei linfonodi, ecc. Sono legate a meccanismi non-IgE mediati (ipersensibilità citotossica, da immunocomplessi o cellulomediata). Circa il 10% delle persone afferma di essere allergico alla penicillina; tuttavia, il 90% risulta non esserlo. Le allergie gravi si verificano solo in circa lo 0,03% della popolazione.

Le reazioni avverse a farmaci colpiscono il **7% della popolazione generale**, oltre il 20% dei pazienti ricoverati in ospedale e sono causa di oltre l'8% dei ricoveri ospedalieri. Le allergie da farmaco potenzialmente pericolose per la vita del soggetto sono fortunatamente poco frequenti (shock anafilattico, sindrome di Stevens-Johnson e Necrosi Epidermica Tossica).

La capacità del farmaco di stimolare il sistema immunitario ad indurre una reazione allergica, è direttamente connessa con la sua struttura chimica, infatti alcuni farmaci (es. le penicilline, le cefalosporine, alcuni antitumorali, alcuni antiepilettici) sono maggiormente in grado, rispetto ad altri, di indurre la reazione allergica. Inoltre, la assunzione ripetuta dello stesso farmaco è maggiormente allergizzante rispetto alla terapia continuativa e, ancora, la somministrazione intramuscolare o endovenosa sono maggiormente allergizzanti rispetto alla somministrazione per via orale. E' stato, inoltre, dimostrato che il sesso femminile è maggiormente colpito rispetto a quello maschile e che esiste una stretta correlazione tra un determinato assetto genetico e la comparsa di reazioni da ipersensibilità a farmaci e che, alcune malattie sono più facilmente associate a reazioni allergiche a farmaci:

- precedenti reazioni allergiche a farmaci,
- asma bronchiale, poliposi nasale, orticaria cronica (limitatamente ai farmaci antinfiammatori),
- fibrosi cistica (limitatamente agli antibiotici),
- infezioni intercorrenti (es. da virus Herpes o dell'HIV).
- sindrome di Sjogren



Allergie da imenotteri

1.5.3 L'ALLERGIA INDOTTA DALLE PUNTURE DI IMENOTTERI

Oltre **5 milioni di italiani ogni anno** vengono punti dagli imenotteri, ma si stima che da 1 a 8 su 100 sviluppi una reazione allergica. Si tratta quindi di una patologia allergica da peso epidemiologico importante, del tutto sovrapponibile a quello della allergia alimentare. Le punture degli imenotteri possono provocare reazioni indesiderate da lievi a molto gravi nei soggetti che sono allergici al loro veleno. Le reazioni locali che si manifestano come lieve rossore/o lieve gonfiore sono normali e dovute alle sostanze tossiche contenute nel veleno. **Le reazioni allergiche alle punture sono invece causate da componenti del veleno a cui il paziente è allergico**, attraverso la formazione di anticorpi specifici.

Gli imenotteri sono un ordine che comprende oltre 100.000 specie di insetti. I più noti e comuni sono le api, le vespe ed i calabroni e questi sono anche i più importanti da un punto di vista allergologico. Riconoscerli non è sempre facile.

1. L'APE: ha di solito il corpo più tozzo in quanto risulta poco evidente la separazione tra torace e addome, è nero con strisce giallastre, ricoperto di peluria. Risulta aggressiva, a meno che non si interferisca con i suoi "corridoi di volo" (tragitti dall'alveare alla fonte di cibo) o non si senta direttamente minacciata e, se punge, è destinata a morire perché l'aculeo seghettato rimane infisso nel tessuto colpito assieme al sacco velenifero.

2. LA VESPA: ha un corpo giallo e nero a strisce, ha un pungiglione liscio e può pungere più volte di seguito. Si distingue una vespa cosiddetta giallone o *Vespula* e una vespa *Polistes*. La vespa-giallone ha un corpo caratterizzato da un addome che termina verso il torace in modo piuttosto squadrato. Spesso nidifica sottoterra, in tane abbandonate o altre cavità nel corso dell'estate un nido di vespe può arrivare a produrre anche più di 20.000 celle con 5.000 adulti, il che li rende molto temibili. Nei mesi di agosto o settembre, inoltre, gli insetti risultano particolarmente molesti in quanto le operaie sono impegnate nell'accanita ricerca di proteine e grassi per gli individui riproduttori. È facile vederle "assaltare" pic-nic o immondizie e, al culmine della propria vita sociale, la colonia difende in modo accanito il nido, contro qualsiasi minaccia o disturbo. Tra gli imenotteri è probabilmente la specie più aggressiva. La vespa-*Polistes* presenta un più corpo sottile, privo di peluria e si distingue dalla vespa comune perché ha la parte anteriore dell'addome affusolata anziché squadrata. È detta vespa cartonaia in quanto costruisce piccoli nidi a forma di ombrello formati solitamente da meno di 100 cellette e senza alcun involucro che le circonda: le cellette risultano quindi ben visibili.

3. IL CALABRONE: è facilmente riconoscibile dalle altre vespe per le grosse dimensioni (la femmina può raggiungere i 3,5 centimetri di lunghezza!), per il caratteristico addome striato di giallo tendente all'arancio e per la puntura estremamente dolorosa, simile ad una pugnalata. Vive in colonie di 30 o 40 individui adulti ed è piuttosto aggressiva.

Le reazioni locali che si manifestano come lieve rossore/o lieve gonfiore sono normali e dovute alle sostanze tossiche contenute nel veleno. Le reazioni allergiche alle punture sono invece causate da componenti del veleno a cui il paziente è allergico che inducono la formazione di anticorpi specifici. Queste si distinguono in locali estese e sistemiche.

Le reazioni locali estese (che interessano dal 2,4% al 26% delle persone allergiche) si manifestano come arrossamenti e/o gonfiore in sede di puntura con un diametro superiore ai 10 cm e una durata che supera le 24 ore.

Le reazioni allergiche generali/sistemiche (dall'1% all'8,9%) solitamente insorgono entro mezz'ora dalla puntura e possono manifestarsi con uno o più sintomi quali: orticaria, prurito diffuso, malessere, gonfiore, vertigini, nausea, vomito, diarrea, dolori addominali, mancanza del respiro, stordimento, confusione mentale, abbassamento della pressione sanguigna, perdita di coscienza e shock anafilattico.

Tutte le persone che, dopo una puntura, in pochi minuti hanno manifestato uno o più sintomi sistemici, quali orticaria, vertigini, difficoltà di respiro, oppure una reazione locale molto estesa (>10 cm di diametro) della durata di almeno 24 ore devono rivolgersi alla specialista allergologo per una diagnosi e terapia appropriata. Laddove necessario, lo specialista prescriverà la terapia antistaminica, cortisonica, l'adrenalina autoiniezzabile e/o l'immunoterapia specifica.

L'immunoterapia con veleni purificati è attualmente l'unico strumento terapeutico in grado di offrire la pressochè completa protezione in caso di ripuntura (95-98% dei casi trattati). Il programma terapeutico prevede la somministrazione di dosi crescenti di veleno fino a raggiungere il dosaggio di protezione che è di solito di 100 mcg. Per raggiungere tale dosaggio si possono impiegare differenti regimi terapeutici. Rispetto alle metodiche convenzionali che impiegavano circa 15 settimane, recenti protocolli di somministrazione rapida consentono in pochi giorni o addirittura poche ore il raggiungimento della dose di protezione. Questa dose è praticata successivamente ad intervalli inizialmente mensili, come cura di mantenimento per almeno tre-cinque anni.



Allergie respiratorie

1.5.4 L'ALLERGIA INDOTTA DALL'INALAZIONE DI AEREOALLERGENI

L'allergia respiratoria è l'infiammazione di naso e bronchi causata da un allergene che viene respirato e inalato (aereoallergene). Le principali malattie respiratorie allergiche causate da questi, sono:

- **La rinite allergica** (o rino-congiuntivite allergica), la quale è l'infiammazione di naso ed occhi che si esprime con fastidio e prurito nasale, gocciolamento e starnuti a raffica spesso associati a naso chiuso e perdita dell'olfatto almeno in via transitoria e se il naso è irritato, anche gli occhi prudono e lacrimano.
- **L'asma allergico**, che è invece la risposta dei bronchi: tosse e mancanza di respiro sono i sintomi più importanti, a volte associati a respiro sibilante soprattutto nelle ore notturne.

Si stima che un italiano su 3 è affetto da una delle due patologie o da entrambe.

Le allergie respiratorie oggi interessano maggiormente i Paesi più sviluppati, le classi più agiate e i centri urbani e si è successivamente diffusa anche alle classi medio-basse, estesa a Paesi meno sviluppati ma con tendenza allo stile di vita occidentale. Si osserva la tendenza da parte dei migranti a sviluppare quadri allergici respiratori, talvolta anche molto gravi in risposta ad allergeni tipici del nuovo Paese di residenza, a significare che l'ambiente a cui ci si espone contribuisce sensibilmente nel definire il tipo di allergia respiratoria.

Gli allergeni respiratori sono quelli che inaliamo poiché veicolati dall'aria. Possiamo parlare di **allergeni stagionali**: i famosi pollini di cui l'aria respirata è satura solo in certi periodi dell'anno (stagione pollinica), quando le piante disperdono il loro polline per riprodursi. E **allergeni perenni** che sono presenti nell'aria tutto l'anno. Esistono anche allergeni inalati sul posto di lavoro e pertanto definiti professionali.

1. ALLERGENI STAGIONALI

Gli allergeni stagionali sono derivati da:

- Pollini di alberi:

- Cipresso e altre Cupressacee
- Betulla e altri alberi della famiglia (ontano, nocciolo, carpino)
- Olivo e altre Oleacee (es. Frassino)
- Platano

- Pollini di erbe:

- Graminacee
- Artemisia e ambrosia (Composite o Asteracee)
- Parietaria

2. ALLERGENI PERENNI

Gli allergeni perenni sono:

- Epiteli di cane, gatto, cavallo e animali da compagnia quali il coniglio o il criceto/cavia
- Acari della polvere domestica.
- Spore e particelle di muffe ambientali (micofiti)

3. ALLERGENI PROFESSIONALI

Gli allergeni professionali sono molteplici e specifici di alcune professioni per esempio il lattice per gli operatori sanitari o la farina per i panificatori.

Il lattice può scatenare una reazione cutanea, respiratoria e sistemica mediata da IgE. Si ritiene che la prevalenza dell'allergia al lattice nella popolazione generale sia inferiore all'1%. In uno studio ospedaliero, 1 su 800 pazienti chirurgici (0,125%) ha riportato sensibilità al lattice, sebbene la sensibilità tra gli operatori sanitari sia più elevata, tra il sette e il dieci per cento. I ricercatori attribuiscono questo fatto alla maggiore esposizione degli operatori sanitari al lattice ed altri allergeni.

Il sintomo più frequente dell'allergia al lattice è la dermatite allergica da contatto, una reazione di ipersensibilità ritardata che appare come lesioni e incrostazioni. La sudorazione o lo sfregamento dell'area sotto il guanto aggrava le lesioni, portando a ulcerazioni. L'allergia al lattice può agire in modo crociato con quella alla banana. Inoltre, persone con allergia al lattice possono avere sensibilità ad avocado, kiwi e castagne. I ricercatori sospettano che la reattività crociata del lattice con banana, avocado, kiwi e castagna si verifichi perché le proteine del lattice sono strutturalmente omologhe con alcune proteine vegetali.



La **DAC** colpisce soggetti di tutte le età, in prevalenza l'età giovanile e il sesso femminile, in parte per la maggiore frequenza di contatto con le più comuni sostanze allergizzanti: metalli (nichel, cromo, cobalto, oro), gomma, profumi, cosmetici, farmaci per uso locale, sostanze di uso professionale (es. resine). Anche i bambini sono più spesso di un tempo esposti al contatto con alcune di queste sostanze. Il numero di casi riportati in età infantile è cresciuto negli ultimi anni. Esiste sicuramente una predisposizione genetica, quindi una certa familiarità, in particolare per chi ha la tendenza a diventare allergico al contatto con più sostanze, cioè ad essere poli-sensibilizzato, ma la frequenza dei contatti e il tipo di sostanze rappresenta il rischio maggiore, insieme allo stato della cute. Infatti, i bambini già affetti da eczema di tipo atopico possono sensibilizzarsi a sostanze da contatto, compresi i farmaci per uso locale (cortisonici) e altre creme usati in quantità.

In generale, le sedi più frequentemente colpite sono quelle esposte agli agenti sensibilizzanti: mani e polsi, volto e collo, ascelle, lobi auricolari, zona periombelicale. In base alla localizzazione, è possibile sospettare le sostanze responsabili. Esistono poi vie di esposizione diverse dal contatto diretto con la cute, ma che possono scatenare lo stesso tipo di dermatite: ad esempio quella inalatoria (ad esempio l'aerosol con steroide) e quella aerotrasmissa, attraverso le quali sostanze allergizzanti diffuse nell'ambiente di vita o di lavoro del soggetto possono causare infiammazione delle mucose, dermatite delle parti scoperte (volto, collo, mani) e/o dermatite diffusa. Anche l'ingestione di allergeni noti per essere causa di DAC può provocare questo tipo di manifestazione diffusa o sistemica: primo tra tutti il Nichel, ma anche il Mercurio e vari farmaci possono esserne responsabili.

Allergie cutanee o da contatto

1.5.5 L'ALLERGIA INDOTTA DAL CONTATTO CON UN ALLERGENE

L'allergia cutanea è quel tipo di allergia che si manifesta al contatto con un determinato allergene. Le malattie allergiche cutanee sono descritte dai termini "**dermatite**" o "**eczema**" **allergico da contatto (DAC)** e sono spesso usati come sinonimi per descrivere una **patologia infiammatoria polimorfa** causata da un **meccanismo immunologico di sensibilizzazione a sostanze che vengono a contatto con cute o mucose** di un soggetto predisposto. Attraverso il coinvolgimento di varie cellule, principalmente linfociti T e cellule dendritiche, ad ogni nuovo contatto con la sostanza cui il soggetto si è sensibilizzato ha luogo la liberazione di mediatori chimici che provocano le caratteristiche lesioni vescicolari accompagnate da eritema con prurito intenso. A questa fase acuta fa seguito in genere una variabile secchezza cutanea con desquamazione che può arrivare, nelle forme croniche, fino alla cheratosi cioè un ispessimento e indurimento della cute con lesioni fissurate. Il meccanismo è molto diverso da quello in causa nelle forme allergiche respiratorie o alimentari, caratterizzate dalla produzione di anticorpi specifici verso allergeni di pollini, acari o alimenti (IgE), responsabili in genere di reazioni a rapida insorgenza (immediate). Le reazioni dermatologiche della DAC sono invece tipicamente ritardate, cioè si manifestano non meno di 12 ore dopo il contatto e possono persistere per giorni. Molto meno frequente, l'orticaria allergica da contatto, causata ad esempio da lattice di gomma e alimenti, dove le lesioni sono tuttavia differenti da quelle della DAC, a comparsa immediata e rapida risoluzione



Diagnosi delle allergie

1.6 DIAGNOSI DI UNA ALLERGIA

Diagnosticare un'allergia non è semplice, sono molti i fattori che influiscono su di essa, alcuni ancora ignoti alla medicina. L'unica arma efficace attualmente a nostra disposizione per gestire e diagnosticare un'allergia/malattia allergica si basa sulla capacità di **effettuare una diagnosi accurata. I test allergologici possono aiutare a confermare o escludere allergie.**

La corretta diagnosi, le consulenze e le pratiche di allontanamento dagli allergeni riducono l'incidenza dei sintomi e la necessità di farmaci, migliorando la qualità della vita. Per valutare la presenza di anticorpi IgE specifici per gli allergeni, è possibile utilizzare due diversi metodi: punture cutanee o esami del sangue. Entrambi i metodi sono raccomandati.

I test cutanei e gli esami del sangue sono ugualmente convenienti e validi.

L'allergia subisce cambiamenti nel tempo, perciò sarebbe bene sottoporsi regolarmente ai test per modificare la gestione dei pazienti, al fine di migliorare la salute e la qualità della vita.

1.6.1 PRICK TEST

Il prick test è un esame cutaneo semplice e indolore che consiste nell'applicare una serie di gocce (ciascuna contenente un allergene potenzialmente responsabile dell'allergia) sulla cute, in genere, degli avambracci del paziente. La pelle viene poi "punta" in corrispondenza della goccia per consentire all'allergene di entrare in contatto con la parte interna della cute, dove sono posizionate le cellule su cui sono adese le IgE specifiche per l'allergene. Se il diagnostico contiene la sostanza cui il paziente è allergico si verificherà una reazione infiammatoria visibile entro 30 minuti. La risposta varia da un leggero arrossamento della pelle a rigonfiamenti pruriginosi simili a una puntura di zanzara.

1.6.2 TEST DI INTRADERMOREAZIONE

Nel caso non venga identificato alcun allergene con il prick test si esegue un test di intradermoreazione, che consiste nell'iniettare una piccola quantità di ciascuna soluzione nella cute della persona. Questo tipo di test cutaneo è più affidabile nel rilevare una reazione a un allergene.

1.6.3 PATCH TEST

Il patch test è un metodo utilizzato per determinare se una sostanza provoca allergie da contatto o dermatite da contatto. Si effettua posizionando gli apteni su appositi dischetti adesivi (patch) che vengono applicati sulla cute in maniera occlusiva (di solito nella regione compresa tra le scapole) per qualche giorno al termine dei quali si effettua la lettura.

1.6.4 ANALISI DEL SANGUE ALLERGENE-SPECIFICO

Il test allergene-specifico per la misurazione della concentrazione di IgE nel siero, è un esame del sangue che viene usato qualora non sia possibile ricorrere ai test cutanei, per esempio in caso di eruzione cutanea diffusa, infatti a differenza dei test sulla pelle, possono essere eseguiti indipendentemente dall'età, dalle condizioni della pelle, dai farmaci assunti, dai sintomi, e dalla gravidanza.

Questo test determina se le IgE presenti nel sangue del soggetto si legano all'allergene specifico usato per il test. Se avviene il legame, il soggetto è allergico a quell'allergene. Va sottolineato che il riscontro di IgE specifiche verso un allergene non significa necessariamente malattia allergica, esiste infatti la condizione di sensibilizzazione asintomatica. È necessario scegliere i potenziali allergeni responsabili in relazione all'anamnesi e alla situazione ambientale cui il paziente è esposto.

L'indagine su siero può essere utile per migliorare l'accuratezza della diagnosi in alcuni casi di allergia alimentare.

1.6.5 RAST TEST

Un'altra indagine utilizzata è il RAST test chiamato anche ImmunoCAP Total IgE (Radio Allergo Sorbent Test), o UniCAP che cerca la IgE direttamente nel sangue. Il test di scatenamento d'organo in cui si provoca sperimentalmente l'allergia esponendo il paziente al sospetto allergene è abitualmente utilizzato per la diagnosi di rinite e congiuntivite allergiche. Il test ISAC (Immuno Solid-phase Allergen Chip) utilizza allergeni molecolari purificati e permette di valutare la reattività fino a 113 tipi di allergeni, e le reazioni crociate fra alimenti e allergeni di differente natura.

Secondo il **Ministero della Salute** è bene sapere che *nonostante i suddetti progressi è importante sottolineare che non esiste un esame risolutivo, un "golden standard" che formuli la diagnosi certa di malattia allergica. Quest'ultima è il risultato dall'integrazione di dati provenienti da fonti diverse: la storia clinica, i riscontri (cutanei e sierologici) di allergia e le informazioni sull'interazione tra sintomi ed esposizione ambientale all'allergene.*



Terapia

1.7 OPZIONI TERAPEUTICHE PER ALLEVIARE LA SINTOMATOLOGIA

Ad oggi **non sono disponibili farmaci che guariscano le allergie**, ma esistono numerose **opzioni terapeutiche** che consentono di **alleviarne i sintomi**.

1.7.1 ANTISTAMINICI

Gli antistaminici bloccano l'azione dell'istamina, la sostanza rilasciata quando il corpo risponde all'attacco di un allergene.

1.7.2 SPRAY NASALI E BRONCHIALI A BASE DI CORTICOSTEROIDI

I medicinali a base di corticosteroidi riducono l'infiammazione e la loro somministrazione locale (nasale e bronchiale) consente di ridurre gli effetti indesiderati legati alla somministrazione prolungata e per via generale di questa classe di farmaci.

1.7.3 CROMONI

Un'altra categoria di farmaci antiallergici sono i cromoni, come sodio cromoglicato e nedocromil. Si tratta di prodotti derivati da una pianta mediterranea (Amni Visnaga) ad applicazione locale che vengono somministrati come collirio o spray nasale o spray aerosol per i bronchi. La loro azione consiste nell'impedire la liberazione di istamina ed altre sostanze irritanti che verrebbero rilasciate da particolari cellule (mastociti) in occasione di stimoli allergici. I cromoni sono il sodio cromoglicato e il più recente sodio nedocromil. Anche questi agiscono se somministrati prima del contatto con l'allergene, ed è per questo che il loro impiego principale è nella terapia preventiva dell'asma bronchiale e soltanto il sodio cromoglicato nelle allergie alimentari.

1.7.4 INIBITORI DEI LEUCOTRIENI

Gli inibitori dei leucotrieni agiscono su questa classe di molecole, coinvolte nel processo infiammatorio che ha luogo in caso di allergia e possono avere un ruolo di supporto in pazienti non ben controllati dagli altri farmaci.

1.7.5 OMALIZUMAB

Si tratta di anticorpi monoclonali che si legano selettivamente alle IgE specifiche e le rimuovono dal sangue dei soggetti allergici. E' un farmaco molto costoso usato soprattutto per l'asma allergico grave che non risponde agli altri farmaci allergici.

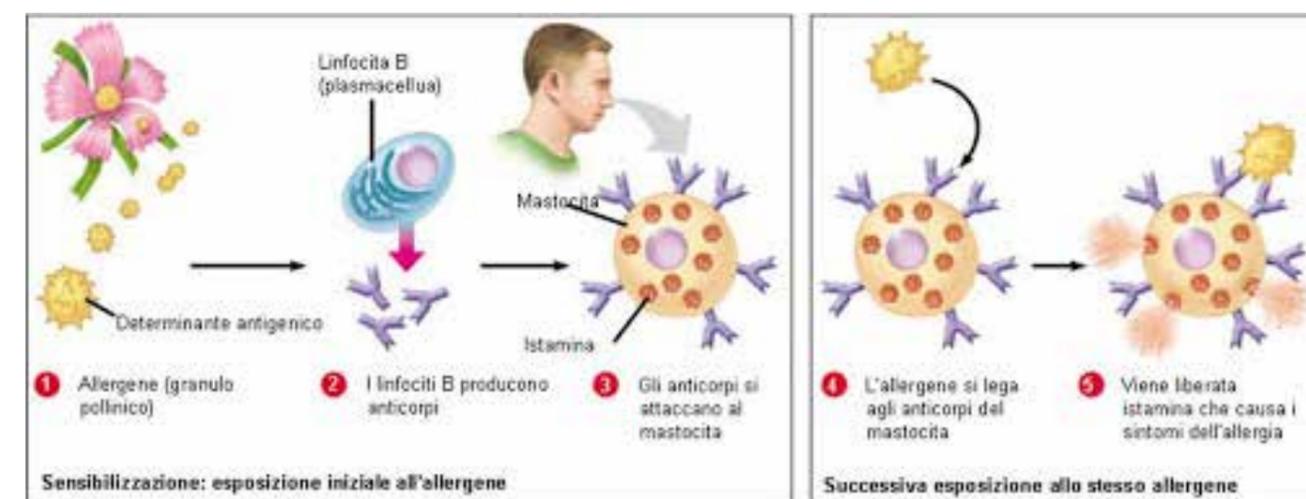
1.7.6 IMMUNOTERAPIA SPECIFICA (O TERAPIA IPOSENSIBILIZZANTE)

L'immunoterapia consiste nella somministrazione in quantità crescenti dell'allergene specifico al fine di indurre una tolleranza stabile nei suoi confronti. E' l'unico trattamento in grado di indurre una remissione stabile dei sintomi, anche dopo la sua somministrazione. Normalmente utilizzato per le reazioni gravi da puntura di imenotteri e la rinite associata o meno ad asma bronchiale allergico.

Le reazioni allergiche

2.1 MECCANISMO DI REAZIONE DELLE IMMUNOGLOBULINE IGE

Il meccanismo della reazione allergica coinvolge gli **anticorpi** e le **immunoglobuline E**, che si legano agli allergeni e ai recettori sui mastociti o sui basofili dove provocano il rilascio di sostanze chimiche infiammatorie come l'istamina. Il processo viene spiegato nel grafico sottostante:



Il termine medico scientifico che identifica più correttamente la reazione allergica è “**reazione di ipersensibilità di I tipo**” e se ne può suddividere la genesi in due momenti fondamentali:

- **FASE 1 SENSIBILIZZAZIONE:** la persona viene esposta per la prima volta ad un determinato antigene (talvolta può succedere anche prima della nascita) e avviene una sensibilizzazione del sistema immunitario verso di questo, senza che si manifesti alcun sintomo.

- **FASE 2 REAZIONE:** al secondo contatto con lo stesso antigene il sistema immunitario si trova già sensibilizzato verso quella sostanza e anche una minima quantità di quell'antigene potrebbe scatenare una reazione allergica, determinando la comparsa di sintomi allergici.

Qualora quest'ultima sia eccessiva prende il nome di **shock anafilattico**, con la comparsa in breve tempo di diversi **sintomi che coinvolgono l'intero organismo**, fino al **possibile decesso**. La prima sensibilizzazione ad un determinato antigene è spesso inconsapevole, e per questo motivo spesso si scatena una reazione allergica apparentemente al primo contatto con un determinato allergene.

2.2 MANIFESTAZIONE DEI SINTOMI

Ogni malattia o reazione allergica si presenta con sintomi caratteristici.

L'**allergia respiratoria** si presenta con starnuti, secrezione nasale acquosa, prurito (naso, palato, orecchie), congiuntivite: questi i sintomi della rinite allergica. Tosse e difficoltà a respirare sono sintomi che possono precedere la comparsa di asma.

L'**allergia alimentare** può presentarsi con sintomi immediati, rispetto all'ingestione dell'alimento a cui si è allergici: prurito al cavo orale, nausea, vomito, diarrea, prurito generalizzato e comparsa di pomfi (orticaria acuta).

Le **allergie da contatto** (dermatite allergica da contatto) si manifestano con sintomi ritardati, rispetto al contatto con la sostanza scatenante (detta aptene) nella forma di eczema: arrossamento della pelle, bollicine (vescicole), desquamazione e poi nei giorni successivi anche croste (sulle bollicine, che si sono rotte). Il prurito è sempre presente. In alcuni casi il contatto può provocare una reazione immediata che si limita all'orticaria nel punto specifico, ma che può estendersi a distanza (es. da guanti da gomma o da alimenti)

Generalmente i sintomi si presentano su più livelli:



LIVELLO OCULARE

- Occhi rossi
- Prurito
- Lacrimazione
- Gonfiore



LIVELLO NASALE

- Starnuti
- Prurito
- Muco nasale
- Congestione nasale



LIVELLO BRONCHIALE

- Tosse
- Respiro corto
- Difficoltà a respirare
- Respiro sibilante



LIVELLO CUTANEO

- Prurito
- Rossore
- Orticaria acuta



LIVELLO DIGERENTE

- Gonfiore e/o prurito a bocca/gola/palato
- Crampi allo stomaco
- Nausea/vomito
- Diarrea

2.3 PRESENTAZIONE CLINICA DELLE ALLERGIE

La **presentazione clinica delle allergie** può variare in base all'età, all'allergene coinvolto, al tipo e alla tempistica della reazione. Si possono considerare **due grandi categorie di quadri clinici**:

Quadri clinici IgE mediati

1. Shock anafilattico
2. orticaria-angioedema
3. manifestazioni allergiche (orticaria e anafilassi) associate all'esercizio fisico dopo consumo di un alimento (Food-associated exercise induced anaphylaxis)
4. disturbi respiratori (asma e rinite)
5. sindrome orale allergica
6. disturbi gastroenterici

Quadri clinici misti IgE e cellulo-mediati

1. Dermatite atopica
2. Gastroenteropatie eosinofile
3. Enterocolite allergica
4. Proctite da proteine alimentari

2.4 QUADRI CLINICI IGE MEDIATI

Includono principalmente: shock anafilattico, orticaria-angioedema, manifestazioni allergiche (orticaria e anafilassi) associate all'esercizio fisico dopo consumo di un alimento (Food-associated exercise-induced anaphylaxis), disturbi respiratori (asma e rinite), sindrome orale allergica, disturbi gastroenterici. La caratteristica fondamentale è l'**immediatezza della loro insorgenza**: i sintomi insorgono a breve distanza dall'assunzione dell'alimento coinvolto (2-4 ore) e sono tanto più gravi quanto più precocemente insorgono.

2.4.1 SHOCK ANAFILATTICO

È una reazione sistemica a rapida insorgenza coinvolgente diversi organi ed apparati che può includere la perdita di conoscenza; è correlata con la liberazione immediata di mediatori vasoattivi, come l'istamina e può insorgere a qualsiasi età (Muraro, 2014).

Tutti gli alimenti possono indurre anafilassi, ma i classici "big eight", gli otto gruppi di alimenti più frequentemente in causa sono: arachidi, frutta a guscio, soia, crostacei e molluschi, pesce, latte, uova, e cereali (Allen, 2012). La diagnostica molecolare (Food Component Resolved Diagnosis) ha consentito di evidenziare che a causare tale reazione sono molecole allergeniche particolarmente resistenti, non alterate dalla digestione peptica, né dal calore della cottura, né dalla lavorazione industriale. Nei Paesi dell'area mediterranea i quadri clinici gravi più spesso si correlano con la sensibilizzazione nei confronti della Lipid Transfer Protein (LTP) e di altre molecole con tali caratteristiche

2.4.2 ORTICARIA – ANGIOEDEMA

Sono eventi clinici, caratterizzati dalla comparsa di manifestazioni cutanee eritemato-pomfoidi di varia grandezza migranti e fugaci con prurito (orticaria), associate o meno all'edema delle mucose esterne (angioedema delle labbra, palpebre, genitali) o interne (glottide); possono verificarsi a qualsiasi età, anche se sembrano più frequenti nell'età pediatrica; qualsiasi alimento può scatenare tali sintomi, anche se in realtà tale correlazione è molto più rara di quanto i genitori pensino.

2.4.3 MANIFESTAZIONI ALLERGICHE (ORTICARIA E ANAFILASSI) ASSOCIATE AD ESERCIZIO FISICO DOPO IL CONSUMO DI UN ALIMENTO

Si tratta di un'entità clinica, la cui insorgenza, spesso drammatica, consegue a due condizioni: l'assunzione di cibo verso il quale si è allergici associata ad esercizio fisico di una determinata entità ed effettuato a breve distanza dall'assunzione dell'alimento stesso. La manifestazione insorge in genere con sintomi prodromici, quali prurito agli arti, stanchezza e calo della prestazione, per manifestarsi poi con quadri anche drammatici. Si manifesta più spesso in soggetti giovani adulti, in condizioni di clima caldo-umido e può essere favorita anche dall'assunzione di farmaci della categoria dei FANS (farmaci antiinfiammatori non steroidei). Pertanto, a tali soggetti si consiglia di effettuare l'esercizio fisico dopo almeno 4-6 ore da qualsiasi pasto, evitando comunque gli alimenti verso i quali si è allergici.

Inoltre, si consiglia di fare sempre una forma di "riscaldamento" prima di iniziare l'attività fisica, di interrompere l'attività alla minima comparsa di sintomi e di iniziare subito il trattamento farmacologico con antistaminici e se necessario adrenalina.

Da segnalare che l'anafilassi da sforzo può avvenire in alcuni soggetti, anche in assenza di sensibilizzazione allergiche o correlazioni con l'ingestione di alimenti (in particolare in soggetti affetti da mastocitosi).

2.4.4 DISTURBI RESPIRATORI

Le forme respiratorie, benché rare, sono più frequenti nell'età pediatrica e possono manifestarsi nei confronti dell'aerodispersione nell'ambiente di allergeni alimentari come le proteine del latte, dell'uovo e del pesce. La rinite e l'attacco asmatico possono preannunciare un quadro clinico sistemico, anche anafilattico; spesso si tratta di forme occupazionali, fra queste senz'altro la più frequente è l'asma del panificatore che si correla con allergia IgE mediata verso componenti del grano ed in particolare verso l'omega-5-gliadina ed alfa amilasi. Può riscontrarsi sintomatologia respiratoria anche nei lavoratori dell'industria alimentare (latte, uovo, pesce); spesso la manifestazione respiratoria conseguente all'esposizione ad allergeni alimentari si riscontra in soggetti che hanno una condizione infiammatoria respiratoria allergica di base non sufficientemente controllata.

2.4.5 SINDROME ORALE ALLERGICA (SOA) O POLLEN-FOOD RELATED SYNDROME (PFS)

Si caratterizza per l'insorgenza di prurito con edema limitato in genere al cavo orale per ingestione di frutti come la mela. Deriva da una sensibilizzazione primaria a pollini di alberi, in particolare appartenenti alla famiglia delle Betulaceae come betulla e nocciolo, ricchi di una proteina chiamata Bet v 1 che è presente in forme omologhe nei vegetali della famiglia delle Rosaceae, che comprende appunto mela, pesca, ciliegia, noci, nocciole ed altri frutti e vegetali. Le proteine omologhe a Bet v 1 sono inattivate dalla digestione peptica e dai trattamenti termici della cottura o della lavorazione industriale. La sintomatologia è quindi fugace, limitandosi a prurito delle labbra e del cavo orale; le eccezioni a questa regola sono rappresentate da bevande o farine a base di soia, e dalla frutta a guscio in quantità elevata, la cui ingestione può dar luogo a reazioni anche gravi. La sintomatologia è più intensa nel periodo di esposizione stagionale ai pollini. Oltre alla sensibilizzazione al polline di alberi ed altri pollini, anche quella al Lattice di gomma determina un quadro caratteristico di reazioni ad alimenti come banana, avocado ed altri che contengono proteine cross-reattive. Raramente evolve verso manifestazioni cliniche che superino il cavo orale (7% circa) o verso l'anafilassi (1-2%).

2.4.6 DISTURBI GASTROENTERICI

L'allergia alimentare IgE mediata può determinare quadri intestinali sia con manifestazioni drammatiche (coliche addominali violente, diarrea, vomito) che rappresentano lo shock anafilattico addominale, sia con manifestazioni croniche correlate con la pluripositività verso allergeni alimentari che determinano un quadro infiammatorio eosinofilo (enterite eosinofila) nel quale può essere presente anche un meccanismo cellulo-mediato.

2.5 QUADRI CLINICI MISTI IGE E CELLULO-MEDIATI

2.5.1 DERMATITE ATOPICA

La dermatite atopica è una sindrome caratterizzata da sintomi che possono coinvolgere variamente diverse fasce d'età ed estendersi a diverse aree corporee. Nello stesso soggetto possono aversi negli anni sintomi a carico della cute (manifestazioni eczematose) con distribuzione diversa, dell'apparato respiratorio (l'asma bronchiale è frequente nell'adulto affetto da dermatite atopica, con manifestazioni cutanee prevalenti nell'età pediatrica) e del tratto gastrointestinale.

Nell'età pediatrica l'associazione con la sensibilizzazione IgE mediata ad alimenti è nell'ordine di circa il 35%, ma è fondamentale che venga correttamente accertato che ci sia un nesso di causalità con alimenti, molto meno frequente di quanto abitualmente si creda, per evitare diete inutili e, a volte, dannose.

2.5.2 GASTROENTEROPATIE EOSINOFILIE

Nelle gastroenteropatie eosinofile la sintomatologia varia a seconda della sede del processo infiammatorio eosinofilo: può aversi a livello esofageo (disfagia e dolore) come a livello intestinale (diarrea, dolore addominale) ed anche generalizzata (ascite, perdita di peso, edema ed ostruzione intestinale). Tutti gli alimenti possono essere in grado di determinare tale condizione, in qualsiasi fascia d'età e spesso la condizione è persistente.

2.6 QUADRI CLINICI CELLULO-MEDIATI

2.6.1 ENTEROCOLITE ALLERGICA DA PROTEINE ALIMENTARI

L'enterocolite allergica da proteine alimentari (anche denominata food protein induced enterocolitis syndrome - FPIES), interessa sostanzialmente l'età pediatrica e di solito va incontro a risoluzione spontanea. L'esposizione continuativa alle proteine alimentari in causa comporta emesi, diarrea, letargia, scarsa crescita. Gli alimenti più spesso coinvolti sono latte, soia, riso. La FPIES a volte si manifesta con vomito incoercibile e/o diarrea profusa con possibile progressione, in circa il 20% dei casi, verso la disidratazione e lo shock ipovolemico. I sintomi insorgono tipicamente dopo 2-3 ore dall'assunzione dell'alimento sospetto e regrediscono completamente dopo la sospensione dello stesso.

2.6.2 PROCTITE DA PROTEINE ALIMENTARI

La proctite da proteine alimentari è tipica dell'infanzia, è correlata con infiammazione eosinofila localizzata ed è caratterizzata dalla comparsa di sanguinamento e mucillagini nelle feci; si associa principalmente al latte vaccino.



L'anafilassi

3.1 CHE COS'È L'ANAFILASSI

L'anafilassi è definita come una **grave reazione allergica a rapida comparsa che può causare la morte**. Nelle forme più gravi essa viene definita shock anafilattico perché avviene uno shock allergico che colpisce **più apparati insieme** o addirittura tutto l'**intero organismo**. È causata da una particolare **forma di ipersensibilità**, comunemente detta "**allergia**", verso una sostanza antigenica (detta **allergene**).

Può verificarsi in **qualsiasi momento** e in **qualsunque luogo**, e i **sintomi** sono a volte così gravi da risultare **fatali in assenza di trattamento immediato**.

L'anafilassi è una reazione di ipersensibilità del I tipo, dovuta al rilascio di mediatori da parte di alcuni tipi di globuli bianchi attivati da meccanismi immunitari e non. Tali mediatori (come istamina) provocano un **abbassamento improvviso della pressione sanguigna** e una **restrizione delle vie respiratorie con blocco della respirazione**.

Le aree più colpite sono: **pelle** (80-90%), **vie respiratorie** (70%), **apparato gastrointestinale** (30-45%), **cuore e vasi** (10-45%), **sistema nervoso centrale** (10-15%). Possono essere coinvolti anche più apparati contemporaneamente.

3.2 FISIOPATOLOGIA DELL'ANAFILASSI

La causa dell'anafilassi è il rilascio di mediatori infiammatori e di citochine dai mastociti e dai granulociti basofili. Solitamente ciò avviene a causa di una reazione immunologica, ma a volte il meccanismo è di tipo non immunologico o idiopatico.

3.2.1 MECCANISMO PATOGENETICO IMMUNOLOGICO

Nel meccanismo immunologico più frequente, le immunoglobuline E (IgE) si legano all'antigene responsabile dell'inizio della reazione allergica. Questo attiva i recettori FcRI nei mastociti e basofili portandoli a rilasciare **mediatori infiammatori**, come l'**istamina**. Questi mediatori successivamente aumentano la contrazione della muscolatura liscia bronchiale, provocano **vasodilatazione**, aumentano le **perdite di liquidi dai vasi sanguigni** e riducono la **forza di contrazione** del muscolo cardiaco.

- Le IgE, FcRI (es. alimenti, imenotteri, lattice, farmaci)
- altro (es. emoderivati, immunocomplessi, farmaci)

3.2.2 MECCANISMO PATOGENETICO NON-IMMUNOLOGICO

Meccanismi non immunologici coinvolgono sostanze o fattori che in casi rari causano direttamente la degranolazione dei mastociti e dei basofili. Tra questi agenti si trovano **i mezzi di contrasto** utilizzati in radiologia, **gli oppioidi**, la **vancomicina**, la **temperatura** e le **vibrazioni**. Si ritiene che in questi casi la reazione anafilattica sia a partire dalla formazione di complessi immuni.

- da fattori fisici (es. sforzo, freddo)
- altro (es. farmaci)

3.2.3 MECCANISMO IDIOPATICO

Viene definita anafilassi idiopatica quando la **causa scatenante rimane sconosciuta**. Tale meccanismo purtroppo non è raro nei casi di reazione anafilattica più severi, contando **dal 32% al 50% dei casi**.

3.3 CLASSIFICAZIONE SECONDO IL DECORSO CLINICO

L'anafilassi può insorgere secondo tre modalità, ed essere quindi classificata secondo l'evoluzione cronologica dei sintomi in monofasica, bifasica e protratta.

3.3.1 ANAFILASSI MONOFASICA

L'anafilassi monofasica è la forma classica e più conosciuta di reazione anafilattica, in cui i sintomi, **insorti dopo minuti o pochissime ore dal contatto con l'allergene**, risolvono spontaneamente o con terapia in un arco di tempo variabile, senza recidivare. A questo proposito, osservazioni di Novembre e coll. indicherebbero che vi è una **relazione inversa tra età del paziente e latenza dei sintomi** dopo esposizione all'allergene (più si è anziani, meno durano i sintomi e viceversa).

3.3.2 ANAFILASSI BIFASICA

Le forme bifasiche sono quelle in cui **ad una prima ondata di sintomi, segue, dopo un intervallo libero di alcune ore** (in genere 1-3 ore, ma talvolta anche più di 24 ore), **una seconda ondata** (di intensità più lieve, uguale o anche superiore alla prima) **in assenza di un nuovo contatto con l'allergene**. L'incidenza dell'anafilassi bifasica varia nelle diverse casistiche dall'1 al 20% di tutti gli episodi, ma può arrivare al 30-35% nelle forme di anafilassi di maggiore severità (grado 4-5 della classificazione di Sampson). In uno studio ad hoc su una casistica esclusivamente pediatrica è stata riportata una frequenza di reazioni bifasiche del 6%. Nello stesso lavoro, il **ritardo nella somministrazione di adrenalina** veniva identificato come possibile fattore di rischio per la ricomparsa dei sintomi. Altri possibili fattori di rischio per reazioni bifasiche sembrano essere, oltre alla severità della manifestazione clinica iniziale, la durata della fase di latenza dopo il contatto con l'allergene, la presenza di ipotensione o edema laringeo, la storia di precedenti reazioni bifasiche e la **somministrazione di una dose insufficiente di adrenalina**.

3.3.3 ANAFILASSI PROTRATTA

L'anafilassi protratta rappresenta infine la forma di **anafilassi di maggiore severità**; in questa i sintomi, ad esordio generalmente più tardivo, possono durare più di 24 ore o perfino svariati giorni (143 ore nella casistica di Lee e 21 giorni in quella di Sampson).

3.4 LE CAUSE DELL'ANAFILASSI

L'**anafilassi** può verificarsi come risposta a quasi tutte le sostanze estranee che entrano in contatto con l'organismo. Tra le cause più comuni vi sono le **punture di insetti**, l'assunzione di alcuni **alimenti** o di **farmaci**.



Gli **alimenti** sono la causa di anafilassi più comune per bambini e adulti. Inoltre collegata è anche l'anafilassi scatenata dall'**attività fisica** che resta frequentemente associata all'ingestione precedente di alcuni alimenti.



Le **punture di insetti** e i **farmaci** risultano essere la causa di anafilassi più comune per la popolazione anziana. La **metà delle persone decedute per anafilassi** dovuta al veleno di imenotteri **non aveva mai avuto precedenti reazioni sistemiche**.

Qualsiasi farmaco può essere causa di anafilassi. I più comuni sono gli **antibiotici-lattamici** (come la **penicillina**), seguiti da **aspirina** e altri **FANS**. Anestesia, farmaci miorilassanti, antibiotici e utilizzo di presidi in lattice sono le cause più comuni di reazione anafilattica in ambito sanitario-ospedaliero.



Dal **32% al 50% dei casi**, la causa scatenante rimane **sconosciuta** e la condizione viene denominata «**anafilassi idiopatica**».

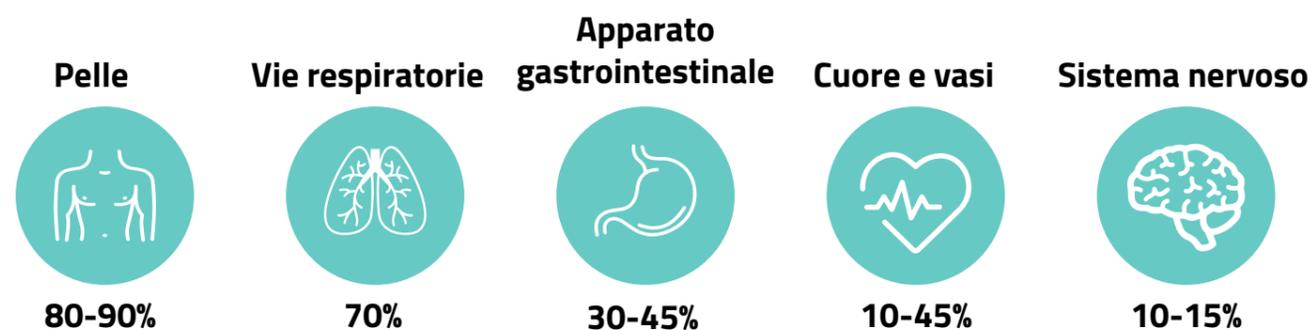
Gli **alimenti** sono la causa più comune e frequente di allergia e di conseguenza anche di reazione allergica (anafilassi) per bambini e adulti. Inoltre collegata all'alimentazione è anche l'anafilassi scatenata dall'**attività fisica** che resta frequentemente associata all'ingestione precedente di alcuni allergeni alimentari (i più comuni riportati qui sotto).



3.5 SINTOMATOLOGIA

Il meccanismo e la sintomatologia dello shock anafilattico sono causati dalle immunoglobuline E (IgE) e da altre anafilatossine che inducono la liberazione di grandi quantità di istamina e di altre sostanze. L'anafilassi si presenta tipicamente con molti sintomi diversi che emergono in pochi minuti o nelle ore successive al contatto, con un esordio medio da 5 a 30 minuti se l'esposizione è per via endovenosa e 2 ore per i prodotti alimentari.

Le aree più comunemente colpite sono:



3.5.1 PELLE

Tra i segni e i sintomi tipici si annoverano: orticaria generalizzata, prurito, rossore o gonfiore delle labbra. I pazienti che sperimentano gonfiore o angioedema descrivono una sensazione di bruciore della pelle, o di prurito. Il gonfiore della lingua o della gola si verifica in un massimo di circa 20% dei casi. Altre possibili manifestazioni sono la rinorrea e il gonfiore della congiuntiva. Se l'edema coinvolge le alte o basse vie respiratorie, la pelle può anche assumere colore bluastro (cianosi) a causa della mancanza di ossigeno (ipossiemia).

3.5.2 APPARATO RESPIRATORIO

Nell'anafilassi possono presentarsi alcuni segni e sintomi respiratori, tra cui la mancanza di fiato, attacchi d'asma, la presenza all'auscultazione di sibili o stridore. I sibili sono di solito dovuti a spasmi della muscolatura bronchiale mentre lo stridore è legato a ostruzione delle vie aeree superiori dovuto a un importante stato infiammatorio o, nei casi più gravi, ad angioedema. Possono inoltre verificarsi raucedine e dolore in seguito a deglutizione o a colpi di tosse.

3.5.3 CUORE E APPARATO CARDIOCIRCOLATORIO

Nei pazienti colpiti può verificarsi uno spasmo coronarico con conseguenti possibili infarto del miocardio, aritmie o arresto cardiaco. I pazienti che hanno precedenti di malattia coronarica hanno un maggior rischio che l'episodio anafilattico possa colpire il cuore. Lo spasmo coronarico è legato alla presenza di istamina rilasciata dalle cellule nel cuore. L'instaurarsi di una tachicardia è frequente per via dell'abbassamento della pressione del sangue (ipotensione); un riflesso di Bezold-Jarisch è stato descritto nel 10% dei casi: questo comporta un rallentamento del battito cardiaco (bradicardia) con bassa pressione sanguigna. Il calo della pressione arteriosa o shock (sia distributivo sia cardiogeno) può provocare la sensazione di stordimento o portare alla perdita di coscienza. Raramente l'abbassamento della pressione arteriosa può essere l'unico segno di anafilassi.

3.5.4 ALTRI EFFETTI

Le manifestazioni gastrointestinali possono includere crampi addominali, diarrea e vomito. Sono inoltre possibili confusione, perdita di controllo della vescica o dolore pelvico simile a crampi. La dilatazione dei vasi sanguigni del cervello può provocare mal di testa. Alcuni soggetti colpiti da anafilassi hanno inoltre descritto una sensazione di ansia variabile fino al senso di "morte imminente" probabilmente dovuti alle difficoltà respiratorie.

3.6 DIAGNOSTICARE UN EPISODIO DI ANAFILASSI

Nonostante l'anafilassi rappresenti una delle evenienze più allarmanti in medicina, non vi è tutt'ora un accordo definitivo sulla sua definizione e sui criteri standardizzati utilizzati per ottenerne una diagnosi certa. Ciò ha ripercussioni fisiche e psicologiche molto negative sui soggetti allergici e sui soggetti che hanno avuto precedenti episodi di anafilassi.

Si possono però prendere in considerazione nella diagnosi delle reazioni anafilattiche due tipologie di criteri:

- i criteri diagnostici misurabili tramite la **sintomatologia**
- i criteri diagnostici misurabili tramite i **parametri vitali/analisi del livello nel sangue dei mediatori rilasciati durante un episodio di anafilassi**

3.7 CRITERI DIAGNOSTICI MISURABILI TRAMITE LA SINTOMATOLOGIA

L'anafilassi viene diagnosticata sulla base di criteri clinici, come per esempio la quantità e la gravità della comparsa dei sintomi.

3.7.1 CLASSIFICAZIONE DI RING E MESSMER

Di seguito sono riportate le classificazioni delle reazioni anafilattiche per gravità nei pazienti sia adulti sia pediatrici secondo la classificazione di Ring e Messmer:

- Pazienti adulti

Classificazione della gravità della reazione anafilattica negli adulti				
Grado	Sintomi cutanei	Sintomi gastrointestinali	Sintomi respiratori	Sintomi cardiovascolari
1	<ul style="list-style-type: none"> • Prurito • Arrossamento • Orticaria • Angioedema 	-	-	-
2	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Come sopra</i> • Angioedema (non sempre) 	<ul style="list-style-type: none"> • Nausea • Crampi 	<ul style="list-style-type: none"> • Rinorrea • Raucedine • Dispnea 	<ul style="list-style-type: none"> • Tachicardia • Aumento pressione arteriosa • Aritmia
3	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Come sopra</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Vomito • Defecazione • Diarrea 	<ul style="list-style-type: none"> • Edema laringeo • Broncospasmo • Cianosi 	<ul style="list-style-type: none"> • Shock
4	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Come sopra</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Come sopra</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Arresto respiratorio 	<ul style="list-style-type: none"> • Arresto cardiaco

- Pazienti pediatrici

Classificazione della gravità della reazione anafilattica nei bambini					
Grado	Sintomi cutanei	Sintomi gastrointestinali	Sintomi respiratori	Sintomi cardiovascolari	Sintomi neurologici
1 (lieve)	<ul style="list-style-type: none"> Prurito, eruzione cutanea, orticaria, angioedema localizzati 	<ul style="list-style-type: none"> Prurito in bocca Gonfiore delle labbra 	-	-	-
2 (lieve)	<ul style="list-style-type: none"> Prurito, eruzione cutanea, orticaria e angioedema diffusi 	<ul style="list-style-type: none"> Prurito in bocca Gonfiore delle labbra 	<ul style="list-style-type: none"> Ostruzione nasale e/o ripetuti starnuti 	-	<ul style="list-style-type: none"> Variazioni del comportamento o malessere
3 (moderata)	<ul style="list-style-type: none"> Come sopra 	<ul style="list-style-type: none"> Come sopra Vomito ripetuto o rigonfiamento della lingua 	<ul style="list-style-type: none"> Secrezione e marcata ostruzione nasale Sensazione di prurito o gonfiore o ostruzione della gola 	<ul style="list-style-type: none"> Tachicardia Pallore 	<ul style="list-style-type: none"> Come sopra
4 (grave)	<ul style="list-style-type: none"> Come sopra 	<ul style="list-style-type: none"> Come sopra Diarrea 	<ul style="list-style-type: none"> Come sopra Raucedine Tosse abbaiente Difficoltà nel deglutire o nel respirare Asma Cianosi delle estremità 	<ul style="list-style-type: none"> Come sopra 	<ul style="list-style-type: none"> Come sopra Confusione mentale Possibile collasso
5 (grave)	<ul style="list-style-type: none"> Come sopra 	<ul style="list-style-type: none"> Come sopra Perdita di controllo dell'intestino 	<ul style="list-style-type: none"> Come sopra Arresto respiratorio 	<ul style="list-style-type: none"> Severa bradicardia e ipotensione o arresto cardiaco 	<ul style="list-style-type: none"> Perdita di coscienza

3.7.2 I TRE CRITERI

Recentemente un gruppo di esperti appartenenti alle società allergologiche di tutto il mondo ha elaborato **tre criteri clinici per la diagnosi di anafilassi**. Secondo gli stessi, la diagnosi di anafilassi è altamente probabile se i sintomi rilevati soddisfanno i criteri di una delle seguenti situazioni:

CRITERIO 1

Insorgenza acuta di malattia (da pochi minuti ad alcune ore) **che coinvolge la cute, le mucose od entrambe** (esempio pomfi generalizzati, prurito, vampate, edema di labbra, lingua e ugola)

ED ALMENO UNO DEI SEGUENTI:

- a) compromissione respiratoria** (dispnea, wheezing-broncospasmo, stridore, riduzione del PEF, ipossiemia)
- b) ipotensione o sintomi associati di disfunzione di organi di shock** (collasso, sincope, incontinenza).

CRITERIO 2

Due o più delle seguenti manifestazioni che compaiono rapidamente dopo l'esposizione ad un allergene probabile per quel paziente (da minuti ad alcune ore):

- a) coinvolgimento dell'apparato cutaneo-mucoso** (pomfi generalizzati, vampate con prurito, edema di labbra, lingua, ugola)
- b) compromissione respiratoria** (dispnea, wheezing-broncospasmo, stridore, riduzione del PEF, ipossiemia)
- c) ipotensione o sintomi associati** (collasso, sincope, incontinenza)
- d) sintomi gastrointestinali persistenti** (crampi, dolori addominali, vomito).

CRITERIO 3

Ipotensione dopo esposizione ad allergene noto per quel paziente (da pochi minuti ad alcune ore):

- a) in neonati e bambini** ipotensione rispetto ai valori di riferimento o diminuzione di almeno il 30% della pressione sistolica
- b) negli adulti** pressione sistolica inferiore a 90 mmHg o diminuita di almeno il 30% rispetto ai valori normali per quella persona.

Nella **Tabella I** sono riportati i valori soglia di PA sistolica che consentono di definire ipoteso un soggetto ed i valori di frequenza cardiaca a riposo nelle varie età della vita.

Tabella I

da Lieberman P (12), modificata

ETÀ	Pressione Sistolica (mm Hg)	Frequenza cardiaca (battiti/minuto)
Neonati a termine (0-28 Giorni)	< 60	Da min 70' a max 190'
Infanti (1 - 12 mesi)	< 70	Da min 80' a max 160'
Bambini (>1 anno fino a 10 anni)	< 70 + (2 x età in anni)	Da min 80' a max 110'
Soggetti oltre i 10 anni	< 90	Da min 65' a max 110'*

* i valori di frequenza cardiaca minimi e massimi possono presentare variazioni di ± 5 battiti /minuto a seconda del sesso dopo i 10 anni di età

3.7.3 CLASSIFICAZIONE DI SAMPSON

Secondo **Sampson**, l'anafilassi può essere classificata in **5 gradi in ordine crescente di severità clinica**. L'assegnazione del paziente ad un determinato grado va fatta sulla base del **sintomo di livello più alto** (in altre parole, se il paziente presenta sintomi respiratori tali da collocarlo in un grado di severità 3, ma presenta sintomi gastrointestinali di grado non superiore a 1, l'episodio andrà classificato come di grado 3).

Stadio	Cute e sottocute	Apparato gastroenterico	Apparato respiratorio	Apparato cardiocircolatorio	Sistema nervoso centrale
I	Prurito localizzato, orticaria o angioedema, flushing	Prurito orale, formicolio orale, edema lieve delle labbra	-	-	-
II	Prurito diffuso, orticaria o angioedema, flushing	Ogni sintomo di cui sopra, più nausea e/o vomito	Congestione nasale e/o starnutazione	-	Riduzione del livello di attività
III	Ogni sintomo di cui sopra	Ogni sintomo di cui sopra, più vomito ripetuto	Rinorrea, marcata ostruzione nasale, sensazione di prurito o di costrizione in gola	Tachicardia	Riduzione del livello di attività, più stato d'ansia
IV	Ogni sintomo di cui sopra	Ogni sintomo di cui sopra, più diarrea	Ogni sintomo di cui sopra, più raucedine, tosse abbaiente, difficoltà a deglutire, wheezing, dispnea, cianosi	Ogni sintomo di cui sopra, più aritmia e/o ipotensione di grado lieve	Senso di disorientamento, senso di morte imminente
V	Ogni sintomo di cui sopra	Ogni sintomo di cui sopra, più perdita di feci	Ogni sintomo di cui sopra, più arresto respiratorio	Bradycardia severa e/o collasso circolatorio o arresto cardiaco	Perdita di coscienza

Secondo la **classificazione di Sampson**, dal momento che l'**80%** degli episodi anafilattici **presenta sintomi cutanei, il criterio 1** consente di identificare la maggior parte dei casi di anafilassi.

Il criterio 2 include i **sintomi gastrointestinali** che rappresentano un target della risposta anafilattica, spesso associati con andamento grave in varie reazioni anafilattiche ed individua quel **20% di casi in cui i sintomi cutanei sono assenti**, come può avvenire in bambini con allergia alimentare.

Il criterio 3 identifica i **rari pazienti** che **presentano esclusivamente ipotensione** dopo esposizione ad allergene noto.

3.7.4 CLASSIFICAZIONE DI BROWN

Più semplicemente, la severità delle **reazioni allergiche sistemiche** può essere stadiata in **3 livelli: lieve, moderata, grave**. Uno schema elementare per graduare la severità di queste, basato su pochi criteri clinici e strumentali, è quello recentemente proposto da **Brown**.

Grado di severità	Sintomatologia
Lieve	Iperemia cutanea diffusa, orticaria o angioedema
Moderata	Stridore, dispnea, wheezing, nausea o vomito, stordimento, sudorazione, senso di costrizione alla gola o al torace, dolore addominale
Severa	Cianosi o $\text{sat. O}_2 \leq 92\%$, ipotensione, confusione, collasso, perdita di coscienza o incontinenza

Si considera utile ricordare la **classificazione di Brown**, che utilizza alcuni **parametri clinici facilmente rilevabili**:

- **presenza di broncospasmo**
- **misurazione della frequenza respiratoria (FR)**
- **valutazione della pressione arteriosa (PA)**
- **Glasgow Coma Score (GCS)**

Sulla base di questi parametri e dell'interessamento progressivo dei vari organi si distinguono tre livelli di gravità della reazione.

La **gravità dell'anafilassi è minore** se:

- il **GCS ≥ 15**
- la **PA massima ≥ 90 mm/Hg**
- la **FR < 25 /min;**

La **reazione è più grave** se:

- il **GCS < 15**
- la **PA < 90 mmHg**
- la **FR > 25 /min**

Tabella II

GLASGOW COMA SCORE

Il Glasgow Coma Score attribuisce un punteggio ad una serie di parametri facilmente e rapidamente rilevabili durante un esame obiettivo effettuato anche in condizioni critiche.

Punteggio GCS (massimo 15):

- **miglior risposta verbale** punti da 1 a 5 (nessuna 1, suoni incomprensibili 2, parole inappropriate 3, confusa/disorientata 4, orientata 5)
- **miglior risposta motoria** punti da 1 a 6 (nessuna 1, postura anomala in estensione 2, postura anomala in flessione 3, allontana la parte stimolata (arto in flessione) 4, localizza lo stimolo doloroso 5, risponde agli ordini 6)
- **apertura degli occhi** punti da 1 a 4 (nessuna 1, dietro stimolo doloroso 2, dietro comando a voce alta 3, apre gli occhi spontaneamente 4)

3.7.5 GLASGOW COMA SCORE



MIGLIORE RISPOSTA VERBALE (da 1 a 5 punti)

- 1) Nessuna
- 2) Suoni incomprensibili
- 3) Parole inappropriate
- 4) Confusa/disorientata
- 5) Orientata



MIGLIORE RISPOSTA VERBALE (da 1 a 6 punti)

- 1) Nessuna
- 2) Postura anomala in estensione
- 3) Postura anomala in flessione
- 4) Allontana la parte stimolata
- 5) Localizza lo stimolo doloroso
- 6) Risponde agli ordini



MIGLIORE RISPOSTA VERBALE (da 1 a 4 punti)

- 1) Nessuna
- 2) Dietro stimolo doloroso
- 3) Dietro comando a voce alta
- 4) Apri gli occhi spontaneamente

3.8 CRITERI DIAGNOSTICI MISURABILI TRAMITE I PARAMETRI VITALI

L'anafilassi viene diagnosticata sulla base di criteri clinici. Le classificazioni precedenti sono le più utilizzate nella diagnosi di un episodio di anafilassi, ma esse hanno a supporto la misurazione di alcuni parametri vitali e l'analisi di alcuni valori sanguigni. Di seguito sono riportati tali parametri vitali e i valori di riferimento.

3.8.1 PRESSIONE ARTERIOSA (PA)



La pressione arteriosa è la **pressione del sangue arterioso sistemico** misurata a livello del cuore. Viene espressa in millimetri di colonna di mercurio (**mmHg**). La pressione del sangue, intesa come l'intensità della forza che il sangue esercita su una parete del vaso di area unitaria, varia lungo tutto l'apparato vascolare: infatti la pressione arteriosa diminuisce progressivamente dal ventricolo sinistro del cuore fino alle arteriole.

La pressione arteriosa (PA) esprime l'**intensità della forza con cui il sangue** (contenuto) **spinge sulle pareti arteriose** (contenente), divisa per l'area della parete. Questa pressione è il risultato dei seguenti fattori:

- forza di contrazione del cuore
- gittata sistolica, ovvero quantità di sangue espulsa per ogni contrazione (sistole) ventricolare
- frequenza cardiaca (numero di battiti cardiaci al minuto)
- resistenze periferiche, ovvero la resistenza opposta alla progressione del sangue dallo stato di costrizione delle piccole arterie
- compliance vascolare, ovvero la "distendibilità" dell'aorta e delle grandi arterie
- volemia, ovvero il volume totale del sangue

La pressione arteriosa si distingue in:

- **pressione sistolica** (o "**massima**"), durante la contrazione o sistole ventricolare
- **pressione diastolica** (o "**minima**"), durante il rilassamento o diastole ventricolare

Valori di riferimento

Classificazione dei valori pressori negli adulti (mmHg)

classificazione	sistolica	diastolica
ipotensione grave	<80	<60
ipotensione moderata	80-99	60-64
normale bassa	100-109	65-74
ottimale	110-129	75-84
normale alta	130-139	85-89
ipertensione di primo grado	140-159	90-99
ipertensione di secondo grado	160-179	100-109
ipertensione di terzo grado	>=180	>=110

Classificazione dei valori pressori nei pediatrici (mmHg)

		1-30 giorni	<2 anni	3-5 anni	6-9 anni	10-12 anni	13-15 anni	>16 anni
normale	Sistolica	<80 (pretermine) <95 (a termine)	104-111	108-115	114-121	122-125	130-135	136-141
	Diastolica		70-73	70-75	74-77	78-81	80-85	84-91
normale alta	Sistolica	96-105 (pretermine) 104-109 (a termine)	112-117	116-123	122-129	126-133	136-143	142-149
	Diastolica		74-81	76-83	78-85	82-89	86-91	92-97
ipertensione	Sistolica	>106 (pretermine) 110 (a termine)	>118	>124	>130	>134	>144	>150
	Diastolica		>82	>84	>86	>90	>92	>98

Misurazione della pressione arteriosa

La misurazione della pressione può essere effettuata utilizzando **metodi manuali** o con **misuratori elettronici**.

I metodi manuali sono:

- **Metodo ascoltatorio:** si esegue nel modo più comune con **fonendoscopio, sfigmomanometro e manicotto**.

Si mette attorno al braccio il manicotto a 2 cm di distanza dalla piegatura del gomito, mantenendo quest'ultimo preferibilmente all'altezza del cuore. Si insuffla fino ad un valore sicuramente superiore alla pressione massima del paziente, per esempio 250 mmHg allo scopo di evitare i frequenti casi di "pausa libera". Si appoggia l'audiofono a valle del bracciale nel punto di passaggio dell'arteria omerale. Si svita lentamente la valvola, la colonnina scende, fino a sentire il primo battito che indica la sistolica (o massima); la si fa scendere fino a non sentire alcun battito oppure fino a percepire una notevole riduzione di intensità. L'ultimo battito ascoltato è la diastolica (o minima).

- **Metodo palpatorio o digitale:** si esegue solo con lo **sfigmomanometro**. Il procedimento è quasi uguale solo che non si ha il fonendoscopio. Si palpa il polso radiale e si legge solo la pressione massima. Con questo metodo non c'è il problema della "pausa libera".

3.8.2 FREQUENZA RESPIRATORIA (FR)



Si definisce frequenza respiratoria il numero di respiri compiuti da un individuo nell'arco di un minuto.

Ogni singolo ciclo respiratorio è composto da una **fase di inspirazione** (un po' più corta) e da una **fase espiratoria**, oltre a due pause di cui una brevissima al termine dell'inspirazione e una più lunga (circa 1/5 della durata totale dell'atto) al termine dell'espirazione.

Valori di riferimento

La **frequenza respiratoria** a riposo è di **12-16 atti al minuto**. Durante l'**esercizio fisico strenuo** tale frequenza può arrivare sino a **35-45 respiri al minuto**.

Se la frequenza respiratoria non è come descritto, si definisce:

- **Tachipnea:** quando la FR è caratterizzata da un aumento con respiri più brevi
- **Iperpnea:** quando la FR è caratterizzata da un aumento con respiri più profondi
- **Bradipnea:** quando la FR è caratterizzata da un calo al di sotto dei limiti fisiologici

Età	Valori normali (atti respiratori/min)	Bradipnea (atti respiratori/min)	Tachipnea (atti respiratori/min)
Neonato/Lattante	30-40	<30	>40
Bambino (1-5 anni)	25-30	<25	>30
Bambino (6-14 anni)	20-25	<20	>25
Adulto	12-20	<12	>20

Misurazione della frequenza respiratoria

Il metodo solitamente più utilizzato per misurare la frequenza respiratoria di un paziente è quella di poggiare una mano sull'addome o sul torace e contare il numero di atti respiratori a seconda dei movimenti eseguiti.

Per una più corretta misurazione:

- 1) si prende un orologio
- 2) si mette il soggetto in posizione supina
- 3) si attende qualche secondo
- 4) tenere le dita a riposo sul polso, o sul torace e osservare e/o sentire il compimento di un atto respiratorio completo (inspirazione ed espirazione) senza informare la persona di ciò che si sta facendo
- 5) contare guardando l'orologio, il numero degli atti respiratori compiuti in un minuto (**frequenza**) osservando anche lo sforzo necessario a compierli (**qualità**), la regolarità dei medesimi (**ritmo**) e le caratteristiche della gabbia toracica (**profondità**).

3.8.3 SATURAZIONE DELL'OSSIGENO



La **saturatione dell'ossigeno nel sangue**, anche definita come saturazione emoglobinica arteriosa, è un indice molto importante che rileva la **quantità di ossigeno circolante nel sangue**, da cui dipende la **funzionalità respiratoria** dell'individuo. La saturazione di ossigeno nel sangue è un indicatore ematico che permette di stabilire, al momento della misurazione, la percentuale di globuli rossi presenti nel sangue che stanno trasportando ossigeno dai polmoni ai vari tessuti dell'organismo.

Valori di riferimento

Una misurazione fisiologica della saturazione si attesta tra il **95 e il 100%**. Valori compresi tra il **90 e il 95%** indicano una **parziale assenza dell'ossigeno (lieve ipossia)**, mentre **valori al di sotto del 90%** non sono fisiologici ed indicano una **severa deficienza di ossigeno (grave ipossia)**. Il valore di 100 misurato "in aria ambiente", cioè senza somministrazione artificiale di ossigeno, può essere sintomo di iperventilazione che può essere dovuta, per esempio, ad **attacchi di panico**. A volte anche valori intorno al 90% possono risultare normali: è il caso di persone affette da broncopneumopatie croniche ostruttive (BPCO).

Misurazione della saturazione dell'ossigeno

Il modo più accurato per misurare la concentrazione di ossigeno circolante è attraverso un **prelievo ematico**, in genere prelevato dall'arteria radiale del polso, che stabilisce con **precisione la percentuale di ossigeno legata al sangue**.

L'**alternativa meno invasiva** ma altrettanto valida è mediante un piccolo dispositivo chiamato **saturimetro** (o **pulsiossimetro**). Si tratta di una specie di pinza da applicare all'estremità del dito, dotata di un sensore di luce infrarosso che, trasmessa attraverso i tessuti, rileva la **percentuale di emoglobina satura di ossigeno** e, in alcuni casi, misura anche la **frequenza cardiaca** del paziente.

3.9 ANALISI DEI MEDIATORI RILASCIATI DURANTE L'ANAFILASSI

Durante un episodio di anafilassi vengono rilasciati numerosi mediatori dai neutrofili, eosinofili, piastrine, mastociti, basofili. Nello schema seguente vengono specificati tali mediatori.

I MEDIATORI DELL'ANAFILASSI



1) MEDIATORI PRIMARI

PREFORMATI

- Istamina
- Triptasi
- ECF
- NCF
- Kallikreina
- Eparina
- Adenosina
- Serotonina
- Proteasi
- Proteoglicani
- Perossidasi

NEOFORMATI

- Leucotrieni
- Prostaglandine
- PAF
- Metaboliti dell'O₂

2) MEDIATORI SECONDARI

- Citochine (IL3, IL4, IL5, IL6, IL13)
- Chemochine (MIP1, IL8)
- Fattori di crescita (VEGF, GM-CSF, TGF)

3.9.1 L'ISTAMINA



L'**istamina (C₅H₉N₃)** è una molecola organica, appartenente alla classe di ammine biogene, uno dei **mediatori chimici dell'infiammazione** e deriva dalla decarbossilazione dell'istidina ad opera della istidina decarbossilasi; Condivide in questa sede numerosi effetti con la serotonina ed ha anche un ruolo come neurotrasmettitore.

L'**istamina** è una sostanza rilasciata in seguito all'attivazione di cellule specializzate chiamate **mastociti**, spesso nell'ambito di una complessa risposta allergica. I mastociti sono grosse cellule ubiquitarie in tutto l'organismo. Sono presenti principalmente nella **pelle**, nella **parete intestinale** e dei **tessuti respiratori** e nel **midollo osseo**. I mastociti sono normalmente implicati nella risposta infiammatoria e nella risposta allergica (ipersensibilità). All'interno dei mastociti sono presenti un gran numero di **granuli contenenti varie sostanze chimiche**, incluse la **triptasi** e l'**istamina**, rilasciate in seguito alla loro attivazione. Il rilascio massivo di istamina è **responsabile della maggior parte dei sintomi** presenti nei soggetti allergici.

Gli effetti del rilascio di istamina

- **vasocostrizione delle grandi arterie**, per azione sulla muscolatura liscia (ipertensione).
- **vasodilatazione delle arteriole**, effetto che normalmente viene svolto localmente. Se la vasodilatazione avviene a livello sistemico si ha **ipotensione**.
- **aumento della permeabilità dei capillari e delle venule post-capillari**, attraverso diverse modificazioni delle cellule endoteliali. Così agendo permette un **maggiore afflusso di leucociti** nella zona traumatizzata e forse infetta.
- **broncoconstrizione dovuta alla contrazione delle cellule muscolari bronchiali**. L'istamina è cronologicamente uno dei primi mediatori che intervengono nello sviluppo dei sintomi di un attacco di **asma allergico**.

Gli effetti dell'istamina sono mediati nei **diversi tessuti** da **recettori specifici**. Finora si conoscono quattro tipi di recettori, denominati da H1 a H4.

- **H1** -> Localizzazione prevalente: **Intestino, bronchi, sistema cardiovascolare, SNC**.
Effetti: Contrazione della muscolatura liscia bronchiale, vasodilatazione, aumento della permeabilità capillare, mantenimento dello stato di veglia.
- **H2** -> Localizzazione prevalente: **Parete gastrica, sistema immunitario, sistema cardiovascolare**.
Effetti: Aumento della secrezione acida dello stomaco, vasodilatazione.
- **H3** -> Localizzazione prevalente: **nel SNC**.
Effetti: Sono autorecettori presinaptici deputati al controllo della biosintesi e del rilascio dell'istamina e di altri neurotrasmettitori. In particolare l'istamina che agisce su questi recettori ha azione di inibizione del rilascio dei neurotrasmettitori associati a quella sinapsi.
- **H4** -> Localizzazione prevalente: **Midollo osseo, milza, eosinofili, mastociti, neutrofili**.
Effetti: modula l'attivazione della risposta immunitaria.

Misurazione del livello di istamina

Come conferma della diagnosi di anafilassi è possibile misurare il livello di istamina, sia nel sangue che nelle urine. L'aumento dell'istamina nel plasma e nelle urine è coerente all'anafilassi ma il livello acuto deve essere confrontato con un livello base. Fisiologicamente la concentrazione di istamina nel sangue e nelle urine è molto bassa.

- **Sangue**: nel plasma i **livelli normali di istamina sono <617 pg/mL** (<5,6 nM Mayo Clinic Laboratory).
Nell'analisi dovrebbe essere utilizzato il plasma invece che il siero per evitare un rilascio artificiale di istamina dai basofili che può verificarsi durante la coagulazione,.
- **Urine**: La **concentrazione di istamina urinaria fino a 30 ng/mL** è considerata normale. E' possibile misurare i livelli di istamina nelle urine per le 24 ore successive alla fase acuta. In alcuni casi può essere misurata la N-metilistamina, il principale metabolita dell'istamina presente nelle urine. In pochi minuti la maggior parte dell'istamina viene metabolizzata in sequenza in **N-metilistamina**, poi in **acido N-metilimidazolo acetico** dagli enzimi istamina N-metiltransferasi e monoamina ossidasi o da **acido acetico imidazolo** dalla diaminossidasi (l'acido acetico imidazolo non è un metabolita specifico dell'istamina).

Il test dell'istamina

È necessario un **prelievo di sangue venoso** dal braccio oppure la **raccolta di urine** delle 24 ore, devono essere raccolte tutte le urine di un giorno e conservate preferenzialmente in frigo. Il prelievo venoso o delle urine verrà poi analizzato in **laboratorio**.

Nel caso in cui si sospetti anafilassi, è importante **raccolgere il campione entro il più breve tempo possibile dalla comparsa dei sintomi**. Nel caso in cui il test venga effettuato per altre patologie (mastocitosi), potrebbe essere richiesta la sospensione dell'assunzione di antistaminici e altri farmaci. La misura dell'istamina è un indicatore utile dell'**attivazione mastocitaria**. Pertanto questo test può essere un **utile supporto alla diagnosi di una reazione anafilattica** o di un raro gruppo di patologie caratterizzate dalla proliferazione incontrollata dei mastociti. In genere la **diagnosi di reazione anafilattica** viene effettuata clinicamente, ma il **test dell'istamina**, insieme alla **misura della triptasi**, può essere un **utile ausilio diagnostico** in persone con **sintomi acuti**. Questo è particolarmente importante in persone con reazioni anafilattiche ricorrenti o con sintomi non del tutto chiari.

Il test dell'istamina non è un test richiesto frequentemente. La reazione anafilattica prevede in genere una diagnosi clinica e la mastocitosi è rara. Il test dell'istamina e della triptasi possono essere richiesti come sostegno diagnostico alla diagnosi di anafilassi in pazienti nei quali i sintomi siano ricorrenti e/o non ben definiti. I sintomi di anafilassi includono:

- Difficoltà respiratorie, dispnea
- Rossore
- Vampate di calore
- Prurito, spesso associato ad orticaria
- Sensibilità alla luce e vertigini
- Pressione sanguigna bassa
- Gonfiore della gola, del viso, della lingua e degli occhi

3.9.2 LA TRIPTASI



La **triptasi** è una serin-proteasi prodotta unicamente nei granuli del citoplasma dei mastociti, utilizzata come indicatore della loro attivazione e di infiammazione.

Viene rilasciata durante episodi allergici dai mastociti, insieme ad altre sostanze come **leucotrieni**, **prostaglandina** e **istamina**. Il suo dosaggio risulta più efficace di quello dell'istamina nel valutare la gravità della reazione immunitaria, in quanto la sua concentrazione plasmatica correla direttamente con la gravità delle manifestazioni cliniche. **L'aumento repentino dei livelli ematici è suggestivo di un episodio di anafilassi.**

Livelli di riferimento

La concentrazione totale della triptasi sierica aumenta dopo una grave anafilassi e le reazioni anafilattoidi. Tuttavia l'**aumento dei livelli di triptasi totale** non sempre **correla con un aumento dei livelli di istamina**. I livelli di triptasi tendono ad aumentare maggiormente nelle reazioni anafilattiche gravi piuttosto che in quelle lievi-moderate. Van der Linden ha evidenziato come nelle **punture di insetto l'aumento nei livelli sierici di triptasi correli con l'ipotensione**. Una **maggior specificità nella diagnosi di anafilassi** potrebbe derivare dalla misurazione non solo della **triptasi totale** (pro-beta e pro-alfa triptasi più beta triptasi matura) ma anche della **sola beta triptasi matura**.

Esistono numerose isoforme dell'enzima: finora sono state identificate le triptasi alfa, beta, gamma e delta.

- L'**alfa-triptasi**, o **triptasi basale**, in condizioni normali, si trova **nel sangue a basse concentrazioni**; il suo dosaggio è legato al numero dei mastociti e può essere utilizzato per l'individuazione della mastocitosi sistemica, che deve però essere confermata da un esame istologico. Nel caso della mastocitosi cutanea i livelli ematici possono rimanere stabili o variare, pertanto non risultano un buon marker di malattia.
- La **beta-triptasi** viene liberata in ambito di **shock anafilattico**. La misurazione del livello della triptasi nel corso di uno shock anafilattico deve essere **eseguito in 1-2 ore dall'accertamento della patologia** con **ripetizione dell'esame dopo qualche giorno** per confermare il rientro della reazione anafilattica.

Misurazione della triptasi

È necessario un **prelievo di sangue venoso** dal braccio. Il prelievo verrà poi analizzato in **laboratorio**. Non esiste una preparazione al test che possa assicurare la buona qualità del campione, ma è importante **determinare quanto tempo sia passato dall'inizio dei sintomi**. Rivolgersi al proprio medico curante per indicazioni riguardo la tempistica di esecuzione del test.

Test della triptasi

Il test della triptasi è un utile indicatore dell'**attivazione mastocitaria**. Le mastocellule sono grandi cellule presenti nella pelle, nella parete dell'intestino e delle vie aeree e nel midollo osseo che **rilasciano triptasi e altre sostanze** in corso di normali risposte immunitarie ma possono anche rilasciarle **durante una risposta allergica**.

Il test per la misura della triptasi può essere utilizzato per:

- **Confermare la diagnosi di anafilassi.** La diagnosi di anafilassi è di tipo clinico ma la misura della triptasi, insieme a quella dell'istamina, può essere un valido ausilio diagnostico per la conferma di anafilassi come causa di una sintomatologia acuta.

- **Come supporto alla diagnosi di mastocitosi o di disordini dell'attivazione mastocitaria.** La mastocitosi è un raro gruppo di patologie associate con un anomalo incremento del numero di mastociti, i quali possono accumularsi nella pelle (mastocitosi cutanea) o in vari organi (mastocitosi sistemica).

Oltre a questo test possono poi essere richiesti altri esami per la valutazione complessiva dello stato di salute di una persona e per escludere altre cause responsabili di sintomi simili. Questi esami includono:

- Ricerca di **IgE allergene-specifiche** per la determinazione della reazione allergica

- **Emocromo completo** per la valutazione di eritrociti e leucociti

- **Pannello metabolico** completo per la valutazione della funzionalità d'organo

- Determinazione dell'acido 5-idrossi-indolacetico (5-HIAA) nelle urine per escludere la presenza di tumori carcinoidi che possono determinare la presenza di sintomi analoghi, come vampate di calore, diarrea e/o dispnea

- **Misura della gastrina** per valutare l'eventuale aumento della secrezione di questo ormone responsabile di ulcere gastriche o intestinali

Il test dell'istamina non è un test richiesto frequentemente.

La reazione anafilattica prevede in genere una diagnosi clinica e la mastocitosi è rara.

Il test della triptasi può essere richiesto come **sostegno diagnostico alla diagnosi di anafilassi** in pazienti nei quali i sintomi siano ricorrenti e/o non ben definiti. I sintomi di anafilassi includono:

- Difficoltà respiratorie, dispnea

- Rossore

- Vampate di calore

- Prurito, spesso associato ad orticaria

- Nausea, vomito, diarrea, dolori addominali

- Pressione sanguigna bassa

- Gonfiore della gola, del viso, della lingua e degli occhi

- Sensibilità alla luce e vertigini

- Aritmie cardiache

- Stato confusionale o perdita di coscienza

Test della triptasi post-mortem

Talvolta il **test della triptasi può essere eseguito post-mortem per verificare se l'anafilassi possa essere la causa della morte** del soggetto in esame.



L'anafilassi in età pediatrica

4.1 L'ANAFILASSI IN ETÀ PEDIATRICA

L'anafilassi nei bambini e negli adolescenti è una condizione potenzialmente pericolosa per la vita. La sua presentazione clinica eterogenea e l'insorgenza improvvisa praticamente in qualsiasi contesto, senza alcun preavviso, hanno impedito una descrizione dettagliata basata sul contesto.

Negli ultimi decenni è stato osservato un ampio aumento della diffusione delle malattie allergiche nei bambini/adolescenti, ma vi è una notevole incertezza sul fatto che ciò rifletta variazioni reali nella frequenza della malattia o differenze nella percezione, nell'etichettatura e nelle abitudini diagnostiche.

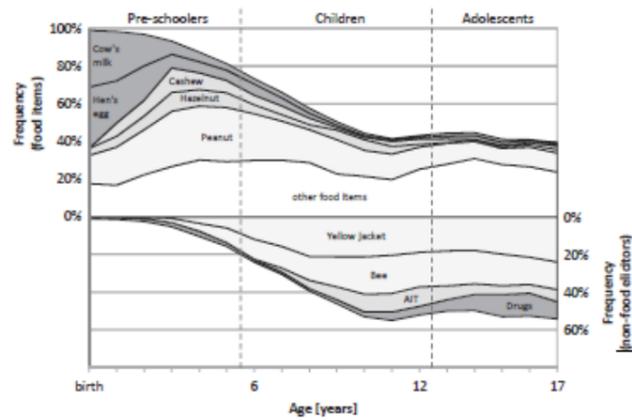
4.2 IL REGISTRO EUROPEO DELLE ANAFILASSI NEI BAMBINI E NEGLI ADOLESCENTI

In "Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry - Grabenhenrich et al. *JACI* 137.4 (2016)" sono stati registrati i dettagli dei casi di anafilassi di 1 dei 90 centri allergologici in 10 paesi europei, con l'obiettivo di sovracampionare le reazioni più gravi. I dati sono stati recuperati dalle cartelle cliniche utilizzando un modulo online multilingue.

I risultati di questa raccolta dati afferma che tra luglio 2007 e marzo 2015, l'anafilassi è stata identificata in **1970 pazienti di età inferiore ai 18 anni**, provenienti da 10 paesi (Germania, Francia, Svizzera, Irlanda, Grecia, Austria, Spagna, Bulgaria, Italia e Polonia).

L'età delle reazioni anafilattiche è stata suddivisa in 3 fasce: **bambini in età prescolare** (0-5 anni), **scolari** (6-12 anni) e **adolescenti** (13-17 anni).

861 (44%) erano **bambini in età prescolare** (<6 anni), **655** (33%) erano **bambini tra i 6 e 12 anni** di età e **454** (23%) erano **adolescenti** (13-17 anni) **con anafilassi**. Del campione totale (1970 pazienti) **692 erano donne** (35%), con una percentuale femminile più alta negli adolescenti (43%). Tutte le età (a intervalli di 1 anno) erano rappresentate in modo simile, ad eccezione dei neonati (<1 anno).



Nella loro **storia medica recente** sono state segnalate le seguenti **allergie respiratorie** principalmente per i **bambini tra i 6 e 12 anni** di età e per gli **adolescenti: asma** (30% e 22%, rispettivamente) e **rinite allergica** (29% e 27%, rispettivamente). La **dermatite atopica** era predominante nei **bambini in età prescolare** (41%). Altre **condizioni allergiche non dipendevano dall'età: orticaria** (1,1%), **ipersensibilità alimentare** non correlata all'allergene incriminato (0,5%) e **mastocitosi** (0,2%).

I **fattori a breve termine (cofattori)** che potenzialmente influenzano la predisposizione agli allergeni erano l'**esercizio fisico** (21%) e **farmaci diversi da quelli sospettati** come l'effettivo allergene (5%), entrambi non specificati in dettaglio nel registro.

La maggior parte delle reazioni si è verificata in **abitazioni private** (46%) e in **luoghi pubblici** (19%), di cui il 9% in ambienti scolastici o lavorativi. Un terzo dei pazienti aveva già sperimentato anafilassi in precedenza.

Gli **alimenti** sono stati il **fattore scatenante più frequente** (66%), seguito dal **veleno di insetti** (19%). Il **latte vaccino** e l'**uovo di gallina** erano gli allergeni predominanti nei **primi 2 anni**, **nocciole e anacardi** nei **bambini in età prescolare** e **arachidi a tutte le età**.

TABLE I. Baseline data, reaction circumstances, and previous reactions by age group

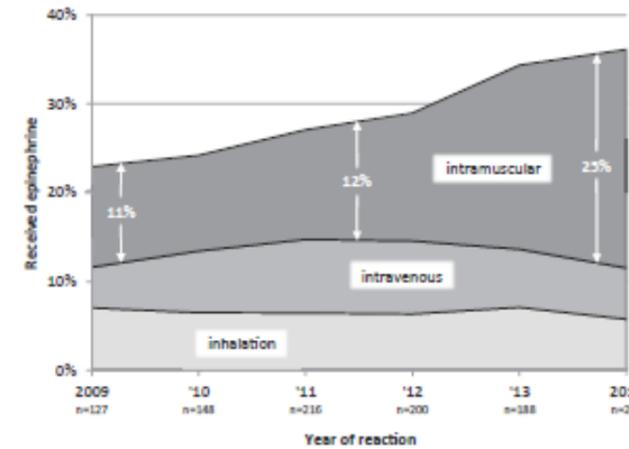
	Preschoolers, <6 y		Children, 6-12 y		Adolescents, 13-17 y		All	
	No.	Percent	No.	Percent	No.	Percent	No.	Percent
Total	861		655		454		1970	
Girls	291	33.8	204	31.1	197	43.4	692	35.1
Comorbidities (recent medical history)								
Allergic rhinitis	109	13.0	181	28.5	117	26.6	407	21.2
Asthma	150	17.8	190	29.9	98	22.3	438	22.9
Atopic dermatitis	348	41.4	110	17.3	45	10.2	503	26.3
Urticaria	10	1.2	7	1.1	4	0.9	21	1.1
Mastocytosis	1	0.1	1	0.2	1	0.2	3	0.2
Food hypersensitivity*	1	0.2	4	0.9	2	0.7	7	0.5
Cofactors (preceding the reaction)†								
Physical exercise	130	16.4	147	25.2	104	25.4	381	21.3
Psychological stress	14	1.6	16	2.4	17	3.7	47	2.4
Medication	27	3.2	37	5.6	40	9.0	104	5.3
Location (selected)								
At home (own or external)	526	61.1	252	38.5	129	28.4	907	46.0
Restaurant	30	3.5	28	4.3	34	7.5	92	4.7
Garden, park, countryside	37	4.3	149	22.7	77	17.0	263	13.4
Urban public place	27	3.1	31	4.7	48	10.6	106	5.4
School, work	82	9.5	59	9.0	45	9.9	186	9.4
Hospital, medical practice	71	8.2	66	10.1	38	8.4	175	8.9
Previous reaction(s), of these...	260	31.6	201	33.6	143	33.4	604	32.6
...milder and/or similar reaction(s)		10%		11%		10%		10%
...only similar reaction(s)		62%		47%		45%		53%
...more severe reaction(s)		28%		41%		45%		36%
...more than 1 previous reaction		36%		44%		54%		42%
...elicitor was diagnosed earlier		72%		75%		63%		71%

Cofactors reported only infrequently are not shown: menstruation (n = 10) and alcohol (n = 8).

*In addition to the food or foods incriminated to cause the anaphylaxis reported.

†As judged by the allergist counseling the family/child and not specified in detail by questionnaire items.

C'è stato un continuo passaggio dall'**anafilassi indotta da cibo a veleno di insetti e farmaci** fino all'età di 10 anni, e da allora in poi ci sono stati pochi cambiamenti. Vomito e tosse erano sintomi prevalenti nella prima decade di vita e sintomi soggettivi (nausea, senso di costrizione alla gola e vertigini) erano prevalenti più tardi nella vita. Solo il 30% dei casi è stato trattato, di cui il **10% è stato trattato con un autoiniettore di epinefrina**. La frazione di adrenalina intramuscolare nel trattamento di emergenza professionale è aumentata dal 12% nel 2011 al 25% nel 2014. Ventisei pazienti (1,3%) sono stati ammessi all'unità di terapia intensiva o hanno avuto reazioni di grado IV / fatali.



4.3 ADOLESCENTI E GIOVANI ADULTI: LE CLASSI PIÙ VULNERABILI SECONDO L'ISTAT

La situazione sanitaria in Italia, nel 2004-2005, evidenziava che le malattie allergiche sono tra le patologie croniche più diffuse (10,7%): per la fascia di età 0-14 anni, la malattia allergica esclusa l'asma (9,6%) rappresenta la forma cronica più frequente, seguita dall'asma bronchiale (2,9%) (www.salute.gov.it).

Secondo i dati pubblicati dall'ISTAT nel 2016 infatti la percentuale più elevata di soggetti con malattia allergica e potenzialmente più a rischio di reazione allergica/anafilattica è nelle classi di età 0-14 e 15-24 anni, come possiamo vedere nella tabella sottostante.

Fascia di età	Totale	Maschi	Femmine
0-14	6,8	7,4	6,1
15-17	11,7	12,5	10,8
18-19	13,4	12,8	14,1
20-24	14,5	14,1	15,0
25-34	12,2	11,7	12,7
35-44	11,9	10,8	13,1
45-54	12,3	10,4	14,1
55-59	12,5	11,1	13,8
60-64	9,7	8,3	11,0
65-74	9,4	7,4	11,3
≥ 75	8,6	6,6	9,9
Tutta popolazione	10,7	9,7	11,6

4.4 I SOGGETTI AD ALTO RISCHIO

In generale, oltre all'età ci sono altri fattori di rischio, per esempio per quanto riguarda il sesso, le donne hanno la probabilità dell'1,4% di avere un episodio anafilattico rispetto all'1% del sesso maschile. Inoltre il rischio aumenta esponenzialmente per i soggetti indicati sottostante.



RISCHIO DA 3 A 8 VOLTE MAGGIORE

Soggetti con **precedenti casi di shock anafilattico**



RISCHIO 6 VOLTE MAGGIORE

Soggetti con **malattie respiratorie** come **asma e rinite**



RISCHIO 2 VOLTE MAGGIORE

Soggetti **atopici** (ovvero con la predisposizione ereditaria alle malattie allergiche)



RISCHIO 2 VOLTE MAGGIORE

Soggetti **allergici**



RISCHIO MAGGIORE

Soggetti che stanno **svolgendo terapie endovenose**

L'Accademia Europea di Allergia e Immunologia Clinica (EAACI) ha lanciato nel 2012 una campagna contro le Allergie Alimentari, nella quale vengono evidenziati alcuni dati allarmanti come il fatto che più di **17 milioni di persone** in Europa soffrono di un'allergia alimentare. Di questi, **3.5 milioni hanno meno di 25 anni**. Sono **aumentate di sette volte nell'ultima decade le reazioni allergiche letali** nei bambini, come l'anafilassi e di conseguenza anche i ricoveri ospedalieri di bambini con gravi reazioni allergiche.

4.5 FATTI DI CRONACA

L'anafilassi in quanto tale non è considerata comune. A causa della scarsità di informazione, **la sua rilevanza può essere sottovalutata**.

Di seguito troviamo solo alcuni fatti di cronaca degli ultimi anni, a riguardo.

ANCONA - 12 marzo 2019

Nicolò Daversa, morto in **casa a 27 anni per shock anafilattico dovuto ad un farmaco**. Da giorni malato di influenza stagionale, aveva intrapreso una **cura antibiotica** endovenosa che gli ha subito provocato uno shock anafilattico con esito fatale.

TREVISO - 12 agosto 2019

Una ragazzina di **12 anni**, è morta dopo aver cenato in una **pizzeria**, a causa di uno **shock anafilattico** causato dall'**allergia alle proteine del latte**, della quale soffriva.

COSENZA - 5 novembre 2018

Morta una ragazza di **16 anni** a causa di una **reazione anafilattica dopo aver mangiato una caramella** nella sua abitazione.

ROMA - 15 gennaio 2019

Rubata alla vita la **16enne**, Federica Stiffi, morta a causa di una **grave crisi respiratoria provocata da uno shock anafilattico**. Nel suo drink c'era del **latte**.

PONTENDERA - 16 luglio 2018

Chiara Ribechini, **24 anni**, è morta domenica sera dopo una cena in un **ristorante**, in seguito a uno **shock anafilattico dovuto a una forte reazione allergica**. La ragazza aveva con sé l'adrenalina auto-iniettabile, ma il dispositivo medico non ha funzionato correttamente a causa di un **erroneo utilizzo**.

MELEGNANO - 18 ottobre 2018

Morta in ospedale, dopo due giorni di coma, una ragazza di **16 anni** in seguito a un **forte attacco di asma provocato da uno shock anafilattico**, probabilmente indotto da un'**allergia olfattiva**, che aveva avuto nella **scuola** che frequentava.

MILANO - 8 ottobre 2019

Sono finiti all'ospedale, sette studenti tra i **14 e i 17 anni**, dopo **essere stati punti da uno sciame di vespe** all'interno dell'**Istituto tecnico industriale Lagrange** di via Litta Modignani, a Milano.

NIZZA - 25 settembre 2018

Una ragazza di **15 anni** è deceduta sul **volo aereo** che la portava dall'Inghilterra in Francia. **Allergica al sesamo ha mangiato un panino che non riportava correttamente sulla confezione la dicitura dell'allergene fatale**.

4.6 IL CASO DI DAVID CARELLI

Il **17 settembre 2013**, **David Carelli**, un ragazzo di 19 anni che frequentava il mio stesso liceo, è venuto a mancare in seguito ad un arresto cardiorespiratorio dovuto ad uno **shock anafilattico causato dall'ingestione di una aspirina**. Il suo cuore ha smesso di battere per sei interminabili minuti, all'arrivo del 118 David era già in arresto cardiaco, viene rianimato ma la mancata ossigenazione del cervello a causa dell'arresto cardiaco ha provocato gravi lesioni al cervello. I soccorsi lo portano all'ospedale di Macerata dove viene attaccato ai macchinari, ma purtroppo ad una settimana dall'evento, David raggiunge la morte celebrale. Evento che ha scosso me come tutti gli studenti del nostro liceo.



19/02/1994 – 17/09/2013

“Le due date vicine ci raccontano che David non è più fra di noi, vittima a 19 anni di un arresto cardiorespiratorio per shock anafilattico causato da una banale allergia ad un analgesico. C’è stato un rapido susseguirsi di avvenimenti e nessuna mano provvidenziale accanto, a massaggiare il suo cuore perché continuasse a funzionare e quei famosi 4 minuti non passassero inutilmente. Ma se è vero che spaventose valanghe nascono da sassolini in movimento, quello che è successo a David è stato per tutti quelli che lo hanno conosciuto, un pezzo di montagna staccato di netto. David era per tutti una persona generosa, buona, solare, positiva, amava la musica sopra ogni cosa e sognava di farla diventare lo studio e la professione del futuro.”

Da questa tragedia è nata, per iniziativa della sua famiglia, l’**associazione Onlus David Carelli**, la quale opera in tutta Italia, diffondendo nelle scuole la cultura del primo soccorso e l’uso del defibrillatore nella rianimazione cardiaca. Ogni minuto è prezioso quando la vita di qualcuno è in pericolo! Intervenire nei primi 4 minuti dell’arresto cardiorespiratorio può salvare una vita umana. Imparare a farlo **a scuola potrebbe salvare in Italia ogni anno 15.000 persone.**

4.7 I LUOGHI PIU’ A RISCHIO

Sono da considerare luoghi più a rischio anafilassi, quei luoghi che in base a **determinate condizioni** e in base alla **mancanza di adeguate misure di intervento** sono più pericolosi di altri per i soggetti a rischio. Tra questi troviamo sicuramente la propria abitazione ma una particolare attenzione va soprattutto ai luoghi e spazi pubblici, siano essi strutture al chiuso o spazi pubblici all’aperto. Questo perchè, al contrario di quanto si possa fare nella propria abitazione, è in determinati luoghi che l’unica tecnica di prevenzione attualmente conosciuta nella medicina attuale per evitare una reazione allergica/anafilattica (ovvero cercare di evitare il contatto/l’ingestione/l’inalazione di qualsiasi allergene probabilmente presente in tali luoghi, di cui si è allergici o di cui si sospetta di essere allergici) non è sempre facile da applicare e risulta a volte impossibile da controllare.

Un esempio lampante sono le reazioni anafilattiche causate dagli aereoallergeni, ovvero piccole quantità di allergeni disperse nell’aria, invisibili all’occhio umano, e che sono presenti in determinati luoghi/condizioni/periodi dell’anno in differenti quantità. Uno degli aereoallergeni attualmente conosciuti che causa più allergie è il polline. I pollini possono essere di diverse tipologie ma tutti possono causare reazioni allergiche e/o anafilattiche a nostra insaputa, questo perchè vengono inalati inconsapevolmente.

Ma quindi qual è la soluzione? Abbastanza surreale dire ad un soggetto allergico di evitare in determinati periodi dell’anno, tutti i luoghi pubblici perchè non si sa mai, in quanto ciò andrebbe ad intaccare ulteriormente anche la psiche del soggetto allergico e l’impatto negativo che l’allergia ha sulla sua vita.

Come ben sappiamo però, **non sempre è possibile prevenire**, e quando la prevenzione viene a mancare perchè impossibilitata, è però **fondamentale che ci si tenga pronti ad intervenire** in modo rapido e corretto in una situazione di emergenza come potrebbe essere una reazione anafilattica dovuta all’inalazione di un’aereoallergene noto o non noto che non si è riusciti ad evitare. Il pronto intervento nel caso di una reazione anafilattica necessita però delle procedure e delle strumentazioni che **attualmente non troviamo in nessun luogo pubblico** che non sia l’Ospedale o il Pronto Soccorso.

L’anafilassi è una reazione di tipo esplosivo, che può manifestarsi a varie entità in **pochissimo tempo, senza nessun preavviso, in qualsiasi luogo** e in **maniera inconsapevole.**

L’intervento su una reazione anafilattica deve essere tempestivo perchè un ritardo nella somministrazione di adrenalina, potrebbe **risultare fatale e rendere perciò inutile la corsa all’Ospedale o Pronto Soccorso, ovvero quei luoghi pubblici che paradossalmente sono gli unici che troviamo preparati a intervenire** in queste situazioni. E’ necessario un primo e tempestivo intervento in loco.

Tra i luoghi pubblici, sono certamente più rischiosi:



RISTORANTI/BAR/PIZZERIE/PASTICCERIE e tutti quei luoghi dove ci si ritrova per consumare un pasto (di qualsiasi genere esso sia) di cui si può essere allergici o in cui si possono trovare tracce di un altro allergene di cui siamo allergici.



MEZZI DI TRASPORTO PUBBLICI di qualsiasi tipologia che sono spesso poco curati nell’igiene a causa dell’affluenza di molte persone.



PARCHI PUBBLICI/SPAZI PUBBLICI ALL’APERTO dove è possibile trovare allergeni come pollini di graminacee, ulivi ecc e la presenza di imenotteri come vespe, api, calabroni il quale allergene è il loro veleno in caso di puntura.



SCUOLE/UNIVERSITA’ e UFFICI/LUOGHI DI LAVORO

nei quali è possibile trovare tutte le condizioni attualmente a noi sconosciute che possono causare una reazione anafilattica e in particolar modo tutti gli allergeni esistenti conosciuti come potenzialmente pericolosi in particolar modo gli allergeni alimentari nei distributori automatici o nelle mense e allergeni quali polvere ecc negli uffici e classi.





L'anafilassi a scuola

5.1 L'ANAFILASSI NELLE SCUOLE

Le reazioni anafilattiche possono verificarsi in **qualsiasi momento** e in **qualsunque luogo**, e **in assenza di trattamento immediato possono essere fatali**. Essendo la categoria degli **adolescenti** la più colpita da questi eventi, i luoghi più a rischio sono quelli dove questa categoria di persone passa la maggior parte del tempo, come le scuole, e molto spesso le problematiche maggiori sono nel pronto intervento, causato da:

- 1) Mancanza degli ausili di emergenza o presenza di ausili non funzionanti**
- 2) Mancanza di docenti/personale formato per il loro utilizzo** in situazioni di emergenza.

L'Accademia Europea di Allergia e Immunologia Clinica (EAACI) ha lanciato nel 2012 una campagna contro le Allergie Alimentari, che ha evidenziato dati allarmanti anche sulle scuole, infatti afferma che:

"Un terzo degli shock allergici nei bambini/adolescenti si manifestano per la prima volta a scuola con insegnanti largamente impreparati"

5.1.1 I FATTORI DI RISCHIO NELLE SCUOLE

Nel caso delle reazioni anafilattiche, la scuola è considerata un luogo a rischio perchè:



Il bambino/adolescente trascorre molte ore a scuola.



Nell'ambiente scolastico sono presenti moltissimi allergeni (es. alimenti, insetti, polvere, palloncini ecc).



La percentuale dei casi di anafilassi idiopatica a scuola è alta.



La ginnastica può scatenare una reazione anafilattica.



Il problema dell'etichettatura dei prodotti confezionati e venduti sulle macchinette/supermercati ecc. è un problema ancora molto sentito dalle persone affette da allergie alimentari.

5.1.2 L'IMPREPARAZIONE DELLE SCUOLE

Se prevenire tale fenomeno è difficile a causa della presenza massiccia e incontrollata degli allergeni e del loro contatto/ingestione/inspirazione spesso inevitabile, è pur vero però che il pronto intervento immediato e corretto è l'unica arma contro gli episodi di anafilassi e l'unica modalità con la quale è possibile salvare la vita del soggetto colpito.

Nonostante ciò, le scuole risultano ancora impreparate a causa di tre principali motivi:



1. Non esistono procedure standardizzate. Gli ausili di primo soccorso non sono presenti. I docenti/personale scolastico non sono formati, non sanno valutare i sintomi tempestivamente e in caso di emergenza si crea il **panico**, si **aspetta l'arrivo dei soccorsi**, procedura inaccettabile in questi casi in cui minuti o addirittura secondi potrebbero essere fatali.



2. L'alunno adolescente spesso non informa la scuola per il timore di non essere supportato e perché considera l'allergia una «malattia» quindi un tabù, ed è certo di proteggersi da solo.



3. L'assenza di procedure standardizzate scoraggia la famiglia che gestisce autonomamente la situazione come meglio crede.

5.2 LE LINEE GUIDA SECONDO LA FOOD ALLERGY ITALIA

Per il bene degli studenti allergici, genitori e scuola devono lavorare insieme per riuscire a sviluppare un rapporto di reciproca fiducia che permetta ai bambini/ragazzi con allergie di ricevere le cure e le attenzioni necessarie in un ambiente sicuro. I bambini/ragazzi allergici non devono essere discriminati, ma aiutati ad inserirsi nella comunità sensibilizzando compagni ed operatori scolastici ad adottare le norme igieniche e di prevenzione indispensabili per una loro sicura e serena convivenza nell'ambiente scolastico.

Il bambino/ragazzo allergico è sicuramente tutelato dalla legge sulla protezione dei dati personali per quanto riguarda il suo stato di salute. Tuttavia dovrebbe anche essere adeguatamente considerato il beneficio derivante da una linea di condotta e di gestione aperta e trasparente.

Privacy e la **necessità di un intervento tempestivo** devono essere ben bilanciate.

La scuola e il circolo didattico di competenza dovrebbero accordarsi con i genitori ed il medico curante del bambino/ragazzo sugli aspetti più importanti del problema:

- 1) **procedure di emergenza;**
- 2) **somministrazione di farmaci** e training del personale scolastico;
- 3) **autorizzazione alla somministrazione di farmaci in ambiente scolastico;**
- 4) pranzo e merenda (come manipolare e servire il cibo);
- 5) norme preventive da adottare;

1. Procedure di emergenza

I genitori di bambini/ragazzi allergici devono consegnare alla scuola un certificato medico rilasciato dall'allergologo o dal medico curante che indichi dettagliatamente il tipo di allergia di cui è affetto il proprio figlio, come si manifestano i sintomi di una reazione di anafilassi, il nome commerciale dell'eventuale farmaco salvavita da somministrare in orario scolastico, il dosaggio e le sue modalità di somministrazione. Contestualmente i genitori devono consegnare un piano di intervento scritto che indichi in modo dettagliato i sintomi ed i farmaci da utilizzare in caso di reazione specificando dettagliatamente i nomi commerciali, la forma farmaceutica, il dosaggio e le modalità di somministrazione e conservazione. **I genitori devono anche dotare la scuola degli eventuali farmaci da somministrare al bambino/ragazzo in caso di accidentale esposizione all'allergene.**

I genitori, inoltre, devono fornire un **documento in cui autorizzano il personale docente e non docente alla somministrazione dei farmaci necessari nelle modalità previste dal medico curante**, con particolare riferimento all'**adrenalina autoiniezzabile in caso di reazione anafilattica**. La scuola insieme ai genitori dell'alunno allergico concorderà il numero di kit salvavita che verranno messi a disposizione del personale scolastico ed il luogo dove conservarli (per esempio: cartella dell'alunno, infermeria scolastica, armadio di classe).

Tuttavia, **nel caso si verificasse una emergenza anafilassi a scuola, occorre somministrare tempestivamente l'adrenalina autoiniezzabile e chiamare subito il numero di emergenza sanitaria 118.**

In seguito si riportano alcuni consigli per rendere efficace la telefonata:

- chiamare il 118;
- dare il nominativo di chi chiama, il luogo dell'evento (nome e indirizzo della scuola) e il recapito telefonico di chi chiama;
- informare il personale paramedico che un bambino/ragazzo sta avendo uno shock anafilattico, descrivendo i sintomi che presenta e le condizioni in cui si trova;
- non chiudere mai la telefonata;
- non lasciare solo il bambino/ragazzo;
- evitare il panico. Cercare di tranquillizzare il bambino/ragazzo colpito in attesa dei soccorsi;
- non dare nulla da bere;

- lasciare il bambino/ragazzo dove si trova, evitando di mantenerlo in posizione eretta;
- se il bambino/ragazzo è cosciente metterlo in posizione antishock, sollevando le gambe in modo da favorire l'afflusso di sangue alla testa e al cuore. Se presenta difficoltà respiratoria (asma) tenere il busto un po' sollevato da terra;
- se il bambino/ragazzo è incosciente metterlo nella posizione laterale di sicurezza secondo le norme di primo soccorso.

2. Somministrazione di farmaci e training del personale scolastico

Non esiste ancora una legislazione specifica sull'argomento, ma le Raccomandazioni Ministeriali del 2005, emanate congiuntamente dal Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca e del Ministero della Salute, **predispongono la cornice nell'ambito della quale la somministrazione dei farmaci necessari per contrastare una reazione anafilattica può essere effettuata a scuola.**

L'esperienza internazionale, soprattutto quella anglosassone, dimostra che purtroppo l'istituzione di una infermeria all'interno della scuola non è sufficiente in caso di anafilassi, perché essa è una situazione eccezionale e, come tale, può avvenire in qualunque luogo, anche lontano dall'infermeria (p.e. mensa, uscita didattica, palestra).

La scuola ha il preciso **compito e dovere di salvaguardare la salute psicofisica e la sicurezza degli studenti.** Ciò, però, non implica l'obbligo di somministrare medicinali di tutti i tipi.

Tuttavia la scuola può assumersi la **responsabilità di somministrare terapie d'emergenza** facendosi rilasciare dai genitori una autorizzazione a procedere.

Per legge **la scuola ha il dovere di chiamare il 118 in caso di emergenza.**

Poiché non esiste ancora una cura per l'allergia alimentare, è indispensabile elaborare una strategia educativa rivolta non solo al paziente ed alla sua famiglia ma anche a tutti i soggetti che quotidianamente sono coinvolti nella gestione della patologia (come il personale scolastico), perché possano adottare le dovute precauzioni e **siano in grado di riconoscere e valutare correttamente le situazioni di rischio.**

L'ingresso del bambino/ragazzo allergico nella comunità scolastica è un momento che **crea ansia** non solo nei genitori ma anche negli operatori scolastici: **nella famiglia perché essa affida temporaneamente la custodia del proprio figlio e nella scuola perché si sente impreparata ad affrontare il problema.** Scuola e genitori dovrebbero, pertanto, collaborare nell'interesse del bambino/ragazzo.

I bambini/ragazzi che soffrono di allergie alimentari gravi, a rischio di anafilassi, possono trovarsi in situazioni che comportano una certa gravità e che **richiedono un intervento farmacologico urgente ed improcrastinabile da parte di chi si trova presente al momento della "crisi" prima dell'arrivo dell'ambulanza.**

Tuttavia, la realtà dimostra che **il personale scolastico, spesso, non è disponibile a somministrare i farmaci necessari**, soprattutto per il **timore di eventuali responsabilità che possono derivare dal loro operato.**

La **Food Allergy Italia**, nel 2003, ha richiesto un parere al prof. Paolo Benciolini del Servizio di Medicina Legale dell'Azienda Ospedaliera di Padova, Università di Padova, che, su questo argomento, si è espresso dicendo: "Tali timori sono assolutamente ingiustificati e ciò per ragioni di ordine giuridico che tengono conto sia delle circostanze nell'ambito delle quali la somministrazione viene effettuata, sia delle caratteristiche dei farmaci la cui utilizzazione può essere richiesta nel caso della patologia allergica".

Va chiarito che **i farmaci da somministrare in caso di reazione anafilattica sono di facile utilizzo e, generalmente, privi di particolari controindicazioni; inoltre, non è richiesta nessuna qualifica o competenza particolare da parte di chi li somministra.** Quindi, occorre assicurare l'operatore scolastico il quale, in una situazione di emergenza, **agisca prestando soccorso in conformità alle istruzioni riportate nel certificato del medico curante.**

Da tutto ciò ne consegue che la **formazione del personale scolastico è molto importante e deve essere effettuata attraverso specifici corsi di formazione**, gestiti da un team multidisciplinare, che preparino ad affrontare le problematiche correlate alla gestione dell'allergia alimentare e della anafilassi a scuola.

Pertanto **la scuola, come chiunque altro in una situazione di emergenza, deve intervenire tempestivamente per arrestare una reazione che può evolvere nel giro di pochi minuti verso una reazione grave**, prestando le cure di pronto soccorso secondo le modalità indicate nel certificato del medico curante e per le quali è stata precedentemente autorizzata dai genitori o chi esercita la potestà genitoriale.

3. Autorizzazione alla somministrazione di farmaci in ambiente scolastico

I genitori o chi esercita la potestà genitoriale devono consegnare alla scuola un'autorizzazione scritta alla somministrazione dei farmaci necessari in caso di reazione anafilattica, con particolare riferimento all'adrenalina autoiniezzabile. Tale autorizzazione, deve essere accompagnata da idonea certificazione medica attestante lo stato di malattia dell'alunno e dalla prescrizione specifica dei farmaci da assumere, nonché precise ed idonee indicazioni circa la conservazione, le modalità ed i tempi di somministrazione, la posologia.

4. Pranzo e merenda

Poiché **non esiste ancora una cura per le allergie alimentari**, la chiave è innanzitutto la **prevenzione.**

Pertanto, per favorire l'inclusione di questi pazienti, è necessario creare un ambiente scolastico sicuro e privo degli allergeni che possano provocare una reazione allo studente allergico.

COME MANIPOLARE IL CIBO:

La manipolazione del cibo di un bambino allergico richiede particolari attenzioni e la necessità di adottare particolari e scrupolose misure di precauzione.

E' sempre indispensabile:

- informare la scuola, tutto lo staff della cucina o l'eventuale società di catering che fornisce i pasti, della presenza di un bambino allergico che necessita di una dieta personalizzata ma soprattutto di un pasto sicuro;
- spiegare sempre quali siano le norme igienico-sanitarie e le precauzioni procedurali da adottare durante l'allestimento di un pasto per un bambino allergico e precisamente:
- fare attenzione alle contaminazioni involontarie durante la preparazione del pasto;
- fare attenzione alle salse, condimenti, ecc... perché possono contenere ingredienti come latte, uovo, grano anche in modo nascosto (per esempio aromi naturali, aroma caramello, lattoglobulina sono voci che indicano la presenza di derivati del latte);
- è sempre preferibile dare la priorità temporale alla preparazione di un pasto per allergici, soprattutto nel caso in cui non sia possibile allestire una parte della cucina alla preparazione di pasti speciali e sicuri;
- lavare sempre accuratamente le mani e le superfici di lavoro; usare stoviglie ed utensili puliti o, meglio ancora, usarne un set esclusivamente dedicato alla preparazione dei pasti speciali (ad esempio: se si usano cucchiari e taglieri in legno, alcuni dovrebbero essere adoperati solo per la preparazione di pasti speciali per evitare contaminazioni involontarie; se si cucina la pasta, usare un tegame pulito con acqua non usata per altre cotture e mai mescolare la pasta con lo stesso cucchiaino usato per altre pietanze; lavare lo scolapasta oppure usarne uno apposito per i pasti per allergici);
- cucinare i cibi separatamente (specialmente nei casi, per esempio il forno, nei quali potrebbero nascere involontarie contaminazioni incrociate);
- prima di usare cibi preconfezionati leggere attentamente le etichette perché potrebbero essere incomplete, elencare cibi in modo poco comprensibile o addirittura potrebbero legittimamente non dichiarare alcuni ingredienti (se presenti in misura inferiore a quella necessaria per la citazione in etichetta, ai sensi delle vigenti norme).

- per le frittiture non utilizzare olio già usato per altri cibi infarinati od impanati; evitare anche l'olio di semi vari e quello di arachide; preferire sempre l'olio extravergine d'oliva oppure olio di mais o di girasole;
- analizzare la ricetta, escludere e sostituire gli ingredienti non concessi nella dieta del bambino allergico con altri sicuri;
- sigillare e separare i pasti speciali sino al momento del consumo (anche in frigorifero e durante il trasporto in mensa).

COME SERVIRE IL PASTO:

Il pasto è sicuramente uno dei momenti di relax e di socializzazione per i bambini/ragazzi. Bisogna riuscire a renderlo un'esperienza piacevole anche per chi è allergico. Per questo motivo si devono mettere in atto le necessarie precauzioni che facilitino la permanenza del bambino allergico nella mensa, tra le quali:

- evitare di far transitare il bambino/ragazzo allergico davanti al banco dove si distribuisce il cibo rischioso
- servire per primo il pasto speciale usando guanti puliti; il pasto dovrà essere racchiuso in contenitori sigillati e separato dagli altri pasti;
- fornire posate, tovagliolo, bicchiere, pane ed acqua in confezioni sigillate;
- fare sedere il bambino/ragazzo in un posto ben arieggiato e ad una distanza di sicurezza, pur non eccessivamente discriminante, dai compagni
- fare lavare sempre le mani e la bocca a tutti i bambini/ragazzi dopo la fine di ogni pasto con acqua ed il sapone concesso (alcuni tipi possono contenere allergeni)

COME SERVIRE LA MERENDA:

- sarebbe preferibile consumarla in un posto diverso dall'aula, ma se questo non fosse possibile, è bene evitare che i bambini/ragazzi si muovano nella classe durante la merenda. E' consigliabile, invece, farla consumare al proprio posto ed usare una salvietta di carta sul banco per contenere il più possibile le briciole;
- chiedere agli altri alunni di portare merende semplici, preferentemente prive degli allergeni che possono scatenare una reazione e poco untuose
- pulire o spazzare nel miglior modo possibile il pavimento dell'aula;
- fare lavare sempre le mani e la bocca a tutti i bambini/ragazzi dopo la merenda con acqua ed il sapone concesso, perché alcuni tipi possono contenere allergeni
- far sempre pulire eventuali tracce di sporco dai banchi (potrebbero contenere allergeni in grado di scatenare una reazione) usando preferibilmente le salviette umidificate concesse all'allergico

5. Norme preventive da adottare

Per rendere **sicuro, cioè privo di allergeni**, l'ambiente scolastico che un bambino od un ragazzo allergico frequenta è necessario concordare con la scuola le opportune norme igieniche da adottare.

E' bene considerare come forma di prevenzione far sedere lo studente allergico ad una distanza di sicurezza rispetto al compagno che mangia una merenda con allergeni, ma mai far mangiare da solo lo studente allergico od in un altro locale, in modo tale da promuovere l'inclusione del bambino /ragazzo allergico anche nei momenti conviviali di classe. Gli accorgimenti saranno chiaramente diversi a seconda dell'età dello scolaro e tali da rendere possibile una serena convivenza degli allergici con i compagni.

Alle **scuole per l'infanzia** si può suggerire di:

- fare lavare sempre le mani e la bocca a tutti i bambini dopo la fine di ogni pasto con acqua ed il sapone concesso (alcuni tipi possono contenere allergeni)
- fare consumare i pasti ed il cibo in genere solo ed esclusivamente in ambienti preposti (sala mensa) e mantenuti puliti da personale addetto;
- evitare il consumo di caramelle, dolciumi, merendine, yogurt, succhi di frutta, ecc... negli ambienti scolastici non preposti come corridoi, aule e sala ricreazione, per evitare anche i più piccoli contatti con l'alimento scongiurando, così, il rischio di gravi ed imprevedibili reazioni di anafilassi;

- tenere i bavagli e gli asciugamani del bambino allergico ben separati da quelli degli altri;
- evitare di far toccare al bambino allergico materiale didattico come colori, plastiline, ecc... senza aver interpellato i genitori;
- consentire al bambino allergico di portare a scuola il suo sapone personale ed alcuni tipi di alimenti a lui concessi come caramelle, merendine, crackers da consumare in qualche occasione particolare (per esempio festine, compleanni, ecc...).

Alle **scuole elementari e medie**, dove la consapevolezza degli scolari è maggiore, si può suggerire di:

- sensibilizzare e responsabilizzare i compagni verso le norme preventive di pulizia personale (lavare mani e bocca con acqua e sapone) indispensabili dopo aver consumato pasti o merende
- predisporre un locale in cui consumare le merende durante la ricreazione per evitare che questo accada lungo i corridoi od in classe. Se questo non fosse possibile, fare consumare le merende seduti al banco usando una salvietta di carta per contenere le briciole: in questo modo sarà possibile evitare inutili contatti con l'allergene;
- far sempre pulire eventuali tracce di sporco dai banchi (potrebbero contenere allergeni in grado di scatenare una reazione) usando preferibilmente le salviette umidificate concesse all'allergico;
- evitare il consumo di caramelle, dolciumi, merendine, yogurt, succhi di frutta, ecc... negli ambienti scolastici non preposti come corridoi, aule e sala ricreazione, per evitare anche i più piccoli contatti con l'alimento scongiurando, così, il rischio di gravi ed imprevedibili reazioni di anafilassi;
- consultare i genitori prima di fare usare materiale didattico di ogni tipo
- consentire al bambino/ragazzo allergico di portare a scuola qualche alimento di scorta da consumare in occasioni particolari.

5.3 LA CAMPAGNA LANCIATA DA EAACI (ACCADEMIA EUROPEA DI ALLERGOLOGIA E IMMUNOLOGIA CLINICA)

L'allergia, in particolare quella **alimentare** è una delle cause più comuni dei disordini allergici ed è stata riconosciuta come **uno dei maggiori problemi pediatrici dei paesi occidentali**. Ciò è dovuto alla **potenziale gravità delle reazioni, inclusa l'anafilassi**, e ad un **drammatico aumento della sua diffusione registratosi negli ultimi decenni**. È stato segnalato che la diffusione delle allergie alimentari in Europa va dal 6% e l'8% per i bambini con meno di 3 anni. Più di 17 milioni di persone in Europa soffrono di allergie alimentari. Una ricerca disponibile indica che il numero di ricoveri di bambini dovuti a gravi reazioni allergiche è aumentato di 7 volte negli ultimi 10 anni. Pertanto, c'è bisogno di una maggiore **sensibilizzazione in materia di allergia alimentare e anafilassi**, e la campagna per le Allergie Alimentari e l'Anafilassi dell'Accademia Europea di Allergologia e Immunologia Clinica (EAACI) ha cercato di promuovere una migliore consapevolezza durante il biennio 2012-2103. Parte della campagna Stop all'Anafilassi! vuole fare in modo che **gli autoiniettori di adrenalina vengano resi disponibili nelle scuole** e richiede ai responsabili politici europei che propongano delle **linee guida** affinché i governi nazionali sostengano la loro disponibilità. Ma nonostante i buoni propositi, tutto ciò, nel 2020 non è ancora avvenuto. Poiché non vengono compresi del tutto ancora alcuni importanti aspetti dell'allergia alimentare e dell'anafilassi Horizon 2020 e il terzo programma per la salute pubblica dell'UE hanno stabilito delle linee guida chiare relative all'etichettatura dei prodotti alimentari in modo da agevolare la lettura degli allergeni, includendo anche la categoria di prodotti che possono contenere dei derivati degli allergeni. La tipografia utilizzata per indicare gli allergeni è diversa da quella usata per tutti gli altri ingredienti.

Tornando alla campagna per le Allergie Alimentari e l'Anafilassi dell'EAACI, uno dei loro obiettivi era quello di generare procedure condivise che migliorassero la diagnosi delle allergie alimentari, la gestione a casa e nella società e la loro prevenzione, attraverso linee guida che comprendono tutti coloro esperti e pazienti che a vario titolo si occupano della patologia.

L'EAACI aveva richiesto inoltre all'Unione Europea l'instaurazione di registri per le allergie alimentari dove siano riportate le reazioni in maniera sistematica da utilizzare per migliorare la ricerca sia per la prevenzione che per il trattamento.

L'EAACI ad oggi sta anche preparando la pubblicazione di Standard Minimi per il Bambino Allergico a Scuola, con l'obiettivo di rendere omogenei gli standard di gestione di un bambino allergico a scuola costituendo un riferimento per gli stati membri dell'Unione Europea.

Il piano proposto dall'EAACI richiede ai rappresentanti politici europei ed agli stati membri di affrontare le allergie alimentari e i relativi rischi di anafilassi tramite:

1 – La promozione della consapevolezza delle allergie alimentari e dell'anafilassi.

Dalla campagna EAACI per le Allergie Alimentari e l'Anafilassi del 2012-2013, è iniziata la campagna con l'obiettivo di aumentare la consapevolezza su questi argomenti e sulle soluzioni a disposizione.

Le attività dell'EAACI vanno da una grande conferenza sulle allergie alimentari e l'anafilassi tenutasi a Nizza a febbraio 2013, dove viene lanciata la dichiarazione pubblica di formare una piattaforma per coinvolgere tutte le parti interessate; alla diffusione delle linee guida attraverso comunicati stampa, manifesti e adesivi che pretendono dire "Stop all'Anafilassi!" Si sono inoltre promosse campagne di sensibilizzazione e programmi di educazione dei pazienti europei e nazionali in modo da migliorare la gestione delle allergie alimentari e l'anafilassi, ma tutt'ora il problema è ancora ampiamente in crescita.

2 – Pronta disponibilità degli gli autoiniettori di adrenalina nelle scuole – Una semplice soluzione che può salvare vite.

Uno degli aspetti principali dell'iniziativa delle allergie alimentari e l'anafilassi del 2013 era la richiesta di autoiniettori di adrenalina disponibili nelle scuole. Nel 2011 gli Usa hanno introdotto un disegno di legge federale che prevede l'adozione di norme che permettano alle scuole di avere a disposizione delle scorte di autoiniettori di adrenalina. Leggi simili sono state approvate in Canada e Australia. L'Europa, nel 2020 continua a non avere nessun protocollo di legge standardizzato per tutte le istituzioni scolastiche da seguire in queste situazioni di emergenza ed inoltre non possiede neanche nella maggior parte dei casi autoiniettori di adrenalina.

3 – Dare priorità di finanziamento alla ricerca sull'allergia alimentare e anafilassi

Nonostante l'allergia alimentare abbia raggiunto dei numeri allarmanti, si sa ancora poco sulle sue cause e su come trattarla. È quindi importante che i progetti relativi alle allergie alimentari abbiano la priorità nei bandi periodici del programma di ricerca di Horizon 2020 e del terzo programma per la salute pubblica dell'UE. L'EAACI mette in evidenza che sono necessari studi di caratterizzazione approfondita sia degli allergeni alimentari che dei fattori correlati per capire come s'interrompe l'intolleranza immunitaria nei confronti degli antigeni alimentari e come si avvia la sensibilizzazione allergica. Sono necessari svariati approcci di ricerca integrativi che si dedichino al ruolo dell'esposizione (tempi, dosi e altri fattori che possano contribuire) e i fattori ospite, incluse le ricerche sul ruolo della predisposizione genetica, l'ambito e la composizione del microbioma intestinale ed il coinvolgimento dell'immunità innata e adattiva. Dovrebbero inoltre dedicarsi a portare sul mercato strumenti di diagnosi e trattamenti più efficaci. Ma ancora oggi la ricerca non è arrivata ad avere delle prove scientifiche testate che dimostrino effettivamente la veridicità di tali ipotesi.

4 – Richiedere un'etichettatura chiara per i prodotti alimentari

Alcuni cibi presentano l'etichetta "può contenere noccioline" o "può contenere latte", eppure questo tipo di etichettatura (etichettatura di precauzione) non è sufficientemente regolata nell'Unione Europea. L'etichettatura è un aspetto fondamentale in materia di gestione delle allergie alimentari, specialmente perché questo tipo di etichette può anche indicare differenti livelli di contaminazione e quindi diversi livelli di rischio. Pertanto l'UE ha stabilito delle linee guida chiare in quanto all'etichettatura degli allergeni sui prodotti alimentari. Ciò include anche i prodotti che possono contenere derivati di allergeni e che, per

evitare confusioni, dovrebbero essere chiaramente vincolati al nome degli allergeni. Inoltre, la tipografia utilizzata per indicare gli allergeni è diversa da quella usata per gli altri ingredienti, in modo da favorirne la lettura. L'EAACI fa anche un appello alla Commissione Europea affinché raccomandi agli stati membri delle linee guida, scientificamente provate, su cui modellare le loro misure anche sui prodotti alimentari non preconfezionati.

5 – Fornire una migliore formazione ai medici generici affinché aiutino a fare diagnosi più accurate

La maggior parte delle allergie alimentari passano inosservate o vengono adottate strategie di auto aiuto. Tutto ciò può portare a situazioni potenzialmente pericolose come l'anafilassi. L'EAACI chiede una migliore formazione nella diagnosi delle allergie alimentari per gli studenti di medicina e i medici generici, in modo da trattare quanto prima i pazienti e scongiurare seri incidenti come l'anafilassi. Bisognerebbe inoltre riconoscere la qualifica medica di allergologo nell'UE.

6 - Creare e promuovere l'UE- linee guida generali per gli operatori sanitari

L'EAACI lancerà le sue linee guida generali sulle allergie alimentari e anafilassi, contenenti diagnosi, trattamento, gestione comunitaria e prevenzione, che comprendono diversi agenti implicati, come clinici, immunologi, epidemiologi, esperti dell'alimentazione, rappresentanti del dipartimento di ricerca dell'industria alimentare e associazioni di pazienti. È importante che queste linee guida vengano adottate a livello europeo e dai governi nazionali, soprattutto perché solo pochi stati membri possiedono direttive in materia di allergie alimentari. Attualmente esistono diversi livelli di protezione nei paesi europei. Nel Regno Unito, Francia e Irlanda le linee guida vengono sviluppate dal governo, mentre in Svezia, Italia e Olanda è l'industria alimentare a stabilirle. Pertanto è necessario unificare le linee guida dell'Unione Europea in modo da assicurare che in questa zona si adotti un approccio efficace e sistematico.

7 – Monitorare le tendenze epidemiologiche , parametri macroeconomici e economici della salute in materia di allergia alimentare

Considerata la crescente incidenza delle allergie alimentari è molto importante monitorare la malattia per saperne di più sulle cause e per cercare i trattamenti migliori. È importante inoltre tracciare i parametri del costo/beneficio e il costo/efficacia delle allergie alimentari, dato che queste colpiscono sempre più persone. Poiché l'allergia alimentare colpisce spesso i bambini, oltre ad essere dolorosa, essa ha anche un impatto economico sui genitori che devono quindi assentarsi dal lavoro per prendersi cura dei piccoli malati. Oltre ai costi tangibili del tempo di lavoro perduto, ecc..., andrebbero sottolineati anche gli effetti sulla qualità della vita. È stato osservato che chi soffre di allergia alimentare ha una peggiore qualità di vita rispetto a chi soffre di malattie spesso considerate più gravi, come il diabete. Di conseguenza l'EAACI richiede all'Unione Europea che registri sistematicamente le allergie alimentari, che l'anafilassi venga considerata una causa di morte includendola nella Classificazione internazionale delle malattie (ICD-11) e che venga approvata dall'Assemblea mondiale della sanità.

8 – Monitorare l'allergia alimentare e l'anafilassi comunitaria

Oltre a richiedere un'azione in materia di allergia alimentare e anafilassi in generale, l'EAACI ha lavorato e continuerà a farlo, per promuovere la carta degli "Standard minimi internazionali per i bambini allergici a scuola". Il suo obiettivo è armonizzare, in tutto il mondo, i requisiti minimi per la sicurezza a scuola del bambino allergico, dato che la maggior parte delle reazioni allergiche si presentano a scuola. L'EAACI richiede che questi standard minimi vengano considerati un punto di riferimento per gli stati membri dell'UE. Le unità di crisi dell'EAACI del **Bambino Allergico a scuola** e la **Commissione delle Associazioni di Pazienti** in collaborazione con l'**Associazione Europea per la Formazione degli Insegnanti** (Association for Teacher Education in Europe - ATEE) si battono per tutto questo.



Protocollo d'intervento

Lo **shock anafilattico** rappresenta un'**urgenza medica** e le due azioni che possono fare la differenza a livello di vita del paziente sono:



contattare immediatamente il 118



assisterlo nella pratica dell'auto-iniezione

Successivamente, in attesa dei soccorsi, è consigliabile:

- **rimuovere l'eventuale causa della reazione** (per esempio il pungiglione dell'ape dalla pelle),
- **far stendere il paziente sulla schiena**, a meno che non sia incosciente, in stato di gravidanza o non presenti già difficoltà respiratorie,
- **somministrare una seconda dose di adrenalina dopo 5-15 minuti se i sintomi non migliorano.**
- si raccomanda di trasferire sempre e comunque il paziente in Pronto Soccorso, anche in caso di miglioramento.

6.1 APPROCCIO TERAPEUTICO

Trattare l'anafilassi significa **garantire la pervietà delle vie aeree** per una **corretta ossigenazione dei tessuti** ed assicurare una **valida circolazione del sangue** per la **regolare funzionalità cardiaca**.

L'adrenalina per via i.m. rimane il farmaco salvavita nel trattamento dello shock anafilattico, associato all'ossigenoterapia e l'infusione di liquidi e.v. e seguito dalla somministrazione di altri farmaci (adrenergici, cortisonici, antiistaminici etc.) che fanno parte dei trattamenti di seconda linea.

6.1.1 TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA

- **Somministrazione di adrenalina** per via i.m. o s.c.
- Monitoraggio pressione arteriosa
- Somministrazione di ossigeno/somministrazione broncodilatatori o adrenalina per via inalatoria
- Shock elettrico con defibrillatore nel caso di shock cardiocircolatorio o cardiorespiratorio
- Somministrazione liquidi per via endovenosa (soluzioni saline isotoniche o colloidali)

6.1.2 TRATTAMENTO DI SECONDA LINEA

- Antiistaminici
- Corticosteroidi
- Altri farmaci (tipo teofillina)
- Ventilazione assistita se necessario
- Somministrazione farmaci per via endovenosa come glucagone o dopamina

ADRENALINA

L'adrenalina è il farmaco salvavita e verrà trattato più approfonditamente nel capitolo successivo.

OSSIGENOTERAPIA

Come precedentemente riportato, una delle principali cause di morte nell'anafilassi è dovuta all'ostruzione acuta e severa delle vie aeree superiori ed inferiori. Pertanto, dopo la somministrazione di adrenalina con effetto favorevole anche sull'edema delle vie respiratorie e sul broncospasmo, è opportuno assicurare un adeguato apporto di ossigeno (O₂). L'erogazione di O₂ attraverso maschera al 40-100% (2-5 l/min), è la misura ottimale in grado di mantenere la pO₂ > 60 mm Hg. Inoltre, si possono somministrare per via inalatoria anche beta 2 agonisti ad effetto broncodilatatorio come il Salbutamolo (Ventolin®) o ancora la stessa adrenalina. Se tali misure non risultano efficaci si dovrebbe procedere all'intubazione del paziente, che comunque si potrebbe rilevare difficoltosa se è presente edema delle prime vie aeree. Talvolta può rendersi necessaria la tracheotomia, la puntura della cartilagine crico-aritenoidea o la ventilazione assistita.

SHOCK ELETTRICO CON DEFIBRILLATORE

Il **defibrillatore semiautomatico (DAE o AED)** è un **apparecchio salvavita** in grado di rilevare le alterazioni del ritmo della frequenza cardiaca e di erogare una scarica elettrica al cuore qualora sia necessario. L'erogazione di uno **shock elettrico** serve per azzerare il battito cardiaco e, successivamente, ristabilirne il ritmo.

SOMMINISTRAZIONE DI LIQUIDI E.V.

Per il ripristino di un'adeguata pressione arteriosa è necessaria la somministrazione rapida di liquidi e.v. al fine di ricostituire il volume plasmatico circolante. L'impiego di soluzioni saline isotoniche o più raramente di soluzioni colloidali, insieme all'adrenalina ed alla somministrazione di ossigeno fanno parte della terapia

di prima linea in caso di shock anafilattico. La somministrazione di altri presidi (antiistaminici, cortisonici, aminofillina) sono da considerare come misure "secondarie". La velocità di infusione deve essere elevata, fino a 1.000 ml ogni 20-30 minuti per gli adulti e 20-30 ml/kg/ora per i bambini. L'effetto delle soluzioni saline può essere di breve durata, in quanto i soluti diffondono facilmente verso lo spazio extravascolare. Pertanto, in caso di ipotensione refrattaria, si possono somministrare soluzioni colloidali (destrano). Esse possiedono un effetto osmotico che richiama i liquidi dai tessuti al letto vascolare, con successiva ricostituzione del volume circolante. Tuttavia, il destrano può indurre di per sé reazioni anafilattoidi. In alternativa si possono usare altri succedanei del plasma o l'albumina umana.

ALTRI FARMACI ADRENERGICI

Nel trattamento dei sintomi specifici dello shock anafilattico possono essere utili altri farmaci adrenergici di cui l'uso tuttavia non può sostituire l'adrenalina. In caso di broncospasmo, i farmaci beta 2 stimolanti ad azione rapida (salbutamolo, terbutalina, fenoterolo) possono essere somministrati per via inalatoria (fino a 10 puffs). I beta 2 stimolanti ad effetto prolungato (salmeterolo, formoterolo) non vanno utilizzati in condizioni acute come in caso di shock anafilattico.

In caso di shock caratterizzato da ipotensione protratta può essere utile l'impiego di noradrenalina (4 mg in 1000 ml ad una velocità di infusione di 0.5-3 ml/minuto). In pazienti in trattamento con farmaci beta-bloccanti, potrebbe risultare utile l'impiego del glucagone o isoproterenolo in caso di ipotensione refrattaria alla terapia con adrenalina. In presenza di insufficienza cardiaca può essere impiegata la dopamina, caratterizzata da effetti di tipo alfa e beta adrenergico (5-15 µg/kg/min).

ANTISTAMINICI

La somministrazione di farmaci antiistaminici (antagonisti H₁ ed H₂) è da considerare come misura secondaria. Il loro impiego in somministrazione e.v. lenta (3-5 min) induce un'azione rapida mentre la somministrazione per os richiede almeno 30 minuti per l'espletamento del loro effetto, tempo troppo lungo per il trattamento dell'anafilassi sistemica.

Diversi anti H₁ possono essere utilizzati come per esempio la clorfenamina 10 mg da ripetere ogni 6-8 ore (i.m. o preferibilmente e.v. 0,30 mg/kg), oppure antiistaminici di seconda generazione (cetirizina, loratadina, fexofenadina per os). Come farmaci anti-H₂ si può somministrare la cimetidina (300 mg e.v. o per os ogni 6-8 ore) o la ranitidina (100 mg ev; 1,5 mg/kg nei bambini).

I complessi effetti mediati dall'istamina nell'anafilassi sono secondari all'attivazione dei recettori istaminergici di tipo H₁ (costrizione della muscolatura liscia bronchiale, vascolare ed intestinale) e di tipo H₂ (effetto segretagogo).

CORTICOSTEROIDI

I corticosteroidi inibiscono le fosfolipasi di membrana e la produzione di prostaglandine, leucotrieni e PAF, mediatori rilasciati dalle cellule effettrici primarie durante le reazioni allergiche. Questi farmaci, esplicano i loro effetti dopo 1-4 ore dalla somministrazione e sono utili nell'inibire le reazioni ritardate sia a livello cutaneo che bronchiale. Le modalità di somministrazione attualmente raccomandate sono per via parenterale e.v. (metilprednisolone 100-1000 mg e.v. o 2 mg/kg nei bambini; idrocortisone succinato 500-1000 mg e.v.) aggiunti a soluzioni polissaline.

ALTRI FARMACI

Oltre ai farmaci adrenergici precedentemente citati, la teofillina è efficace nel trattamento del broncospasmo marcato: 240 mg e.v. in 20-30 minuti in pazienti che non sono già in trattamento con tale farmaco. La dose successiva di mantenimento è di 0,3-0,9 mg /kg/ore e.v. Si deve tenere in considerazione che i livelli terapeutici di teofillinemia sono compresi tra 10-20 µg/ml mentre gli effetti collaterali più frequenti sono la nausea, il vomito e le alterazioni del ritmo cardiaco. L'atropina risulta utile in caso di bradicardia marcata, blocco atrioventricolare o broncospasmo refrattario o in caso di ipotensione marcata in pazienti in terapia con beta-bloccanti.

L'anafilassi sistemica presenta carattere di emergenza già nelle sue fasi iniziali, **potendo decorrere in pochi minuti fino alle sue più gravi conseguenze sistemiche.**

Pertanto, **il tempo utile per porre diagnosi di anafilassi e per instaurare un corretto schema terapeutico è molto limitato.** Generalmente, quanto minore è il tempo di latenza tra l'esposizione all'allergene e l'insorgenza dei sintomi, tanto più severa tende ad essere la sintomatologia. Nella prognosi di una reazione anafilattica sono determinanti la **distanza dal centro di pronto soccorso** ed il **ritardo nella somministrazione di una terapia ottimale.**

I primi fondamentali soccorsi vanno quindi prestati in loco sebbene il trattamento completo di un'emergenza medica come l'anafilassi richiede in ogni sua entità, l'ingresso preventivo e il monitoraggio di alcune ore in ospedale (come per esempio il monitoraggio nelle successive 24 ore delle funzioni vitali del paziente, per la rara ma possibile evenienza di una anafilassi bifasica e/o protratta).

6.2 INTERVENTO DI TIPO A B C

Il trattamento dell'emergenza si basa su **interventi di tipo A, B, C** ossia **Airway, Breathing, Circulation:**

A (Airway): Va **controllata la pervietà delle vie aeree riposizionando capo e collo.** Il paziente va posto in **posizione supina con gli arti inferiori sollevati** per agevolare il riempimento di sangue nella vena cava e verso il cuore. Pazienti in distress respiratorio possono trovare la posizione seduta più agevole.

B (Breathing): Va assicurata un'**adeguata ventilazione con sufficiente ossigenazione** (saturazione O₂ del 91% determinata dall'ossimetro). Il **bronicospasmo deve essere trattato** se necessario (vedi terapia). L'intubazione endotracheale dovrebbe essere praticata in caso di insufficienza respiratoria o stridore che non risponde alla terapia con adrenalina.

C (Circulation): L'**esposizione all'allergene causa della reazione anafilattica deve essere rapidamente rimossa.** In caso di somministrazione di farmaci o mezzi di contrasto, l'infusione deve essere interrotta. Inoltre, si potrebbe applicare un laccio o tourniquet in sede prossimale al sito di iniezione o infusione dell'allergene per bloccare la sua rapida diffusione nel corpo.

Trattare l'anafilassi significa garantire la pervietà delle vie aeree per una corretta ossigenazione dei tessuti ed assicurare una valida circolazione del sangue per la regolare funzionalità cardiaca. L'adrenalina per via i.m. rimane il farmaco salvavita nel trattamento dello shock anafilattico, associato all'ossigenoterapia e l'infusione di liquidi e.v. e seguito dalla somministrazione di altri farmaci (adrenergici, cortisonici, antiistaminici etc.) che fanno parte dei trattamenti di seconda linea.

6.3 PROTOCOLLO D'INTERVENTO SULL'ANAFILASSI SISTEMICA

La terapia dell'anafilassi sistemica secondo "The diagnosis and management of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 1998;" è riportata di seguito.

1. Situazioni che non si presentano sin dall'inizio come minacciose per la vita (ma che possono evolvere se non prontamente trattate)

(a) Somministrazione di adrenalina i.m. (preferibilmente) o **s.c.**

Negli adulti 0,2 ml (2 mg) -0,5 ml (0,5 mg) di una soluzione di adrenalina 1:1000, ripetibile se necessario dopo 10-15 minuti fino ad un massimo di 1 ml. Nei bambini 0,01 ml (0,01 mg) /kg di peso corporeo fino ad un massimo di 0,5 ml (0,5 mg) di una soluzione 1:1000, ripetibile se necessario dopo 15 minuti per due volte, poi ogni 4 ore se necessario.

(b) Difendramina: 1-2 mg/kg o 25-50 mg /dose per via parenterale oppure **clorfenamina 10 mg** da ripetere ogni 6-8 ore (i.m. o preferibilmente e.v. 0,30 mg/kg)

(c) Corticosteroidi e.v.

2. Le situazioni che mettono sin dall'inizio a rischio la vita del paziente richiedono il seguente trattamento:

(a) Adrenalina come sopraindicato

(b) Adrenalina e.v. se il paziente mostra sintomi di peggioramento nonostante la somministrazione di adrenalina s.c. o i.m., utilizzando le formulazioni 1:10.000 (0,1 mg/ml= 1:100.000 (0,01 mg/ml) iniziando da 1 µg/min fino a 2-10 µg/min se necessario

(c) Manovre per ripristinare la circolazione e respirazione

(d) Vasocostrittori e fluidi e.v. per trattare l'ipotensione

(e) Ossigeno

(f) Broncodilatatori per via inalatoria

(g) Monitoraggio costante degli apparati cardiovascolare e respiratorio

3. Una buona risposta clinica indica la risoluzione dell'episodio anafilattico.

(a) Il monitoraggio continuo è indicato quando la risposta alla terapia appare incompleta o nell'eventualità di un'anafilassi bifasica ossia si ripresenta a distanza di alcune ore.

(b) Un'attenta raccolta dell'anamnesi è necessaria.

(c) Considerare inoltre la somministrazione di antistaminici anti H1 in caso di orticaria/angioedema, oppure di **anti H2** in caso di ipotensione resistente all'adrenalina.

4. Trattamenti aggiuntivi possono essere somministrati in pazienti che:

(a) Assumono beta-bloccanti e sono refrattari al trattamento con adrenalina (es. somministrazione di glucagone 1 mg e.v. in infusione continua di 1-5 mg/h)

(b) Per sintomatologia prevalentemente di tipo respiratorio (valutare la necessità di somministrazione di broncodilatatori per via inalatoria)

(c) Richiedono l'ospedalizzazione per un approccio terapeutico e diagnostico più approfondito.

5. Monitoraggio per reazioni ritardate

a) in ambulatorio/ospedale per il periodo successivo in caso di episodi minacciosi per la vita

b) a casa in caso di sintomi lievi

6. Il follow-up include la completa valutazione e trattamento a lungo termine previa consulenza allergologica/immunologica.



L'epinefrina, il farmaco salvavita

7. L'EPINEFRINA, IL FARMACO SALVAVITA



L'**adrenalina** (o epinefrina) è uno dei **farmaci essenziali** della lista dell'**Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)**.

Secondo la "Public Declaration su allergie alimentari e anafilassi" del 2015 svolta dall'**Accademia Europea di Allergologia e Immunologia Clinica**, l'iniezione di adrenalina rappresenta il **trattamento di prima linea nel caso di anafilassi, indipendentemente dall'allergene** che ha suscitato la reazione.

L'elemento fondamentale dal punto di vista patogenetico delle reazioni anafilattiche è la massiva liberazione in circolo di mediatori in grado di determinare rapide e gravi alterazioni dell'apparato respiratorio e cardiovascolare. L'effetto del rilascio di istamina ed altri mediatori vasoattivi liberati dai mastociti tissutali e dai basofili circolanti determina un rapido passaggio di liquidi (fino al 50% del volume circolante in 10 minuti) dallo spazio intravascolare a quello extravascolare.

Tali alterazioni portano a grave ipotensione e collasso a volte associato a possibili aritmie ed ischemia miocardica, oppure compromissione della funzione ventilatoria per broncocostrizione delle vie aeree inferiori o edema a carico di quelle superiori.

Per trattare l'anafilassi è pertanto necessario ridurre la permeabilità vasale, mantenere un'adeguata pressione di riempimento ventricolare sinistro, sostenere la funzione cardiaca ed assicurare adeguati livelli di O₂.

7.1 EFFETTI BENEFICI DELL'ADRENALINA

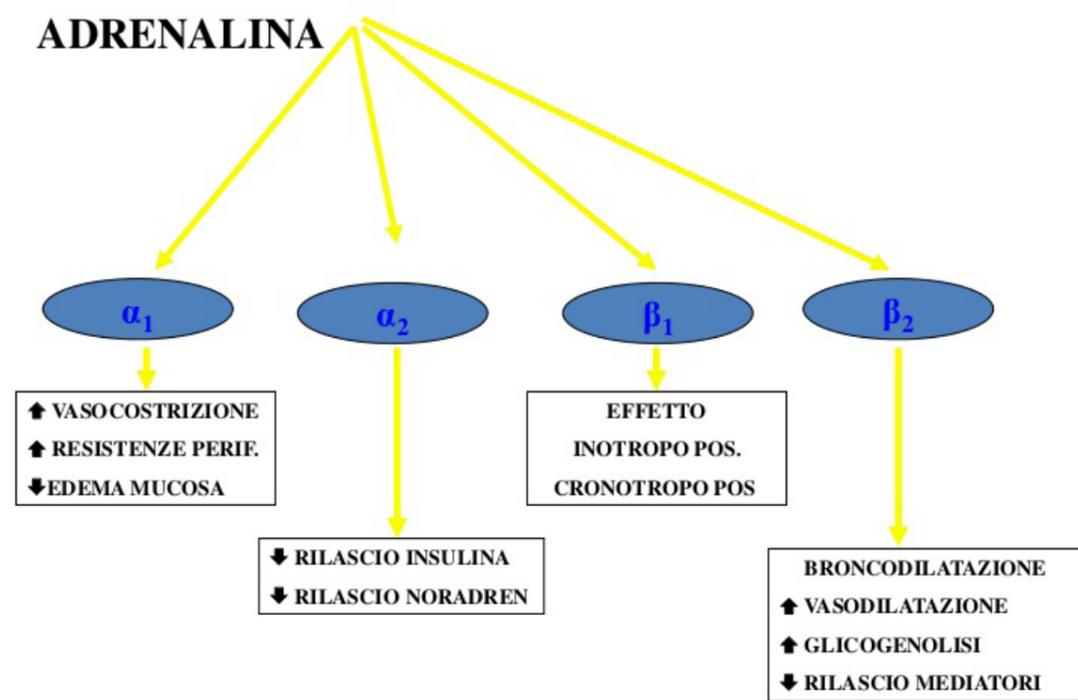
L'adrenalina (epinefrina) è considerato il farmaco di prima scelta nel trattamento dell'anafilassi.

L'adrenalina è un agonista simpatico-mimetico alfa- e beta- adrenergico che agisce attraverso

l'aumento dei livelli intracellulari dell'AMP ciclico, in modo da invertire i sintomi dell'anafilassi.

Durante l'episodio anafilattico, i suoi effetti **alfa 1 adrenergici (vasocostrizione, aumento delle resistenze vascolari periferiche, riduzione dell'edema delle mucose)** ed alcuni dei suoi effetti **beta 2 adrenergici (broncodilatazione, riduzione del rilascio di mediatori dai mastociti e basofili)** sono di primaria

importanza.



La **somministrazione tempestiva di adrenalina** ai primi sintomi di una grave reazione allergica può impedire il precipitare degli eventi o, quantomeno, dare il tempo di raggiungere il punto di assistenza medica più vicino. E' bene ricordare che la somministrazione di adrenalina al **dosaggio prestabilito** in condizioni di emergenza medica non ha nessuna controindicazione assoluta al suo utilizzo.

7.2 I POSSIBILI EFFETTI COLLATERALI

Anche se iniettato correttamente, l'epinefrina è spesso associata a **effetti collaterali minori e transitori** come **tremore, vertigini, palpitazioni, ansia, irrequietezza e mal di testa**.

Al contrario, gravi effetti avversi come l'**ischemia miocardica** sono **rari** dopo l'iniezione di una dose di 0,3 mg in un adulto o di una dose di 0,15 mg in un bambino. Tali effetti **si verificano più comunemente con il sovradosaggio di adrenalina**, specialmente dopo **somministrazione endovenosa**. La riluttanza a somministrare epinefrina a causa della paura di effetti cardiaci avversi dovrebbe essere contrastata dalla

consapevolezza che ischemia e disritmie miocardiche possono verificarsi anche in bambini e adulti con anafilassi che non hanno ricevuto il trattamento con epinefrina e in cui non è possibile riscontrare alcuna malattia cardiovascolare dopo l'episodio.



ADRENALINA: effetti collaterali



Ansietà, paura, agitazione, cefalea, vertigini, tremori, pallore, tachicardia.

Effetti alfa e beta adrenergici:

⇒ α → ↑↑ PA sistolica e diastolica

⇒ β → ↑ consumo di O₂ miocardico per effetto

inotropo e cronotropo positivo → effetto pro-aritmico



7.3 GLI ERRORI DEL TRATTAMENTO

Importanti errori nel trattamento dell'anafilassi comprendono la **mancata somministrazione tempestiva di epinefrina** e il ritardo nell'iniezione di epinefrina a causa dell'eccessiva dipendenza da antistaminici, albuterolo (salbutamolo) e glucocorticoidi.

L'epinefrina deve essere somministrata al più presto una volta riconosciuta l'anafilassi o se si sospetta un'anafilassi imminente, anche se i pazienti non soddisfano i criteri diagnostici. La somministrazione ritardata è stata implicata nel contribuire agli incidenti mortali.

Gli **antistaminici H1** sono utili per **alleviare il prurito e l'orticaria**. Essi non sollevano stridore, respiro corto, respiro affannoso, sintomi gastrointestinali e segni, ipotensione o shock e non devono essere sostituiti per epinefrina.

Il trattamento con **broncodilatatore con albuterolo nebulizzato** (salbutamolo) deve essere somministrato a soggetti con **broncospasmo grave come trattamento aggiuntivo all'epinefrina**. Tuttavia, l'albuterolo non previene o allevia l'edema delle vie aeree superiori, ipotensione o shock e **non deve essere sostituito all'epinefrina** nel trattamento dell'anafilassi.

7.4 L'AUTOINIETTORE DI ADRENALINA

Per i motivi sopra descritti, è indispensabile, come del resto indicato da tutta la letteratura scientifica, che i soggetti a rischio abbiano sempre con sé il kit salvavita, che contiene l'**autoiniettore**, ovvero un **dispositivo formato da una siringa e da un ago nascosto**, che serve per iniettare una dose singola di farmaco quando viene premuto contro la coscia.

Purtroppo a questo proposito **c'è ancora poca informazione così come sull'utilizzo corretto del kit salvavita**. Solo il **40% delle persone allergiche lo sa usare correttamente**. Circa il **20% dei pazienti non lo porta regolarmente con sé**.

40%

delle persone allergiche lo sa usare correttamente

20%

dei pazienti a rischio non lo porta regolarmente con sé

7.5 L'IMPORTANZA DELL'AUTOSOMMINISTRAZIONE

L'auto-somministrazione avviene semplicemente mediante **pressione dell'auto-iniettore sulla parte esterna della coscia anche attraverso i vestiti**: il paziente non deve così, in una situazione di urgenza, calcolare i dosaggi o maneggiare aghi e siringhe.

Le caratteristiche ideali delle confezioni di adrenalina da portare con sé devono essere:

- **stabilità a temperatura ambiente** (l'adrenalina tradizionale deve essere invece conservata in frigorifero);
- **facilità e rapidità di auto-somministrazione**, fondamentali in queste situazioni in cui verosimilmente il paziente si sente male oppure è preso dal panico, e con lui chi lo sta assistendo.

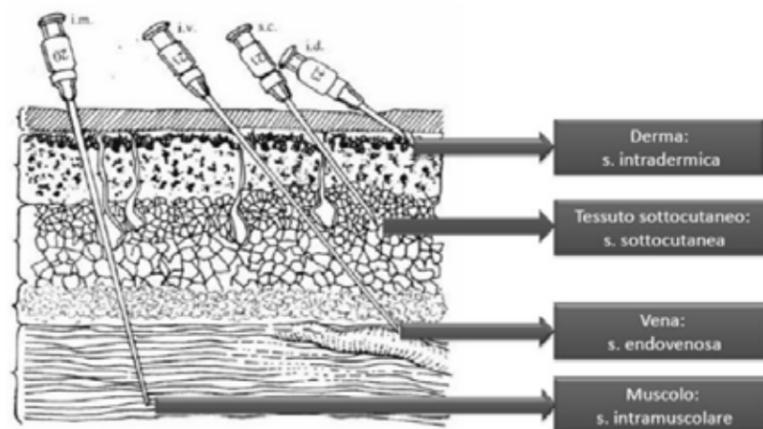
A questo scopo esistono in commercio **autoiniettori** contenenti una **dose prestabilita di adrenalina**:

- **ADULTI**, confezione da **0,33 mg** (peso corporeo >30 kg)
- **BAMBINI**, confezione da **0,15 mg** (peso corporeo compreso tra i 15kg e i 30 kg)

7.6 LE VIE DI SOMMINISTRAZIONE

L'adrenalina è un farmaco di prima linea in una situazione di emergenza è quindi necessario che il suo principio attivo entri rapidamente in circolo, pertanto le vie di somministrazione utilizzate nell'iniezione di adrenalina sono principalmente due:

- **iniezione endovenosa (e.v.)**, svolta solo da personale sanitario.
- **iniezione intramuscolare (i.m.)**, svolta anche dai pazienti stessi grazie alla tecnica dell'autosomministrazione tramite autoiniettore.



7.6.1 VIA ENDOVENOSA

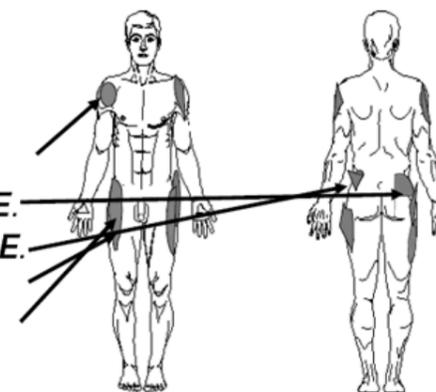
Normalmente si esegue successivamente la somministrazione dell'adrenalina per via i.m. se questa non fosse stata sufficientemente efficace entro i successivi 10 minuti; non è opportuno somministrare adrenalina e.v. in bolo; è sempre consigliata una infusione lenta. In caso di shock somministrare per endovena in ambiente protetto sotto controllo ECGrafico. L'adrenalina deve essere diluita prima dell'uso se si intende procedere alla somministrazione endovena: la fiala contenente 1 mg di adrenalina in 1 ml deve pertanto essere diluita 10 volte con (9 ml) soluzione fisiologica, in modo da ottenere una soluzione 1:10000 e somministrare tale soluzione e.v. lentamente in 5 - 15 minuti e con cautela.

7.6.2 VIA INTRAMUSCOLARE

La via intramuscolare prevede che il principio attivo venga opportunamente formulato, quindi disciolto in un liquido acquoso oppure in un liquido oleoso. Il principio attivo disciolto viene iniettato in alcune zone muscolari del nostro corpo, che sono principalmente i **glutei**, i **deltoidi della spalla** ed i **muscoli della coscia**. La regione anterolaterale del quadricipite è la zona preferita per l'iniezione, e la zona consigliata per l'autoiniezione tramite autoiniettore perchè fatta nel quadricipite, l'adrenalina raggiunge una concentrazione sierica massima più velocemente di quando viene iniettata nel deltoide.

I PRINCIPALI SITI DI INIEZIONE I.M

- **MUSCOLO DELTOIDE.**
- **SITO DORSOGLUTEALE.**
- **SITO VENTROGLUTEALE.**
- **VASTUS LATERALIS.**
- **RECTUS FEMORIS.**



Evitare siti che appaiono gonfi, infiammati o infettati.

L'iniezione intramuscolare prevede la **somministrazione di piccoli quantitativi di soluzione** o di sospensione (al **max 5 ml.**)

La **velocità di assorbimento** del principio attivo somministrato per via intramuscolare può dipendere dal tipo di irrorazione del tessuto (l'assorbimento nel deltoide è più veloce rispetto a quello nel gluteo), dal tipo di vascolarizzazione, dalla **quantità di tessuto adiposo** (tanto più tessuto adiposo è presente e tanto più lentamente il principio attivo si distribuisce), dalle caratteristiche del farmaco e del principio attivo, dalle proprietà della soluzione e dall'utilizzo dell'enzima ialuronidasi.

I **vantaggi** della via intramuscolare sono:

- **affidabilità**
- **precisione**
- **azione rapida**

La **velocità di assorbimento** del principio attivo somministrato per via intramuscolare può dipendere dal tipo di irrorazione del tessuto (l'assorbimento nel deltoide è più veloce rispetto a quello nel gluteo), dal tipo di vascolarizzazione, dalla **quantità di tessuto adiposo** (tanto più tessuto adiposo è presente e tanto più lentamente il principio attivo si distribuisce), dalle caratteristiche del farmaco e del principio attivo e dalle proprietà della soluzione.

Ogni soggetto ha un "punto migliore" per le iniezioni intramuscolari. Vengono valutati alcuni fattori prima di procedere, come età e conformazione corporea del paziente.

Per tutti coloro che hanno più di due anni, il muscolo della coscia è il punto migliore.

Se il paziente ha superato i tre anni di età, puoi valutare il deltoide o la coscia.

Dovresti usare un ago di calibro compreso fra 22 e 25.

Nota: se i bambini sono molto piccoli, dovrai usare aghi ancora più piccoli. Ricorda che il muscolo della coscia può sopportare aghi di calibro superiore rispetto a quello del braccio.

Valuta le zone in cui sono state effettuate le iniezioni precedenti. Se il paziente ha appena ricevuto un medicinale per via intramuscolare, cerca di somministrare la dose successiva in un punto diverso del corpo, per evitare cicatrici e alterazioni cutanee.



Ricerca sul campo

8.1 LE INFORMAZIONI DELL'ALLERGOLOGA

Per approfondire e ricavare ulteriori informazioni nell'ambito medico ho effettuato una ricerca sul campo contattando telematicamente diversi allergologi, in particolare mi è stata molto d'aiuto l'allergologa Grazia Napoli, attualmente dirigente medico nel reparto di Allergologia ed Immunologia Clinica presso la U.O. presso A.O Ospedali Riuniti Marche Nord nel Presidio di Fano.

La dottoressa Grazia Napoli mi ha fornito il seguente materiale:

- *"Laboratory tests to support the clinical diagnosis of anaphylaxis"* di Lawrence B Schwartz, MD (review current through: May 2020)
- *"A comparison of 4 epinephrine autoinjector delivery systems: usability and patient preference"* di Stephanie Guerlain, PhD, Akilah Hugine, MS, and Lu Wang, MS of department of Systems and Information Engineering, University of Virginia, Charlottesville, Virginia (Published in final edited form as: Ann Allergy Asthma Immunol. 2010 February ; 104(2): 172–177.)
- *"Indicazioni alla prescrizione e somministrazione dell'adrenalina nel bambino affetto da anafilassi"* a cura della Commissione Allergie Alimentari, Anafilassi e Dermatite Atopica della Società Italiana di Immunologia e Allergologia Pediatrica Introduzione con Mauro Calvari, Fabio Cardinale, Alberto Martelli, Antonella Muraro, Neri Pucci, Francesco Savino
- *"Progetto anafilassi adrenalina AAITO - Uso dell'adrenalina in allergologia"* a cura di Anna Perino, Maurizio Galimberti, M. Beatrice Bilò, Francesco Pezzuto, Riccardo Asero

- *"Epinephrine Autoinjectors: New Data, New Problems"* di Susan Wasserman, MSc, MDCM, FRCPCa, Ernie Avilla, MBA(c)a, Moshe Ben-Shoshan, MD, MScb, Lana Rosenfield, MDc, Andrea Burke Adcock, MDc, and Matthew Greenhawt, MD, MBA, MScd Hamilton, Ontario and Montreal, Québec, Canada;
- *"Evaluation of AllergiSense Smartphone Tools for Adrenaline Injection Training"* di L. U. Hernandez-Munoz, Graduate Student Member, IEEE, S. I. Woolley, Senior Member, IEEE, D. Luyt, G. Stiefel, K. Kirk, N. Makwana, C. Melchior, T. C. Dawson, G. Wong, T. Collins and L. Diwakar
- *"Usability and preference of epinephrine auto-injectors Auvi-Q and EpiPen Jr."* di Catherine Kessler, PhD; Evan Edwards, MS; Emily Dissinger, MS y; Samantha Sye, BS y; Timothy Visich, MSy; Edward Grant, MPH (Ann Allergy Asthma Immunol 123 (2019) 256e262)

8.2 L'INDAGINE TRAMITE QUESTIONARIO

Ho deciso di svolgere un'indagine sottoponendo un campione di 38 persone che soffrono di allergie e non, ad un questionario da me creato tramite l'applicativo online Google.

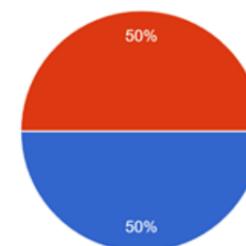
Il questionario è composto da 23 domande inerenti la sfera delle allergie, della diagnosi di queste, delle reazioni allergiche/anafilattiche, all'importanza dell'uso e del trasporto degli autoiniettori contenenti il farmaco salvavita per i soggetti a rischio e della presenza di kit salvavita di questo tipo nei luoghi pubblici, nelle scuole e nei luoghi di lavoro.

Il format del questionario è mostrato successivamente:

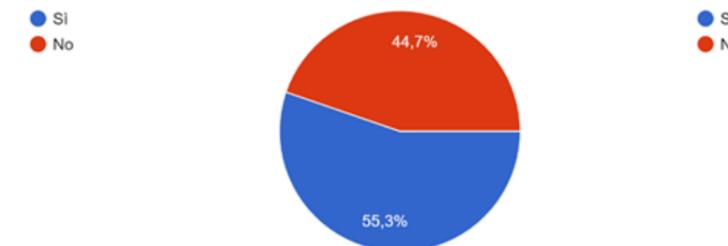
CONSIDERAZIONI

Su un campione di 38 persone analizzate (23 donne, 15 uomini) di cui solo 5 superano i 30 anni. Il 50% dei campioni analizzati soffrono di allergia e di questi l'83% soffre di più di una allergia

Soffri di qualche allergia?
38 risposte



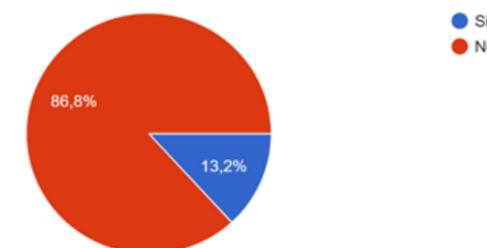
Hai mai fatto il prick test (test allergologico cutaneo)?
38 risposte



Di **38 campioni** solo appena il **55,3%** ha fatto almeno una volta nella vita il **prick test** (test allergologico cutaneo) ovvero 21 persone. Di queste **21** persone, **15** lo hanno svolto per la prima volta nella fascia d'età dai **4 ai 12 anni**.

Ognuna di queste persone è stata spinta da qualche motivazione, che va dal **malessere generale in determinati luoghi/condizioni**, a **difficoltà respiratorie**, a **malessere dopo aver assunto determinati cibi** (es. latticini) e a **reazioni cutanee sospette**.

Hai mai avuto uno shock anafilattico o reazione allergica grave?
38 risposte



Di **38 campioni**, ci sono **3 persone** che hanno avuto una reazione allergica evidente, quindi il **7,8%** del totale. Le quali ho intervistato successivamente.

Se sì, a che età e in seguito a che cosa?

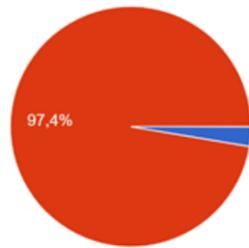
All'età di 8 anni quando andai a giocare con dei conigli e gatti

A circa 30 anni, in seguito ad una puntura di ape

11 anni, durante una scampagnata

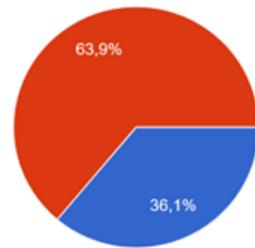
Il **63,9%** delle persone **non sa che cos'è un autoiniettore di adrenalina** e solo lo **0,6%** afferma di saperlo utilizzare.

Sapresti utilizzare un autoiniettore di adrenalina?
38 risposte



Sai che cos'è un autoiniettore di adrenalina?
36 risposte

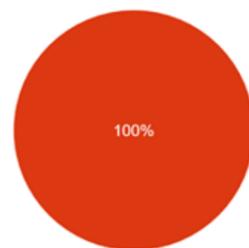
● Si
● No



● Si
● No

Nessuno dei soggetti allergici presi in analisi **ha mai portato con sé un autoiniettore di adrenalina**.

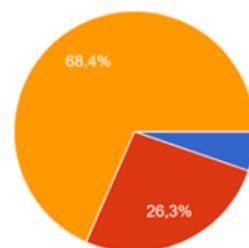
Se sei un soggetto allergico, hai mai portato con te un autoiniettore di adrenalina?
26 risposte



● Si
● No

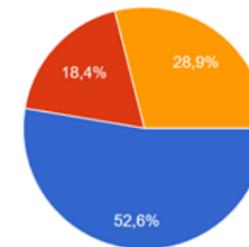
Infine è stato chiesto se fosse presente nella loro scuola/università/luogo di lavoro sia l'**autoiniettore di adrenalina** che il **defibrillatore**, ausili di primo soccorso contro questa emergenza. E' interessante notare come per quanto riguarda la presenza di autoiniettore di adrenalina abbiano risposto sì solo delle studentesse della **facoltà di infermieristica**, mentre la maggior parte dei restanti non ne ha idea. Mentre la presenza del **defibrillatore** è diffusa soprattutto nelle università.

La tua scuola/università/luogo di lavoro è munito di autoiniettori di adrenalina?
38 risposte



● Si
● No
● Non lo so

La tua scuola/università/luogo di lavoro è munito di defibrillatore?
38 risposte



● Si
● No
● Non lo so

8.3 LE INTERVISTE A SOGGETTI CON PRECEDENTI DI REAZIONI ALLERGICHE O ANAFILATTICHE

Grazie al questionario, ho approfondito la mia ricerca intervistando i soggetti che hanno avuto precedenti reazioni allergiche o anafilattiche.

Alessia



Età:
Professione:
Soggetto allergico a:

Patologie allergiche:

20 anni
studentessa di infermieristica
Graminacee, Parietaria, Acaro della polvere, Saliva del gatto e cane, Olivo, Cipresso
Asma e Rinite allergica

Reazioni allergiche e/o anafilattiche:

"Quando avevo 8 anni, entrando nel recinto dei conigli a casa di mio zio per giocare, mi sono sentita male, mi si è gonfiato il collo, non riuscivo più a respirare, mi lacrimavano gli occhi e starnutivo di continuo"

"Sono corsa a lavarmi con l'acqua fredda e ho preso un antistaminico e Broncovalex, un broncodilatatore, e piano piano, dopo qualche ora, mi è passato tutto"

Giulia



Età: **20 anni**
Professione: **studentessa di lingue**
Soggetto allergico a: **Cupressacee, Oleacee, Plantaginacee, Graminacee, Gatto, Cane, Alternaria, Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae**
Patologie allergiche: **Dermatite atopica**

Reazioni allergiche e/o anafilattiche:

"Quando avevo 11 anni, durante una scampagnata in montagna con la mia famiglia, mentre passeggiavo mi sono sentita improvvisamente male, mi prudevano gli occhi e la pelle e ho avuto un principio d'attacco d'asma"

"Ho preso 3/4 pasticche di antistaminici nel corso della giornata".

Giorgia



Età: **49 anni**
Professione: **Operaia**
Soggetto allergico a: **Api**
Patologie allergiche: **Nessuna**

Reazioni allergiche e/o anafilattiche:

"E' stata la sensazione più brutta che mi sia mai capitata nella vita, non lo auguro a nessuno. Mi ha punto un ape sul piede e quasi nell'immediato mi sono sentita soffocare, come se qualcuno mi stringesse forte per la gola, ha iniziato a gonfiarmi la caviglia, ho iniziato a riempirmi di chiazze rosse ovunque e sentivo una forte sensazione di caldo e poi freddo ad intermittenza. Non riuscivo a parlare, a chiedere aiuto, ero sola a casa, stavo nell'orto, ho vomitato, non riuscivo a camminare e in ginocchio mi sono trascinata per le scale al piano inferiore dove abitava mia suocera. Avevo la sensazione costante di morire da un momento all'altro."

"Mi hanno portato subito al pronto soccorso dove mi hanno somministrato immediatamente una dose di adrenalina e mi hanno tenuta in osservazione fino alle 4 di notte. Il mio medico mi ha prescritto un farmaco cortisonico da prendere successivamente. Sembrava essere tutto passato ma ho avuto la caviglia gonfia per 2/3 giorni. Spero non ricapiti mai più."



Benchmarking autoiniettori

L'adrenalina è l'unico medicinale che può salvare la vita alle persone con gravi reazioni anafilattiche. Per i soggetti a rischio sono stati creati dei dispositivi pre riempiti di adrenalina e pronti all'uso nell'eventuale emergenza, in modo che tali soggetti possano portarseli sempre con se. È importante sapere che tali dispositivi presenti sul mercato, cambiano di stato in stato, sia nella forma, che nell'uso. Ho approfondito l'argomento, svolgendo un **benchmarking su tutti gli autoiniettori attualmente in commercio**, analizzando attentamente ogni loro dettaglio, per poi comprenderne anche i problemi che non sono stati ancora risolti e agire su di essi.

9.1 AUTOINIETTORI DI ADRENALINA: STATI EUROPEI

Di seguito troviamo l'elenco dei nomi degli autoiniettori a seconda della forma farmaceutica, del dosaggio, della via di somministrazione, del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio negli Stati Membri (UE/SEE).

Stato Membro (in UE/SEE)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	INN	Nome di fantasia Nome	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Austria	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinefrina	Anapen Junior 150 Mikrogramm in 0,3 ml - Injektionslösung (Fertigspritze)	150 Mikrogramm /0,3ml	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Austria	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinefrina	Anapen 300 Mikrogramm in 0,3 ml - Injektionslösung (Fertigspritze)	300 Mikrogramm /0,3ml	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Austria	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinefrina	Anapen 500 Mikrogramm/0,3 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze	500 Mikrogramm /0,3ml	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Austria	Meda Pharma GmbH Guglgasse 15 1110 Wien Austria	Epinefrina	EpiPen Junior 150 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen	150 Mikrogramm	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Austria	Meda Pharma GmbH Guglgasse 15 1110 Wien Austria	Epinefrina	EpiPen 300 Mikrogramm Injektionslösung in einem FertigPen	300 Mikrogramm	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare

Stato Membro (in UE/SEE)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	INN	Nome di fantasia Nome	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Austria	Alk Abello A/S Boge Alle 6-8 2970 Horsholm Denmark	Epinefrina bitartrato	Jext 150 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen	150 Mikrogramm	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Austria	Alk Abello A/S Boge Alle 6-8 2970 Horsholm Denmark	Epinefrina bitartrato	Jext 300 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen	300 Mikrogramm	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Belgio	Meda Pharma sa-nv Chaussée de la Hulpe 166 1170 Brussels Belgium	Epinefrina bitartrato	Epipen	300 µg	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Belgio	Meda Pharma sa-nv Chaussée de la Hulpe 166 1170 Brussels Belgium	Epinefrina	Epipen junior	150 µg	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Belgio	ALK-Abello Boge Alle 6-8 2970 Horsholm Denmark	Epinefrina bitartrato	Jext	150 µg	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Belgio	ALK-Abello Boge Alle 6-8 2970 Horsholm Denmark	Epinefrina bitartrato	Jext	300 µg	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare

Stato Membro (in UE/SEE)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	INN	Nome di fantasia Nome	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Bulgaria	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina	Anapen Junior	150 mcg/0,3 ml	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Bulgaria	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina	Anapen	300 mcg/0,3 ml	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Bulgaria	MEDA Pharma GmbH & Co. KG Benzstr. 1 + Bad Homburg 61352 Germany	Adrenalina	EpiPen Jr.	150 mcg/0,3 ml	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Bulgaria	MEDA Pharma GmbH & Co. KG Benzstr. 1 + Bad Homburg 61352 Germany	Adrenalina	EpiPen	300 mcg/0,3 ml	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Croazia	Medical Intertrade d.o.o. Dr. Franje Tuđmana 3 Sveta Nedjelja 10431 Croatia	Epinefrina	EpiPen 0,3 mg otopina za injekciju	0,3 mg	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Croazia	Medical Intertrade d.o.o. Dr. Franje Tuđmana 3 Sveta Nedjelja 10431 Croatia	Epinefrina	EpiPen Jr 0,15 mg otopina za injekciju	0,15 mg	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare

Stato Membro (in UE/SEE)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	INN	Nome di fantasia Nome	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Cipro	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinefrina	Anapen	300 mcg/0.3ml	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Cipro	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinefrina	Anapen Junior	150 mcg/0.3ml	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Repubblica Ceca	MEDA Pharma s.r.o. Kodaňská 1441/46 110 00 Prague 10 Czech Republic	Epinefrina	Epipen 300 mikrogramů	0,3 mg per dose (0,3 mg/0,3 ml)	Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita	Uso intramuscolare
Repubblica Ceca	MEDA Pharma s.r.o. Kodaňská 1441/46 110 00 Prague 10 Czech Republic	Epinefrina	Epipen JR. 150 mikrogramů	0,15 mg per dose (0,15 mg/0,3 ml)	Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita	Uso intramuscolare
Repubblica Ceca	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinefrina	Anapen injekční roztok 300 mikrogramů/0,3 ml (předplněná injekční stříkačka)	0,3 mg per dose (0,3 mg/0,3 ml)	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare

Stato Membro (in UE/SEE)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	INN	Nome di fantasia Nome	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Repubblica Ceca	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinefrina	Anapen Junior injekční roztok 150 mikrogramů/0,3 ml (předpíchná injekční stříkačka)	0,15 mg per dose (0,15 mg/0,3 ml)	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Danimarca	Lincoln Medical Limited Unit 8 Wilton Business Centre Wilton Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina	Anapen	300 mcg/0,3 ml	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Danimarca	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina	Anapen Junior	150 mcg/0,3 ml	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Danimarca	Meda AS Solvang 8 DK-3450 Allerød Denmark	Adrenalina	EpiPen	0,3 mg/dose	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Danimarca	Meda AS Solvang 8 DK-3450 Allerød Denmark	Adrenalina	EpiPen Jr.	0,15 mg/dose	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare

Stato Membro (in UE/SEE)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	INN	Nome di fantasia Nome	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Danimarca	ALK-Abello A/S Bøge Alle 6-8 DK-2970 Hørsholm Denmark	Adrenalina	Jext	150 mcg	Soluzione iniettabile, penna pre-riempita	Uso intramuscolare
Danimarca	ALK-Abello A/S Bøge Alle 6-8 DK-2970 Hørsholm Denmark	Adrenalina	Jext	300 mcg	Soluzione iniettabile, penna pre-riempita	Uso intramuscolare
Estonia	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinefrina	ANAPEN	150 mcg/0,3ml	Soluzione iniettabile in una siringa pre-riempita	Uso intramuscolare
Estonia	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinefrina	ANAPEN	300 mcg/0,3ml	Soluzione iniettabile in una siringa pre-riempita	Uso intramuscolare
Estonia	SIA Meda Pharma Vienības gatve 109, Rīga LV-1058 Latvia	Epinefrina	EPIPEN	150 mcg/0,3ml	Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita	Uso intramuscolare
Estonia	SIA Meda Pharma Vienības gatve 109, Rīga LV-1058 Latvia	Epinefrina	EPIPEN	300 mcg/0,3ml	Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita	Uso intramuscolare

Stato Membro (in UE/SEE)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	INN	Nome di fantasia Nome	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Finlandia	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina	ANAPEN	0,3 mg / 0,3 ml	Soluzione iniettabile in una siringa pre-riempita	Uso intramuscolare
Finlandia	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina	ANAPEN JUNIOR	0,15 mg / 0,3 ml	Soluzione iniettabile in una siringa pre-riempita	Uso intramuscolare
Finlandia	Meda Oy Vaisalantie 4 02130 Espoo Finland	Adrenalina	EPIPEN	300 mikrog	Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita	Uso intramuscolare
Finlandia	Meda Oy Vaisalantie 4 02130 Espoo Finland	Adrenalina	EPIPEN JR.	150 mikrog	Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita	Uso intramuscolare
Finlandia	ALK-Abello A/S Bøge Alle 6-8 B.O.BOX 408 2970 Hørsholm Denmark	Adrenalina tartrato	JEXT	150 mikrog	Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita	Uso intramuscolare
Finlandia	ALK-Abello A/S Bøge Alle 6-8 B.O.BOX 408 2970 Hørsholm Denmark	Adrenalina tartrato	JEXT	300 mikrog	Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita	Uso intramuscolare

Stato Membro (in UE/SEE)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	INN	Nome di fantasia Nome	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Francia	BIOPROJET PHARMA 9 Rue Rameau 75002 Paris France	Adrenalina	ANAPEN 150 microgrammes/0,3 ml, solution for injection in pre-filled syringe	150 µg/0,3 ml	Soluzione iniettabile in una siringa pre-riempita	Uso intramuscolare
Francia	BIOPROJET PHARMA 9 Rue Rameau 75002 Paris France	Adrenalina	ANAPEN 300 microgrammes/0,3 ml, solution for injection in pre-filled syringe	300 µg/0,3 ml	Soluzione iniettabile in una siringa pre-riempita	Uso intramuscolare
Francia	Meda Pharma 25 boulevard de l'Amiral Bruix 75016 Paris France	Adrenalina	EPIPEN 0,15 mg/0,3 ml, solution for injection in pre-filled pen	0,15 mg/0,3 ml	Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita	Uso intramuscolare
Francia	Meda Pharma 25 boulevard de l'Amiral Bruix 75016 Paris France	Adrenalina	EPIPEN 0,30 mg/0,3 ml, solution for injection in pre-filled pen	0,30 mg/0,3 ml	Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita	Uso intramuscolare
Francia	ALK-Abelló A/S Bøge Allé 6-8. 2970 Hørsholm Denmark	Adrenalina	JEXT 150 microgrammes, solution for injection in pre-filled pen	150 µg	Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita	Uso intramuscolare
Francia	ALK-Abelló A/S Bøge Allé 6-8. 2970 Hørsholm Denmark	Adrenalina	JEXT 300 microgrammes, solution for injection in pre-filled pen	300 µg	Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita	Uso intramuscolare

Stato Membro (in UE/SEE)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	INN	Nome di fantasia Nome	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Germania	ALK-ABELLO A/S Boge Alle 6-8 2970 Horsholm Denmark	Epinefrina	JEXT 300 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen	0,3 mg /0,3 ml	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Germania	ALK-ABELLO A/S Boge Alle 6-8 2970 Horsholm Denmark	Epinefrina	JEXT 150 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen	0,15 mg /0,15 ml	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Germania	Lincoln Medical Ltd. Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinefrina	Anapen 300 Mikrogramm Injektionslösung	300 µg/ 0,3 ml	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Germania	Lincoln Medical Ltd. Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinefrina	Anapen Junior 150 Mikrogramm Injektionslösung	150 µg/ 0,3 ml	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Germania	MEDA Pharma GmbH & Co. KG Benzstr. 1 61352 Bad Homburg Germany	Epinefrina	Fastjekt	2 mg/ 2 ml	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Germania	MEDA Pharma GmbH & Co. KG Benzstr. 1 61352 Bad Homburg Germany	Epinefrina	FASTJEKT Junior	0,5 mg/ 1 ml	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare

Stato Membro (in UE/SEE)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	INN	Nome di fantasia Nome	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Germania	PharmaSwiss Ceska republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 170 00 Prague Czech Republic	Epinefrina	Emerade 150 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen	0,5 mg/ 0,5 ml	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Germania	PharmaSwiss Ceska republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 170 00 Prague Czech Republic	Epinefrina	Emerade 300 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen	0,5 mg/ 0,5 ml	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Germania	PharmaSwiss Ceska republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 170 00 Prague Czech Republic	Epinefrina	Emerade 500 Mikrogramm Injektionslösung in einem Fertigpen	0,5 mg/ 0,5 ml	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Grecia	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinefrina	ANAPEN	300 mcg/ 0,3ml	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Grecia	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinefrina	ANAPEN	150 mcg/0,3ml	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare

Stato Membro (in UE/SEE)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	INN	Nome di fantasia Nome	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Grecia	DOCTUM FARMAKEVTIKI K. GIOKARIS & SIA A.E., 1st Km Leof. Paianias- Markopoulou, 19002 Paiania, Greece	Epinefrina	FASTPEN	0,15 mg/3ml	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Grecia	DOCTUM FARMAKEVTIKI K. GIOKARIS & SIA A.E., 1st Km Leof. Paianias- Markopoulou, 19002 Paiania, Greece	Epinefrina	FASTPEN	0,30 mg/0,3ml	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Ungheria	Lincoln Medical Ltd Unit 8, Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina	ANAPEN 300 mikrogramm/0,3 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben	300 microgramm /0,3 ml	Soluzione iniettabile in una siringa pre- riempita	Uso intramuscolare
Ungheria	Lincoln Medical Ltd Unit 8, Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina	ANAPEN JUNIOR 150 mikrogramm/0,3 ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben	150 microgramm /0,3 ml	Soluzione iniettabile in una siringa pre- riempita	Uso intramuscolare
Ungheria	Meda Pharma Hungary Kft. Váci út 91. Budapest H-1139 Hungary	Adrenalina	EPIPEN 300 mikrogramm oldatos injekció előre töltött tollban	300 microgramm /0,3 ml	Soluzione iniettabile in una penna pre- riempita	Uso intramuscolare

Stato Membro (in UE/SEE)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	INN	Nome di fantasia Nome	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Ungheria	Meda Pharma Hungary Kft. Váci út 91. Budapest H-1139 Hungary	Adrenalina	EPIPEN JUNIOR 150 mikrogramm oldatos injekció előre töltött tollban	150 microgramm /0,3 ml	Soluzione iniettabile in una penna pre- riempita	Uso intramuscolare
Islanda	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina (Epinefrina)	Anapen	300 microg/0,3 ml	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Islanda	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina (Epinefrina)	Anapen Junior	150 microg/0,3 ml	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Islanda	Meda AB Pipers väg 2A, Box 906 SE-170 09, Solna Sweden	Adrenalina (Epinefrina)	EpiPen	300 microg	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Islanda	Meda AB Pipers väg 2A, Box 906 SE-170 09, Solna Sweden	Adrenalina (Epinefrina)	EpiPen Junior	150 microg	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare

Stato Membro (in UE/SEE)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	INN	Nome di fantasia Nome	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Islanda	ALK-Abelló A/S Bøge Alle 6-8, 2970 Horsholm Denmark	Adrenalina bitartrato (Epinefrina bitartrato)	Jext	150 microg	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Islanda	ALK-Abelló A/S, Bøge Alle 6-8, 2970 Horsholm Denmark	Adrenalina bitartrato (Epinefrina bitartrato)	Jext	300 microg	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Irlanda	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre, Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina (epinefrina) BP	Anapen 300 micrograms in 0.3ml solution for injection in a pre-filled syringe	300 micrograms in 0.3ml solution	Soluzione iniettabile in una siringa pre-riempita	Uso intramuscolare
Irlanda	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre, Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina (epinefrina) BP	Adrenaline (epinephrine) BP	150 micrograms in 0.3ml solution	Soluzione iniettabile in una siringa pre-riempita	Uso intramuscolare
Irlanda	Meda Health Sales Ireland Limited Unit 34/35, Block A Dunboyne Business Park Dunboyne, Co. Meath Ireland	Adrenalina Ph. Eur.	Epipen 300 micrograms solution for injection in pre-filled pen	300 micrograms in 0.3ml solution	Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita	Uso intramuscolare
Irlanda	Meda Health Sales Ireland Limited Unit 34/35, Block A Dunboyne Business Park Dunboyne, Co. Meath Ireland	Adrenalina Ph. Eur.	Epipen Junior 150 micrograms solution for injection in pre-filled pen	150 micrograms	Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita	Uso intramuscolare

Stato Membro (in UE/SEE)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	INN	Nome di fantasia Nome	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Irlanda	ALK-Abello A/S Bøge Alle 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	Adrenalina (come adrenalina tartrato)	Jext 300 micrograms solution for injection in pre-filled pen	300 micrograms	Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita	Uso intramuscolare
Irlanda	ALK-Abello A/S Bøge Alle 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	Adrenalina (come adrenalina tartrato)	Jext 150 micrograms solution for injection in pre-filled pen	150 micrograms	Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita	Uso intramuscolare
Italia	MEDA PHARMA S.P.A. Viale Brenta 18 20139 Milano Italy	Adrenalina	FASTJEKT	330 mcg	Soluzione iniettabile in un iniettore pre-riempito	Uso intramuscolare
Italia	MEDA PHARMA S.P.A. Viale Brenta 18 20139 Milano Italy	Adrenalina	FASTJEKT	165 mcg	Soluzione iniettabile in un iniettore pre-riempito	Uso intramuscolare
Italia	ALK-ABELLO A/S Bøge Alle 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	Adrenalina tartrato	JEXT	300 mcg	Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita	Uso intramuscolare
Italia	ALK-ABELLO A/S Bøge Alle 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	Adrenalina tartrato	JEXT	150 mcg	Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita	Uso intramuscolare

Stato Membro (in UE/SEE)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	INN	Nome di fantasia Nome	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Italia	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina	CHENPEN	300 mcg	Soluzione per iniezioni in una siringa pre-riempita	Uso parenterale
Italia	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina	CHENPEN	150 mcg	Soluzione per iniezioni in una siringa pre-riempita	Uso parenterale
Lettonia	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinefrina	Anapen 150 micrograms/0,3 ml solution for injection in pre-filled syringe	150 micrograms/0,3 ml	Soluzione iniettabile in una siringa pre-riempita	Uso intramuscolare
Lettonia	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinefrina	Anapen 300 micrograms/0,3 ml solution for injection in pre-filled syringe	300 micrograms/0,3 ml	Soluzione iniettabile in una siringa pre-riempita	Uso intramuscolare
Lettonia	Meda Pharma SIA Vienibas gatve 109 Riga, LV-1058 Latvia	Epinefrina	Epipen 150 micrograms solution for injection in pre-filled pen	150 micrograms	Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita	Uso intramuscolare

Stato Membro (in UE/SEE)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	INN	Nome di fantasia Nome	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Lettonia	Meda Pharma SIA Vienibas gatve 109 Riga, LV-1058 Latvia	Epinefrina	Epipen 300 micrograms solution for injection in pre-filled pen	300 micrograms	Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita	Uso intramuscolare
Lituania	Lincoln Medical Ltd Unit 8, Wilton Business Centre Wilton Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinefrina	Anapen	300 microgram/0,3 ml	Soluzione iniettabile in una siringa pre-riempita	Uso intramuscolare
Lituania	Lincoln Medical Ltd Unit 8, Wilton Business Centre Wilton Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Epinefrina	Anapen	150 microgram/0,3 ml	Soluzione iniettabile in una siringa pre-riempita	Uso intramuscolare
Lituania	SIA Meda Pharma Vienibas gatve 109 Riga LV-1058 Latvia	Epinefrina	Epipen	300 microgram/0,3 ml	Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita	Uso intramuscolare
Lituania	SIA Meda Pharma Vienibas gatve 109 Riga LV-1058 Latvia	Epinefrina	Epipen	150 microgram/0,3 ml	Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita	Uso intramuscolare
Lussemburgo	Lincoln Medical Ltd. Unit 8, Wilton Business Centre, Wilton Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina	Anapen	150 µg	Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita	Uso intramuscolare

Stato Membro (in UE/SEE)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	INN	Nome di fantasia Nome	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Lussemburgo	Lincoln Medical Ltd. Unit 8, Wilton Business Centre, Wilton Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina	Anapen	300 µg	Soluzione iniettabile in una penna pre- riempita	Uso intramuscolare
Lussemburgo	Meda Pharma GmbH&Co.KG Benzstrasse 1 61352 Bad Homburg Germany	Adrenalina (cloridrato)	Fastjekt	300 µg	Soluzione iniettabile in una penna pre- riempita	Uso intramuscolare
Lussemburgo	Meda Pharma GmbH&Co.KG Benzstrasse 1 61352 Bad Homburg Germany	Adrenalina (cloridrato)	Fastjekt junior	150 µg	Soluzione iniettabile in una penna pre- riempita	Uso intramuscolare
Lussemburgo	Alk Abello A/S Boge Alle 6-8 2970 Horsholm Denmark	Adrenalina (tartrato)	Jext	150 µg	Soluzione iniettabile in una penna pre- riempita	Uso intramuscolare
Lussemburgo	Alk Abello A/S Boge Alle 6-8 2970 Horsholm Denmark	Adrenalina (tartrato)	Jext	300 µg	Soluzione iniettabile in una penna pre- riempita	Uso intramuscolare
Malta	Lincoln Medical Limited Unit 8 Wilton Business Centre Wilton Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina	Anapen 300 micrograms in 0.3ml solution for injection in a pre-filled syringe	300 micrograms/ 0.3ml	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare

Stato Membro (in UE/SEE)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	INN	Nome di fantasia Nome	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Norvegia	ALK-Abelló AS Boge Alle 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	Adrenalina tartrato	Jext	300 microg	Soluzione iniettabile in una siringa pre- riempita	Uso intramuscolare
Polonia	Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne POLFA S.A. ul. Karolkowa 22/24 01-207 Warszawa	Adrenalina	Adrenalina WZF	300 mcg/0,3 ml	Soluzione per infusione in una siringa pre-riempita /penna	Uso intramuscolare
Polonia	Lincoln Medical Limited Unit 8, Wilton Business Centre, Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina	Anapen	300 mcg	Soluzione per infusione	Uso intramuscolare
Polonia	Lincoln Medical Limited Unit 8, Wilton Business Centre, Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina	Anapen Junior	150 mcg	Soluzione per infusione	Uso intramuscolare
Polonia	Meda Pharma GmbH & Co. KG Benzstrasse 1 61352 Bad Homburg Germany	Adrenalina	EpiPen Jr.	150 mcg / dose	Soluzione per infusione	Uso intramuscolare
Polonia	Meda Pharma GmbH & Co. KG Benzstrasse 1 61352 Bad Homburg Germany	Adrenalina	EpiPen Senior	300 mcg / dose	Soluzione per infusione	Uso intramuscolare

Stato Membro (in UE/SEE)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	INN	Nome di fantasia Nome	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Malta	Lincoln Medical Limited Unit 8 Wilton Business Centre Wilton Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina	Anapen Junior 150 micrograms in 0.3ml solution for injection in a pre-filled syringe	150 micrograms/ 0.3ml	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Norvegia	Lincoln Medical limited Unit 8 Wilton Business Centre Wilton Salisbury SP2 0AH Great Britain	Adrenalina	Anapen	300 microg/0,3 ml	Soluzione iniettabile in una siringa pre- riempita	Uso intramuscolare
Norvegia	Lincoln Medical limited Unit 8 Wilton Business Centre Wilton Salisbury SP2 0AH Great Britain	Adrenalina	Anapen Junior	150 microg/0,3 ml	Soluzione iniettabile in una siringa pre- riempita	Uso intramuscolare
Norvegia	Meda AS Askerveien 61 Postboks 194 1371 Asker Norway	Adrenalina	EpiPen	300 microg	Soluzione iniettabile in una siringa pre- riempita	Uso intramuscolare
Norvegia	Meda AS Askerveien 61 Postboks 194 1371 Asker Norway	Adrenalina	EpiPen Jr	150 microg	Soluzione iniettabile in una siringa pre- riempita	Uso intramuscolare
Norvegia	ALK-Abelló AS Boge Alle 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	Adrenalina tartrato	Jext	150 microg	Soluzione iniettabile in una siringa pre- riempita	Uso intramuscolare

Stato Membro (in UE/SEE)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	INN	Nome di fantasia Nome	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Portogallo	Lincoln Medical Ltd. Unit 8, Wilton Business Centre, Wilton SP2 0AH Salisbury United Kingdom	Adrenalina	Anapen 0,15 mg/0,3 ml	0,15 mg/0,3 ml	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Portogallo	Lincoln Medical Ltd. Unit 8, Wilton Business Centre, Wilton SP2 0AH Salisbury United Kingdom	Adrenalina	Anapen 0,3 mg/0,3 ml	0,3 mg/0,3 ml	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Portogallo	Meda Pharma - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro Cultural, 13 1749-066 Lisboa Portugal	Adrenalina	EpiPen	0,15 mg/0,3 ml	Soluzione iniettabile in una siringa pre- riempita	Uso intramuscolare
Portogallo	Meda Pharma - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua do Centro Cultural, 13 1749-066 Lisboa Portugal	Adrenalina	EpiPen	0,3 mg/0,3 ml	Soluzione iniettabile in una siringa pre- riempita	Uso intramuscolare
Romania	MEDA Pharma GmbH & Co. KG Benzstr. 1, 61352 Bad Homburg v.d. Höhe Germany	Adrenalina (epinefrina)	EpiPen 150 microgramme	150 micrograms/ dose	Soluzione iniettabile in una penna pre- riempita	Uso intramuscolare
Romania	MEDA Pharma GmbH & Co. KG Benzstr. 1, 61352 Bad Homburg v.d. Höhe Germany	Adrenalina (epinefrina)	EpiPen 300 microgramme	300 micrograms/ dose	Soluzione iniettabile in una penna pre- riempita	Uso intramuscolare

Stato Membro (in UE/SEE)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	INN	Nome di fantasia Nome	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Slovacchia	Meda Pharma spol. s r. o. Trnavská cesta 50 821 02 Bratislava Slovak Republic	Epinefrina	EpiPen	300 µg/dose	Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita	Uso intramuscolare
Slovacchia	Meda Pharma spol. s r. o. Trnavská cesta 50 821 02 Bratislava Slovak Republic	Epinefrina	EpiPen Jr.	150 µg/dose	Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita	Uso intramuscolare
Slovacchia	ALK-Abelló A/S Bøge Allé 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	Epinefrina	Jext 150 mikrogramov	150 µg/dose	Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita	Uso intramuscolare
Slovacchia	ALK-Abelló A/S Bøge Allé 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	Epinefrina	Jext 300 mikrogramov	300 µg/dose	Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita	Uso intramuscolare
Slovenia	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina	Anapen 300 mikrogramov/0,3 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	300 mcg/0,3 ml	Soluzione iniettabile in una siringa pre-riempita	Uso intramuscolare
Slovenia	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina	Anapen za otroke 150 mikrogramov/0,3 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	150 mcg/0,3 ml	Soluzione iniettabile in una siringa pre-riempita	Uso intramuscolare

Stato Membro (in UE/SEE)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	INN	Nome di fantasia Nome	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Spagna	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina	Anapen 0,30 mg/0,3 ml solución inyectable en jeringa precargada	0,30 mg/0,3 ml	Soluzione iniettabile in una siringa pre-riempita	Uso intramuscolare
Spagna	ALK ABELLO, S/A Bloque Alle, 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	Adrenalina tartrato	Jext 150 microgramos solución inyectable en pluma precargada	0,15 mg/0,3 ml	Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita	Uso intramuscolare
Spagna	ALK ABELLO, S/A Bloque Alle, 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	Adrenalina tartrato	Jext 300 microgramos solución inyectable en pluma precargada	0,30 mg/0,3 ml	Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita	Uso intramuscolare
Svezia	Meda AB Box 906 170 09 Solna Sweden	Adrenalina	EpiPen	300 mikrogram	Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita	Uso parenterale
Svezia	Meda AB Box 906 170 09 Solna Sweden	Adrenalina	EpiPen jr	150 mikrogram	Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita	Uso parenterale
Svezia	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton Salisbury SP20AH United Kingdom	Adrenalina	Anapen	0,3 mg/dose	Soluzione iniettabile in una siringa pre-riempita	Uso parenterale

Stato Membro (in UE/SEE)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	INN	Nome di fantasia Nome	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Slovenia	Meda Pharma GmbH & Co. KG, Benzstrasse 1 61352 Bad Homburg Germany	Adrenalina	Epipen 300 mikrogramov/0,3 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku	300 mcg/0,3 ml	Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita	Uso intramuscolare
Slovenia	Meda Pharma GmbH & Co. KG, Benzstrasse 1 61352 Bad Homburg Germany	Adrenalina	Epipen za otroke 150 mikrogramov/0,3 ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku	150 mcg/0,3 ml	Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita	Uso intramuscolare
Spagna	MEDA PHARMA, SAU Avda. de Castilla, 2 Edificio Berlín 2ª planta Parque Empresarial San Fernando 28830 San Fernando de Henares (Madrid) Spain	Adrenalina	Altellus 150 microgramos niños, solución inyectable en pluma precargada	0,15 mg/0,3 ml	Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita	Uso intramuscolare
Spagna	MEDA PHARMA, SAU Avda. de Castilla, 2 Edificio Berlín 2ª planta Parque Empresarial San Fernando 28830 San Fernando de Henares (Madrid) Spain	Adrenalina	Altellus 300 microgramos adultos solución inyectable en pluma precargada	0,30 mg/0,3 ml	Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita	Uso intramuscolare
Spagna	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina	Anapen 0,15 mg/0,3 ml solución inyectable en jeringa precargada	0,15 mg/0,3 ml	Soluzione iniettabile in una siringa pre-riempita	Uso intramuscolare

Stato Membro (in UE/SEE)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	INN	Nome di fantasia Nome	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Svezia	Lincoln Medical Ltd Unit 8 Wilton Business Centre Wilton Salisbury SP20AH United Kingdom	Adrenalina	Anapen Junior	0,15 mg/dose	Soluzione iniettabile in una siringa pre-riempita	Uso parenterale
Svezia	ALK-Abelló A/S Bøge Allé 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	Adrenalina tartrato	Jext	300 mikrogram	Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita	Uso parenterale
Svezia	ALK-Abelló A/S Bøge Allé 6-8 DK-2970 Horsholm Denmark	Adrenalina tartrato	Jext	150 mikrogram	Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita	Uso parenterale
Svezia	PharmaSwiss Ceska republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 170 00 Prague Czech Republic	Adrenalina tartrato	Emerade	500 mikrogram	Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita	Uso parenterale
Svezia	PharmaSwiss Ceska republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 170 00 Prague Czech Republic	Adrenalina tartrato	Emerade	300 mikrogram	Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita	Uso parenterale

Stato Membro (in UE/SEE)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	INN	Nome di fantasia Nome	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Svezia	PharmaSwiss Ceska republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 170 00 Prague Czech Republic	Adrenalina tartrato	Emerade	150 mikrogram	Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita	Uso parenterale
Svezia	Meda AB Box 906 170 09 Solna Sweden	Adrenalina	Nepipe	300 mikrogram	Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita	Uso parenterale
Svezia	Meda AB Box 906 170 09 Solna Sweden	Adrenalina	Nepipe Junior	150 mikrogram	Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita	Uso parenterale
Olanda	Lincoln Medical Ltd. Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina	Anapen, oplossing voor injectie	0,3 microgram/dosis	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Olanda	Lincoln Medical Ltd. Unit 8 Wilton Business Centre Wilton, Salisbury SP2 0AH United Kingdom	Adrenalina	Anapen junior, oplossing voor injectie	0,15 microgram/dosis	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Olanda	Meda Pharma B.V. Krijgsman 20 1186 DM Amstelveen The Netherlands	Adrenalina	EpiPen Junior 150 microgram/dosis	0,15 microgram/dosis	Soluzione iniettabile in una siringa pre-riempita	Uso intramuscolare

Stato Membro (in UE/SEE)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	INN	Nome di fantasia Nome	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Olanda	Meda Pharma B.V. Krijgsman 20 1186 DM Amstelveen The Netherlands	Adrenalina	EpiPen 300 microgram/dosis	0,3 microgram/dosis	Soluzione iniettabile in una siringa pre-riempita	Uso intramuscolare
Olanda	ALK-Abelló A/S Bøge Allé 6-8 DK-2970 Hørsholm Denmark	Adrenalina	Jext 150 microgram, oplossing voor injectie	0,15 microgram/dosis	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Olanda	ALK-Abelló A/S Bøge Allé 6-8 DK-2970 Hørsholm Denmark	Adrenalina	Jext 300 microgram, oplossing voor injectie	0,3 microgram/dosis	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Regno Unito	Alk Abello A-S Bøge Alle 6-8 Hørsholm 2970 Denmark	Adrenalina tartrato	Jext 150 micrograms solution for injection in pre-filled pen	150 micrograms	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Regno Unito	Alk Abello A-S Bøge Alle 6-8. Hørsholm 2970 Denmark	Adrenalina tartrato	Jext 300 micrograms solution for injection in pre-filled pen	300 micrograms	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Regno Unito	Aurum Pharmaceuticals Limited, Bampton Road Harold Hill Romford Essex RM3 8UG United Kingdom	Adrenalina bitartrato	Adrenaline (epinephrine) 1 in 1000 solution for injection BP auto-injector	1 in 1000	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare/uso sottocutaneo

Stato Membro (in UE/SEE)	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	INN	Nome di fantasia Nome	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Regno Unito	Meda Pharmaceuticals Limited, Skyway House Parsonage Road, Takeley Bishops Stortford CM22 6PU United Kingdom	Adrenalina	EpiPen auto-injector 0.3mg	0.3 mg	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Regno Unito	Meda Pharmaceuticals Limited Skyway House, Parsonage Road, Takeley Bishops Stortford CM22 6PU United Kingdom	Adrenalina	EpiPen auto-injector 0.15mg	0.15 mg	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Regno Unito	PharmaSwiss Ceska republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 170 00 Prague Czech Republic	Adrenalina tartrato	Emerade 150 micrograms solution for injection in pre-filled pen	150 micrograms	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Regno Unito	PharmaSwiss Ceska republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 170 00 Prague Czech Republic	Adrenalina tartrato	Emerade 300 micrograms solution for injection in pre-filled pen	300 micrograms	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare
Regno Unito	PharmaSwiss Ceska republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 170 00 Prague Czech Republic	Adrenalina tartrato	Emerade 500 micrograms solution for injection in pre-filled pen	500 micrograms	Soluzione iniettabile	Uso intramuscolare

9.2 AUTOINIETTORI DI ADRENALINA: STATI UNITI

Ho poi analizzato anche gli autoiniettori e siringhe pre-riempite di epinefrina attualmente disponibili sul mercato negli Stati Uniti. Sono attualmente in commercio negli USA:

- **Autoiniettore EpiPen/EpiPen Jr**
- autoiniettore USP, prodotto da Mylan (generico di EpiPen)
- autoiniettore USP, prodotto da Teva Pharmaceutical Industrie (generico di EpiPen)
- **Autoiniettore Adrenaclick**
- autoiniettore USP, prodotto da Amneal Pharmaceuticals (generico di Adrenaclick)
- **Autoiniettore Auvi-Q**
- **Siringa pre-riempita Symjepi**



EpiPen/Fastjekt/Altellus

9.3 EPIPEN

EpiPen® è l'autoiniettore usa e getta che somministra l'adrenalina più famoso ed utilizzato a livello mondiale. E' stato progettato in modo che chiunque possa utilizzarlo in caso di emergenza, in modo facile, veloce e sicuro.

9.3.1 DOSAGGIO

EpiPen/Fastjekt è disponibile in due dosaggi:

- **EpiPen Jr.** da **165 mcg** consigliato per i **bambini** che pesano dai **7,5 ai 25 kg**, il quale possiede l'etichetta e la confezione **verde**.
- **EpiPen** da **300 mcg** consigliato per i **bambini e gli adulti** di peso superiore ai **25 kg**, il quale possiede l'etichetta e la confezione **gialla**.

9.3.2 CARATTERISTICHE DI EPIPEN



Una **custodia** per il trasporto flip top, progettata per l'**apertura con una sola mano**.

Un **tappo di sicurezza blu**.

Forma ovale per una **facile presa**.

Istruzioni illustrate.

Finestrella di controllo, così puoi assicurarti che la soluzione sia chiara e incolore. Sarà necessario sostituire EpiPen il prima possibile se la soluzione si scolorisce o contiene particelle solide. Una volta utilizzato l'autoiniettore, la finestrella di controllo diventerà scura.

Una **copertura dell'ago arancione incorporata** che mantiene l'ago coperto prima e dopo l'uso.

FINESTRELLA DI CONTROLLO



COPERTURA ARANCIONE DELL'AGO

Prima dell'uso



Dopo l'uso



9.3.3 MODALITA' DI UTILIZZO

Rimuovere EpiPen dalla custodia per il trasporto. Sdraiarsi con le **gambe leggermente sollevate** per mantenere costante il flusso sanguigno **o sedersi** se la respirazione è difficile.

1

Sfilare il cappuccio di sicurezza blu. Afferrare EpiPen nella mano dominante, con il pollice più vicino al cappuccio blu e formare un pugno attorno alla penna e rimuovere il cappuccio di sicurezza blu. Ricorda: "Blu al cielo, arancione alla coscia".



2

Posizionare la punta arancione. Tenere EpiPen a una distanza di circa 10 cm dall'esterno della coscia. La punta arancione dovrebbe puntare verso l'esterno della coscia.



3**Spingere l'estremità arancione.**

Spingere saldamente EpiPen nella parte esterna della coscia ad angolo retto (90°). Tenere saldamente contro la coscia per 3 secondi (udirà un "clic"). Il cappuccio arancione dell'ago si estenderà fino a coprire l'ago.

**4****Componi il 112.**

Massaggi il sito dell'iniezione per 10 secondi e chiami il 112, chiedi un'ambulanza e dichiara "anafilassi".



Ogni EpiPen può essere **utilizzata solo una volta.**

Se i sintomi non migliorano, puoi somministrare un secondo EpiPen **dopo 5-15 minuti.**

Poiché EpiPen è **esclusivamente un trattamento d'emergenza**, immediatamente **dopo il suo utilizzo deve sempre richiedere un intervento medico.** Chiami il 112, chiedi un'ambulanza per condizione di "anafilassi", anche se i sintomi sembrano essere migliorati. Avrà bisogno di **andare in ospedale per osservazione** e per ulteriori trattamenti come richiesto. Questo poiché la reazione potrebbe avvenire nuovamente in un secondo momento.

Mentre aspetta l'ambulanza deve **sdraiarsi con i piedi sollevati** a meno che questo le provochi mancanza di respiro, in tal caso deve **sedersi.** Chieda a qualcuno di rimanere con lei fino all'arrivo dell'ambulanza nel caso si sentisse di nuovo male.

I pazienti incoscienti devono essere girati su un fianco in posizione di recupero.



Jext

9.4 JEXT

Jext è una penna autoiniettore di adrenalina monouso. Ogni Jext **inietta una singola dose** di adrenalina premisurata per il **trattamento di emergenza dell'anafilassi.**

L'ago è contenuto nel Jext prima dell'uso e viene automaticamente coperto dalla protezione nera dell'ago dopo l'uso. Jext è stato progettato per essere semplice e affidabile.

9.4.1 DOSAGGIO

Jext è disponibile in due diverse dosi:

- **300 mcg** per pazienti di **peso superiore a 30 kg**
- **150 mcg** per pazienti di **peso compreso tra 15 e 30 kg**

9.4.2 CARATTERISTICHE DI JEXT



Il **tappo giallo** è un tappo di sicurezza che non permette l'attivazione di Jext. Prima di utilizzare Jext è infatti necessario **rimuoverlo**.

Le indicazioni e il colore della scritte, mettono in evidenza la dose, per bambini gialla da 150 mcg e per adulti rossa da 300 mcg.

La **punta nera** deve essere posizionata e premuta contro la gamba. Una volta udito il click l'iniezione è iniziata. Una volta rimosso l'autoiniettore dalla gamba, **la punta nera si allungherà coprendo completamente l'ago**, rendendolo sicuro.

SERVIZI ASSOCIATI



È possibile scaricare un **app gratuita** per l'assistenza ai pazienti Jext. L'app dispone di funzioni utili per gli spostamenti, tra cui:

- **una guida in caso di emergenza:** con i istruzioni dettagliate per l'utilizzo di Jext in caso di emergenza e fornisce un servizio di localizzazione e invita te o tuo figlio a chiamare il 999 nel Regno Unito o il 112 in Irlanda, per un'ambulanza.

- **video educativi:** puoi guardare i video dimostrativi di Jext, incluso "Come usare", per insegnare a te stesso, a tuo figlio, alla sua famiglia e ai suoi amici cosa fare in caso di reazione anafilattica

- **servizio di avviso di scadenza:** puoi registrarti al servizio di avviso di scadenza per ricevere avvisi gratuiti quando Jext di tuo figlio sta per scadere. Ci saranno tre messaggi di "avviso":

4 settimane prima, 2 settimane prima e il giorno dopo la scadenza di Jext.

- **aiuto in vacanza:** l'app di Jext fornisce frasi utili per aiutare te e tuo figlio a spiegare la vostra allergia durante le vacanze.

9.4.3 MODALITA' DI UTILIZZO



1) afferrare Jext nella mano dominante (quella con cui si scrive) con il pollice più vicino al cappuccio giallo.

2) toglie il cappuccio giallo con l'altra mano.

3) posizionare la punta nera dell'iniettore contro l'esterno della coscia, tenendo l'iniettore ad angolo retto (circa 90°) rispetto alla coscia.

4) spingere con decisione la punta nera nella parte esterna della coscia fino a sentire un "click" che conferma che l'iniezione è iniziata, quindi tenerlo premuto. Tenere saldamente in posizione l'iniettore contro la coscia per 10 secondi (un conteggio lento fino a 10) quindi rimuovere. La punta nera si estenderà automaticamente e nasconderà l'ago.

5) massaggiare l'area di iniezione per 10 secondi. Cerca immediatamente assistenza medica.

Inoltre, è necessario:

6) ricorrere ad un medico: Chiama il 999 o il 112, chiedi un'ambulanza e di "anafilassi". Se non sei in grado di effettuare la chiamata, fatti chiamare da qualcun altro.

7) essere preparato: Utilizzare un secondo Jext dopo 5-15 minuti se i sintomi non migliorano. Porta sempre con te un Jext in più.

Emerade

9.5 EMERADE

Emerade è un **autoiniettore di adrenalina** utilizzato per il trattamento di emergenza di reazioni allergiche gravi, acute (anafilassi) a cibi, medicinali, punture di insetti, punture, altri allergeni o per anafilassi indotta da esercizio. Emerade eroga una **singola dose di adrenalina** ed è venduto in confezioni da **1 o 2 penne preriempite**.

9.5.1 DOSAGGIO

Emerade è disponibile in dosi da **150 mcg, 300 mcg e 500 mcg**.

La dose sarà decisa dal medico, che la agghiuisterà individualmente per te, ad esempio in base al tuo **peso corporeo**.

Un dosaggio inferiore a 150 microgrammi non può essere somministrato con sufficiente precisione nei **bambini di peso inferiore a 15 kg** e pertanto l'uso non è raccomandato se non sotto consiglio medico.

Per gli **adulti sotto i 60 kg** --> la dose abituale è **300 mcg**.

Per gli **adulti sopra i 60 kg** --> la dose abituale è **da 300 a 500 mcg**.

Per i **bambini tra 15 kg e 30 kg** --> la dose abituale è **150 mcg**.

Per i **bambini sopra i 30 kg** --> la dose abituale è **300 mcg**.

Per gli **adolescenti sopra i 30 kg** --> devono essere seguite le raccomandazioni sul **dosaggio per i pazienti adulti**.

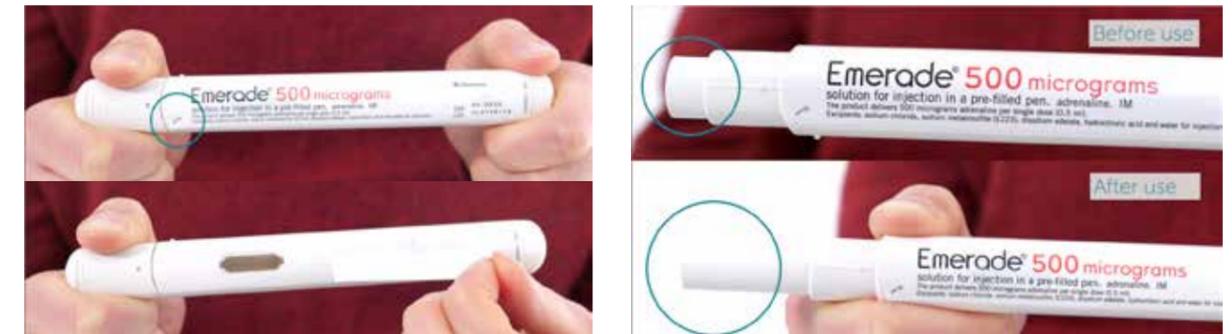
9.5.2 CARATTERISTICHE DI EMERADE

Il dispositivo è un cilindro bianco in cui una protezione dell'ago **copre l'ago e il meccanismo di attivazione**.

La **lunghezza dell'ago** esposto cambia a seconda dell'autoiniettore:

- in Emerade da **150 mcg** è lungo **16 mm**
- in Emerade da **300 mcg** è lungo **23 mm**.

L'ago in Emerade è **protetto prima, durante e dopo l'iniezione**.



Quando l'iniezione è completata, **lo stantuffo è visibile nella finestra di ispezione sollevando l'etichetta**. Una volta usato l'autoiniettore, la **finestra d'ispezione** apparirà **colorata**, **blu** nell'autoiniettore da **500 mcg**, **verde** nell'autoiniettore da **300 mcg** e **gialla** nell'autoiniettore da **150 mcg**.



Conservi la confezione esterna originale, tuttavia durante il trasporto da parte del paziente / assistente è consigliabile riporlo nella custodia appositamente progettata fornita. La penna deve essere sempre conservata in questo modo per assicurarsi che sia protetta.

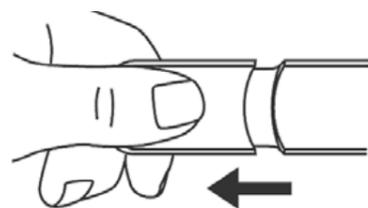
Conservare a temperatura inferiore a 25 °C. Non congelare. Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla confezione esterna.



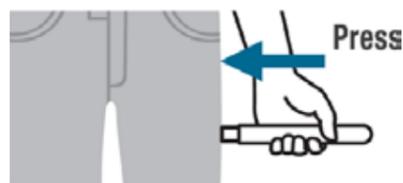
La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese. **Controllare periodicamente la soluzione** attraverso la **finestra di ispezione** dell'unità sollevando l'etichetta per assicurarsi che la soluzione sia **limpida e incolore**. Eliminare e sostituire Emerade se la **soluzione è scolorita o contiene precipitato**. Ispezionare l'autoiniettore in **caso di caduta**. **Sostituirlo se si notano danni o perdite**.

9.5.3 MODALITA' DI UTILIZZO

Emerade deve essere utilizzato **solo per l'iniezione nella parte esterna della coscia**. L'iniezione avviene quando Emerade viene premuto nella coscia. **Può essere somministrato attraverso l'abbigliamento**. Non deve essere iniettato nel gluteo (il sedere).



1. Rimuovere la protezione dell'ago.



2. Posizionare e premere Emerade contro il lato esterno della coscia. Sentirai un clic quando l'iniezione entra nel muscolo.



3. Tenere Emerade contro la coscia per circa 5 secondi. Successivamente massaggiare leggermente il sito di iniezione. Cerca immediatamente assistenza medica.

A volte una singola dose di adrenalina può non essere sufficiente per invertire completamente gli effetti di una grave reazione allergica. Per questo motivo, è probabile che il medico le prescriva più di un Emerade. Se i suoi sintomi non sono migliorati o si sono deteriorati entro 5-15 minuti dalla prima iniezione, lei o la persona con lei deve effettuare una seconda iniezione. Per questo motivo dovresti portare sempre con te più di un Emerade. Emerade è concepito come trattamento di emergenza. Dovresti sempre ottenere assistenza medica immediatamente dopo aver usato Emerade.

Chiama i soccorsi e dichiara "anafilassi" anche se i sintomi sembrano migliorare. Dovrai recarti in ospedale per l'osservazione e ulteriori trattamenti, se necessario. Questo perché la reazione potrebbe ripetersi in un secondo momento. Porta con te l'autoiniettore usato.

Mentre aspetti l'ambulanza, dovresti **sdraiarti con i piedi sollevati** a meno che questo non ti crei affanno nel respirare, in questo caso **dovresti stare seduto**. Chiedi a qualcuno di restare con te fino all'arrivo dell'ambulanza nel caso in cui ti senti di nuovo male. **I pazienti incoscienti** devono essere **posti su un fianco in posizione laterale di sicurezza**.



Anapen/Chenpen/Fastpen

9.6 ANAPEN

Anapen consiste in una **siringa pre-riempita con adrenalina** contenuta in un **dispositivo automatico per iniezione** (Auto-Iniettore). Questo inietta una singola dose di adrenalina nel muscolo. Questo medicinale è solo per le emergenze e, dopo averlo usato, deve richiedere immediatamente assistenza medica

9.6.1 DOSAGGIO

Anapen/Chenpen è disponibile in due dosaggi:

- da **300 mcg** consigliato per gli **adulti**
- da **150 mcg** consigliato per i **bambini e gli adolescenti** di peso superiore ai 15 kg

Un dosaggio inferiore a 150 microgrammi non può essere somministrato con sufficiente accuratezza nei **bambini che pesano meno di 15 kg**, pertanto l'uso non è consigliato a meno che il bambino sia in pericolo di vita e la somministrazione avvenga sotto supervisione medica.

9.6.2 CARATTERISTICHE DI ANAPEN



- **TAPPO DI SICUREZZA GRIGIO:** questo copre il pulsante di accensione rosso. Blocca la pressione accidentale del pulsante.
- **BOTTONE ROSSO DI ATTIVAZIONE:** questo pulsante rosso serve per attivare la somministrazione di adrenalina.
- **INDICATORE DI INIEZIONE:** l'indicatore di rilascio rosso conferma che l'adrenalina è stata somministrata.
- **FINESTRA DI ISPEZIONE:** consente di confermare che l'adrenalina è limpida, incolore e pronta per l'uso.
- **OTTURATORE GIREVOLE DELLA FINESTRA CHE ESPONE LA SOLUZIONE:** ruota l'otturatore girevole delle finestrelle che espongono la soluzione per allineare le lenti con le finestre sull'Auto-iniettore
- **ETICHETTA CON FRECCIA:** l'etichetta dell'estremità dell'ago identifica chiaramente l'estremità dell'iniezione.
- **PROTEZIONE INTERNA RIGIDA DELL'AGO:** progettato per una migliore protezione dell'ago della siringa.
- **PROTEZIONE NERA DELL'AGO:** protegge l'ago quando il paziente non utilizza l'autoiniettore Anapen. Può essere sostituito dopo l'uso per evitare ferite da puntura d'ago.

CONTROLLO DELL'AUTOINIETTORE ANAPEN

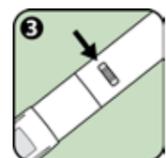
Prima di usare l'Auto-Iniettore Chenpen, deve controllarlo come segue:



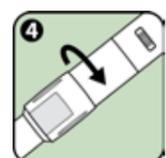
1. Ruoti completamente in senso anti-orario l'otturatore girevole delle finestrelle che espongono la soluzione come mostrato dalla freccia per allineare le lenti con le finestre dell'Auto-Iniettore



2. Guardi attraverso le lenti nella finestrella che espone la soluzione. Controlli che la soluzione sia limpida ed incolore. Se è torbida, colorata o contiene particelle, butti via l'Auto-Iniettore Chenpen



3. Si accerti che l'indicatore di iniezione non sia rosso. Se è rosso questo significa che l'Auto-Iniettore Chenpen è già stato usato e bisogna buttarlo via.



4. Ruoti completamente in senso orario la copertura mobile delle finestrelle che espongono la soluzione, come mostrato dalla freccia, per assicurarsi che entrambe le finestrelle siano coperte. Rimetta l'Auto-Iniettore Chenpen nell'astuccio finché non le serve.

9.6.3 MODALITA' DI UTILIZZO



1
Rimuovere la protezione nera dell'ago tirando con forza nella direzione della freccia. Questo rimuove anche una protezione grigia dell'ago.



2
Rimuovere il cappuccio di sicurezza grigio dal pulsante di accensione rosso estraendolo dal dispositivo.



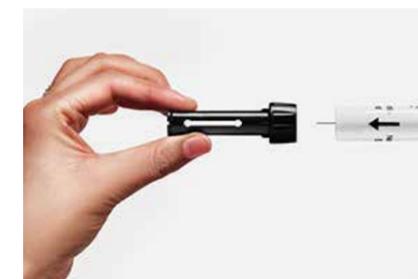
3
Tenga l'estremità aperta dell'ago (etichettata "estremità dell'ago") di Anapen contro la parte esterna della coscia. Se necessario, puoi usare un Anapen attraverso indumenti leggeri, come denim, cotone o poliestere.



4
Premi il pulsante di accensione rosso in modo che scatti. Continua a tenere l'Autoiniettore Anapen contro l'esterno della coscia per 10 secondi. Rimuovere lentamente Anapen dalla coscia, quindi massaggiare delicatamente l'area di iniezione.



5
L'indicatore di iniezione diventerà rosso. Questo mostra che l'iniezione è completa. Se l'indicatore di iniezione non è rosso, l'iniezione deve essere ripetuta con un nuovo Anapen. Se nel caso in cui un dispositivo non fosse sufficiente per invertire la reazione o il dispositivo non funzionasse, prepararsi a somministrare una seconda dose.



6
Dopo l'iniezione, l'ago sporge. Per coprirlo, fare clic sull'estremità larga dello scudo dell'ago nero sull'estremità aperta (estremità dell'ago) dell'iniettore automatico Anapen (come indicato dalla freccia)



Adrenaclick

9.7 ADRENACLICK

Adrenaclick è un autoiniettore per le iniezioni di emergenza di adrenalina. È un medicinale usato per reazioni allergiche pericolose per la vita come gonfiore grave, problemi respiratori o calo di pressione sanguigna. Le reazioni allergiche possono essere causate da insetti, iniezioni, cibo, medicine, esercizio fisico o cause sconosciute. Dopo aver usato Adrenaclick, vai subito dal medico o al pronto soccorso per ulteriori accertamenti ed eventuali cure mediche.

9.7.1 DOSAGGIO

Adrenaclick è disponibile in due dosaggi:

- da **300 mcg** consigliato per gli **adulti** e gli adolescenti di **peso superiore ai 30 kg**.
- da **150 mcg** consigliato per i **bambini** e gli adolescenti di **peso tra i 15 kg e i 30 kg**.

La dose di adrenalina consigliata per i pazienti che pesano **30kg** o all'incirca, è di 300 mcg.

9.7.2 CARATTERISTICHE DI ADRENACLICK

Adrenaclick è un autoiniettore per le iniezioni di emergenza di adrenalina. È composto da un case esterno per trasportarlo in giro che si apre svitandosi, dall'autoiniettore con due tappi di sicurezza blu alle due estremità che coprono un'estremità rossa che indica l'estremità dell'iniezione dove troviamo l'ago, e la parte opposta trasparente come tutta la parte centrale che indica l'estremità della presa. Qua sotto possiamo ben vedere le varie parti:



9.7.3 MODALITÀ DI UTILIZZO

Step A



- Estrarre il cappuccio terminale **GRIGIO (1)**; ora vedrai una punta **ROSSA**. Non mettere mai il pollice, le dita o la mano sulla punta **ROSSA**.

- Sfilare il cappuccio **GRIGIO** nell'altra estremità **(2)**.

Step B



- Metti la punta **ROSSA** contro il centro del lato esterno della coscia (parte superiore della gamba) come mostrato. Può passare attraverso i vestiti.

- Prema con forza finché l'ago non entra nella coscia (parte superiore della gamba) attraverso la pelle. Tienilo in posizione mentre conti lentamente fino a 10.

- Rimuovere Adrenaclick dalla coscia.

- Controlla la punta **ROSSA**. Se l'ago è esposto, ha ricevuto la dose. Se l'ago non è visibile, ripetere il passaggio B.

Step C



Chiama i soccorsi, componendo il 911.

Controllare periodicamente che il medicinale in Adrenaclick non sia torbido, scolorito o depositi. In tal caso, è necessario smaltirlo e ottenere un sostituto. Adrenaclick non è impermeabile, quindi se viene immerso in acqua o in qualsiasi altro liquido, non può essere utilizzato.

Auvi-Q

9.8 AUVI-Q

Auvi-Q (iniezione di epinefrina) è un medicinale su prescrizione usato per trattare reazioni allergiche potenzialmente letali, inclusa l'anafilassi, in persone che sono a rischio o hanno una storia di reazioni allergiche gravi. Auvi-Q è per la somministrazione immediata (o per il caregiver) e non sostituisce le cure mediche di emergenza. Cercare immediatamente cure mediche dopo aver usato AUVI-Q. Ogni AUVI-Q contiene una singola dose di epinefrina.

AUVI-Q deve essere iniettato solo nella parte esterna della coscia, se necessario attraverso gli indumenti.

9.8.1 DOSAGGIO

Auvi-Q è disponibile in tre dosaggi:

- da **100 mcg** consigliato per i neonati e **bambini di peso tra i 7 kg e i 15 kg.**
- da **150 mcg** consigliato per i **bambini** e gli adolescenti di **peso tra i 15 kg e i 30 kg.**
- da **300 mcg** consigliato per gli **adulti** e gli adolescenti di **peso superiore ai 30 kg.**

Auvi-Q 0,1 mg è il primo e unico autoiniettore di epinefrina approvato dalla FDA progettato per neonati e bambini piccoli (16,5 libbre-33 libbre).



9.8.2 CARATTERISTICHE DI AUVI-Q



TASCABILE

Auvi-Q è il primo autoiniettore di adrenalina pensato per adattarsi alla maggior parte delle tasche grazie alle dimensioni di una carta di credito e lo spessore di un telefono cellulare.



ISTRUZIONI VOCALI

Auvi-Q possiede un comando vocale che guida i caregiver nella somministrazione dell'adrenalina, che siano formati o meno.



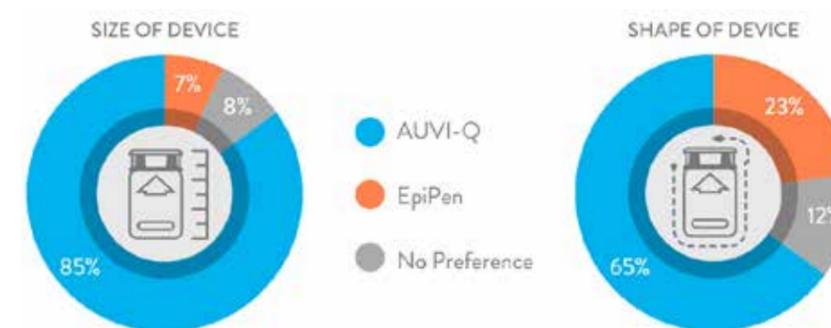
AGO AUTO-RETRATTILE

Auvi-Q possiede una lunghezza dell'ago più corta disponibile, l'ago non risulta visibile prima, durante e dopo l'iniezione.



FACILITA' D'USO

Per somministrare la dose di adrenalina contenuta in Auvi-Q è sufficiente premere la parte superiore e tenerla premuta per 2 secondi.

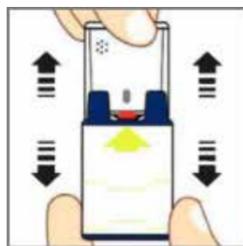


In uno studio in cui **693 persone (età 11-65)** sono state interrogate sulle loro preferenze, AUVI-Q è stato significativamente ($P < 0,001$) preferito rispetto a EpiPen in queste 2 misurazioni. **Sia gli adulti che i pazienti pediatrici sono stati in grado di completare una iniezione simulata di epinefrina alla prima prova anche con poca o nessuna formazione.**



In uno studio, il **100% degli adulti** di età compresa tra 16 e 55 anni ($n = 20$) e il **95% dei pazienti pediatrici** di età compresa tra 7 e 15 anni ($n = 20$) sono stati in grado di **completare correttamente** un'iniezione simulata di una dose di epinefrina **con AUVI-Q al primo tentativo senza commettere un errore** di utilizzo critico o **senza ricevere alcuna formazione** da un operatore sanitario.

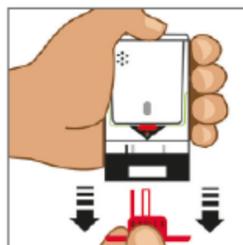
9.8.3 MODALITÀ DI UTILIZZO



FASE 1

Estrarre AUVI-Q dal case esterno.

Non andare al passaggio 2 finché non si è pronti per utilizzare AUVI-Q. Se non sei pronto per utilizzare AUVI-Q, rimettilo nella custodia esterna.

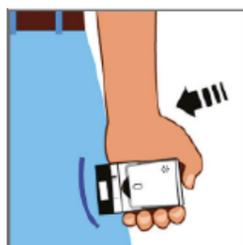


FASE 2

Abbassare la protezione di sicurezza rossa e staccarla da AUVI-Q.

Per ridurre la possibilità di un'iniezione accidentale, non toccare la base nera dell'autoiniettore, che è il punto in cui esce l'ago. Se si verifica un'iniezione accidentale, richiedere immediatamente assistenza medica.

Nota: la protezione di sicurezza rossa è realizzata per adattarsi saldamente. Tirare con decisione per rimuoverla.



FASE 3

Posizionare l'estremità nera di AUVI-Q contro la parte centrale della coscia esterna, quindi spingere con decisione finché non si sente un click e un sibilo, e tenerla in posizione per 2 secondi.

AUVI-Q può iniettare attraverso gli indumenti, se necessario. Iniettare SOLO al centro della parte esterna della coscia. Per ridurre al minimo il rischio di lesioni correlate all'iniezione, istruire il caregiver a tenere saldamente in posizione la gamba di un bambino piccolo o neonato durante la somministrazione di AUVI-Q.

Quando usi AUVI-Q:

- Dopo l'attivazione di AUVI-Q inizia **un conto alla rovescia** di 2 secondi
- le istruzioni vocali guidano l'utente attraverso ogni fase del processo di iniezione di epinefrina. Quando l'iniezione è stata somministrata AUVI-Q emetterà un **segnale acustico** e le **luci lampeggeranno in rosso**.

L'anafilassi può verificarsi **ovunque** e **le persone con poca o nessuna formazione** (tate, insegnanti, conducenti di autobus, allenatori, colleghi, personale di un ristorante ecc) possono essere **chiamate a iniettare adrenalina**.



Siringa preriempita Symjepi

9.9 SIRINGA PRERIEMPITA SYMJEPI

SYMJEPI è il dispositivo per le emergenze allergiche che si adatta alla tua vita.

SYMJEPI mantiene la fiducia necessaria per gestire le emergenze allergiche **a portata di mano**, ovunque tu sia e **contiene lo stesso medicinale degli autoiniettori** di epinefrina (EAI) più utilizzati ed è confezionato in un **dispositivo compatto, facile da trasportare e pronto per l'uso**.

9.9.1 DOSAGGIO

SYMJEPI è disponibile in 2 dosaggi:

- 1) **SYMJEPI 0,3 mg** è per pazienti che pesano circa 66 libbre (30 kg) o più
- 2) **SYMJEPI 0,15 mg** è per pazienti che pesano da 33 libbre a 66 libbre (da 15 kg a 30 kg)

9.9.2 CARATTERISTICHE DI SYMJEPI

Il dispositivo di iniezione SYMJEPI è più piccolo del più utilizzato autoiniettore, quindi sta facilmente in tasca o in borsa quando sei in viaggio. Ogni dispositivo **eroga 1 dose di epinefrina** in una situazione di reazione allergica di emergenza.



La **finestra** ti dà la certezza che il medicinale è stato somministrato.

È possibile che nel dispositivo sia rimasto del medicinale, ma è stata iniettata la dose corretta se lo **stantuffo è stato spinto fino in fondo** e la finestra è **almeno parzialmente bloccata**.



Il dispositivo SYMJEPI ha un **ago più sottile** di quelli negli EAI più utilizzati



Il dispositivo SYMJEPI è dotato di una **protezione di sicurezza** per un'attenta manipolazione

SYMJEPI viene fornito come **confezione da 2** in una comoda custodia per il **trasporto** che può essere separata se necessario.



9.9.3 MODALITA' D'UTILIZZO

1 | Ready



Quando è pronto per usare SYMJEPI, toglia il cappuccio per esporre l'ago. Per garantire che non vi siano perdite accidentali di adrenalina, non toccare lo stantuffo finché l'ago non è completamente inserito.

2 | Steady



Tenendo per le dita, inserire lentamente l'ago nella coscia. SYMJEPI può essere iniettato attraverso gli indumenti, se necessario.

3 | Go



Dopo che l'ago è nella coscia, spinga lo stantuffo fino in fondo finché non scatta in posizione. Mantieni la posizione per 2 secondi. Rimuovere l'ago e massaggiare l'area per 10 secondi. La dose corretta è stata iniettata se lo stantuffo è stato spinto fino in fondo e la finestra della soluzione è almeno parzialmente bloccata.

4 | Protect



Una volta che l'iniezione è stata somministrata, usando una mano con le dita dietro l'ago, far scorrere la protezione di sicurezza verso l'alto finché non scatta per coprire l'ago.
Nota: SYMJEPI deve essere iniettato SOLO al centro della parte esterna della coscia. Non iniettare in vena, glutei, dita delle mani, dei piedi, mani o piedi.



Sii consapevole

I bambini possono dimenarsi in queste situazioni stressanti. Durante l'iniezione SYMJEPI, tieni saldamente in posizione la gamba del tuo bambino e limita i suoi movimenti. Ciò ridurrà il rischio di lesioni correlate all'iniezione.



Stai attento

SYMJEPI è dotato di una protezione di sicurezza per mantenerti protetto. Non dimenticare di farlo scorrere verso l'alto per coprire l'ago prima di rimettere il dispositivo SYMJEPI usato nella sua custodia.



Chiedere aiuto

Rivolgersi immediatamente a un medico dopo aver usato SYMJEPI. Potrebbe essere necessaria ulteriore assistenza medica e potrebbe essere necessario utilizzare il secondo dispositivo se i sintomi persistono.

Conclusioni

10.1 LA DISINFORMAZIONE RIGUARDO L'ANAFILASSI E I TABÙ SULL' ADRENALINA

L'**anafilassi** rappresenta una patologia sistemica che **può mettere a rischio la vita** dell'individuo colpito in **pochi istanti**. Non essendo una emergenza medica di facile prevenzione, a causa della complessità dei fattori che possono o non possono influenzare la reazione allergica alla base che la fa scaturire, a causa dell'impossibilità di essere certi di evitare certi allergeni come per esempio gli aereoallergeni, e a causa dell'alta percentuale di reazioni anafilattiche ad oggi definite ancora come **idiopatiche** perchè ancora inspiegabili nella medicina attuale, l'anafilassi è un rischio per tutti, ovunque, ancor di più per i soggetti che soffrono di allergie o di malattie respiratorie connesse alle allergie come asma/rinite allergica ecc. Riguardo tale tema, esiste ancora **molta disinformazione** e molti tabù che spesso provocano solo che un peggioramento nella diagnosi e gestione di questi eventi. Nonostante tutto, attualmente il cardine della **gestione di un evento anafilattico** rimane il rapido riconoscimento dei segni e sintomi premonitori e il loro **trattamento immediato con l'adrenalina** per via iniettiva intramuscolare. L'adrenalina è il **farmaco salvavita**, e a differenza di quanto si pensi, è il mancato o il ritardato uso che può provocare le reazioni peggiori, perfino la morte.

10.2 L'IMPORTANZA DELLA TEMPESTIVITÀ DELL'INTERVENTO E MANCANZA DEGLI AUSILI IDONEI NEI LUOGHI PUBBLICI

Punto focale della reazione anafilattica è la **rapidità** con la quale tali reazioni si scaturiscono, ciò spesso non permette ai soccorritori o al personale sanitario di raggiungere il luogo dell'accaduto e di intervenire tempestivamente. Proprio per questo è di fondamentale importanza che i luoghi pubblici, soprattutto quelli più a rischio, dispongano di kit di pronto intervento immediato in queste situazioni.

L'adrenalina può essere autoiniettata tramite l'uso di un ausilio medico, l'**autoiniettore** con siringa preriempita che rende il processo più rapido e facile da parte di chiunque. Nonostante ciò, gli autoiniettori attuali, presentano delle problematiche, spesso legate anche ad azioni non chiaramente comprensibili, che potrebbero portare l'utente ad assumere un comportamento sbagliato, a causa delle numerose azioni, a causa soprattutto della soglia di attenzione ridotta dovuta all'ansia che un tale evento può provocare anche nella persona che sta intervenendo. Ovviamente, l'utente che interviene sulle persone che hanno in corso uno shock anafilattico, fa comunque parte di un personale correttamente formato a riguardo i sintomi, i segni premonitori e le procedure da seguire. È altrettanto fondamentale ricordare che l'**uso dell'autoiniettore non sostituisce l'intervento successivo da parte del personale sanitario o del 118**, che restano comunque **tappe obbligatorie** dell'iter da seguire nella gestione e nel monitoraggio di una reazione anafilattica, ma rappresentano un **primo intervento**, che può sembrare banale ma che in questi casi è di primaria importanza.

10.3 L'IMPATTO AMBIENTALE GENERATO DAGLI AUTOINIETTORI MONODOSE

Dalle ricerche preliminari inoltre, è sorto il problema dell'impatto ambientale degli autoiniettori attualmente presenti sul commercio. Tutti gli autoiniettori attuali sono **usa e getta**, ovvero sono progettati per essere utilizzati una sola volta e poi essere buttati. L'adrenalina contenuta al loro interno è un medicinale con breve durata di scadenza (circa 18 mesi) e questo implica spesso che gli autoiniettori prodotti, vengano necessariamente buttati senza neanche essere stati mai utilizzati, creando un impatto ambientale elevato pressochè inutile. Inoltre il meccanismo di funzionamento interno di tutti gli iniettori è formato da componenti con materiali altamente performanti che non possono essere differenziati nella loro dismissione a causa del medicinale scaduto al loro interno.

Fase progettuale

Studio sull'usabilità

L'**adrenalina**, il farmaco di prima scelta per la cura dell'anafilassi, è confezionata in dispositivi automatici, gli **autoiniettori**, che permettono, a chi sviluppa questa grave condizione, di somministrarsela da solo o di farsela somministrare tempestivamente con facilità.

11.1 LA RAPIDITÀ D'AZIONE

Essendo lo shock anafilattico una reazione di tipo esplosivo, ovvero a rapida comparsa, può provocare la morte di una persona se non prontamente trattato. Questa condizione è una **emergenza medica** nella quale è fondamentale che il prodotto, in questo caso l'autoiniettore sia caratterizzato da un **facile e rapido utilizzo**. La **rapidità** nello svolgere l'iniezione è di primaria importanza, ogni minuto può condizionare la vita della persona colpita. Analizzando il contesto dei **luoghi pubblici**, la mancanza di kit destinati al soccorso in questa emergenza, provoca una carenza di questi ultimi, i quali sono luoghi dove può con più probabilità avvenire una reazione anafilattica. Gli autoiniettori esistenti sul mercato non sono idonei all'utilizzo in un contesto d'uso pubblico. Per questo motivo ho pensato di creare un **kit di autoiniettori di adrenalina per luoghi pubblici** in modo da cercare di risolvere le problematiche relative agli aspetti tecnici dell'atto di iniezione di adrenalina.

11.2 LA SCADENZA

Normalmente l'**adrenalina delle siringhe preriempite degli autoiniettori ha una durata che raggiunge i 18 mesi**, dopodiché non è più consigliato il suo utilizzo.

Ragionando su questo punto, ho notato che **tutti gli autoiniettori esistenti attualmente sono usa e getta**, spesso però non vengono nemmeno utilizzati e direttamente prodotti, scaduti e buttati.

Il meccanismo interno è un meccanismo molto complesso che fa scattare la siringa ma non permette a questa di poter essere ricaricata dopo l'uso o sostituita nel caso in cui fosse scaduta. Così ho pensato di creare un autoiniettore ricaricabile, in modo da **porre fine all'usa e getta spesso senza neanche l'utilizzo**.

Negli Stati Uniti, nel 2016, si è scatenata una polemica contro i prezzi rialzati di EpiPen, uno dei marchi di autoiniettori di adrenalina più famosi a livello globale, prodotto dalla casa farmaceutica Mylan.

Il prodotto è in circolazione dal 1977 ma Mylan lo controlla dal 2007. Da allora, il costo in Usa è cresciuto del 400% arrivando a punte di 600 dollari per una confezione contenente due autoiniettori. Attualmente gli autoiniettori, non sono facilmente reperibili in tutti gli Stati in quantità abbondanti ma perlomeno in Italia, non costano meno di 75/80 euro ognuno, e non possono essere comprati senza prescrizione medica.

Questo porta anche gli utenti più a rischio a cercare il più possibile di evitare di comprarlo, nonostante le loro precedenti reazioni anafilattiche e i rischi, a causa dei costi, della sua delicatezza, della breve scadenza ecc.

11.3 L'AUTOINIETTORE RICARICABILE

Ho ragionato così sul fatto che un **autoiniettore di adrenalina ideale**, soprattutto per **i luoghi pubblici** e per le emergenze, sarebbe stato un autoiniettore in grado di essere ricaricato e quindi riutilizzato composto principalmente da due parti:

- l'autoiniettore che si potesse aprire con un meccanismo che si potesse ricaricare, il quale rappresentava la parte duratura del prodotto
- la siringa contenente il medicinale, che per forza di cose, rappresentasse la parte usa e getta del prodotto.

Il principio alla base di ciò è il principio guida della sostenibilità, cioè lo **sviluppo sostenibile**, che riguarda, in modo interconnesso, l'ambito ambientale, quello economico e quello sociale.

Per quanto riguarda l'ambito **ambientale**, si ricarica e quindi riutilizza un prodotto, evitando quindi un rifiuto che nel caso dell'autoiniettore, composto da meccanismi e vari materiali sarebbe stato impossibile da differenziare con facilità, e quindi l'impatto ambientale ad esso connesso.

Per quanto riguarda l'ambito **economico**, la siringa monodose appositamente progettata per l'autoiniettore, crea una sorta di Customer Loyalty nei confronti dell'azienda produttrice di questo prodotto, perchè l'utente è costretto a comprare le ricariche appositamente progettate per continuare ad utilizzare questo prodotto. Inoltre, il prezzo di una siringa monodose è di molto inferiore al prezzo di un autoiniettore usa e getta, uno dei fattori più rilevanti per l'utente è infatti il buon rapporto qualità-prezzo.

Per quanto riguarda l'ambito **sociale** perchè può consapevolizzare le persone di un rischio attuale che continua erroneamente ad essere sottovalutato a causa della disinformazione e dell'inconsapevolezza, che portano poi ad un'incapacità di reazione nel momento del bisogno.

11.4 BRIEF PROGETTUALE

Analizzando gli autoiniettori attuali, l'iter procedurale da seguire e la percentuale di errore da parte dell'utente (nonostante sia formato) mi sono posta degli obiettivi che il mio prodotto avesse dovuto risolvere:

1) SOSTENIBILITA': grazie alle ricerche preliminari e al contesto d'uso relativo ai luoghi pubblici, obiettivo primario è quello di creare un ausilio per l'intervento nel caso di shock anafilattico nei luoghi pubblici che sia riutilizzabile, ricaricabile, duraturo.

2) INCLINAZIONE: uno degli aspetti più importanti dell'iniezione di adrenalina è l'inclinazione della siringa con cui viene fornita al corpo la dose di adrenalina. Questo perchè è fondamentale che l'iniezione avvenga per via intramuscolare, ovvero che l'ago, raggiunga lo strato muscolare, per permettere all'adrenalina di entrare in circolo istantaneamente. Per far ciò è necessario che la siringa o comunque l'autoiniettore siano perpendicolari al sito d'iniezione, che per quanto riguarda l'anafilassi si predilige il muscolo vasto laterale.

3) LUNGHEZZA AGO: la lunghezza dell'ago sempre per i motivi sovrastanti è fondamentale.

Per le iniezioni intramuscolari si consigliano:

- ago da 16 a 25 mm per il muscolo vasto laterale (sia bambini che adulti)
- ago da 16 a 32 mm per il deltoide (bambini) o dai 25 ai 38 mm (adulti)
- ago da 38 mm (adulti) e 25 mm (bambini)

Con un ago di calibro 22G/24G (0,711 mm/0,558 mm) e una siringa di adrenalina contenente 300mcg in soluzione di 0,3 ml per gli adulti e 150 mcg in soluzione da 0,3 ml per bambini, in siringhe da insulina.

4) TEMPO D'INIEZIONE: ogni autoiniettore a causa del suo meccanismo necessita di tempistiche diverse. Il tempo d'iniezione va in un range compreso tra i 3 e i 10 secondi.

5) COMODITA': l'ausilio deve essere ergonomico e comodo, in modo da non scivolare e da non permettere all'utente di compiere errori.

6) FUNZIONAMENTO INTUITIVO, FACILE E VELOCE: l'ausilio deve altresì essere intuitivamente rapido nell'utilizzo e non deve permettere all'utente di commettere errori o dimenticanze.

7) CONSERVAZIONE IDEALE: l'adrenalina presente nelle siringhe preimpilate contenute all'interno degli autoiniettori è pronta all'uso ma è però necessario che venga ben conservata, non congelata ne sia esposta a fonti di calore o fonti luminose, non deve essere conservata a lungo con temperature che superino i 25°C.

8) SCADENZA: E' importante non utilizzare il farmaco oltre la data di scadenza riportata sulla confezione. Nonostante numerosi studi svolti sull'efficacia del principio attivo dopo mesi e mesi dalla data di scadenza riportata, iniettare adrenalina scaduta comporta numerosi rischi. E' di fondamentale importanza quindi che la siringa pre-riempita contenente l'adrenalina resti monodose.

9) SICUREZZA: essendo un ausilio medico che presenta aghi e medicinali, è fondamentale creare un ausilio sicuro sia per l'utente su cui viene utilizzato, sia per l'utente che compie l'intervento.

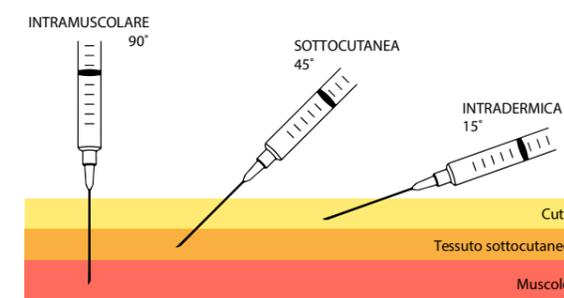
Studio formale

Analizzando gli autoiniettori da un punto di vista formale, anche la loro ergonomia influenza l'uso e la rapidità con il quale si utilizza questo ausilio. Essendo un dispositivo usato nelle emergenze sarebbe bene che l'autoiniettore fosse progettato ad hoc, in modo che l'utente che lo utilizzi sia costretto a fare determinate azioni senza poter sbagliare.

12.1 L'INCLINAZIONE

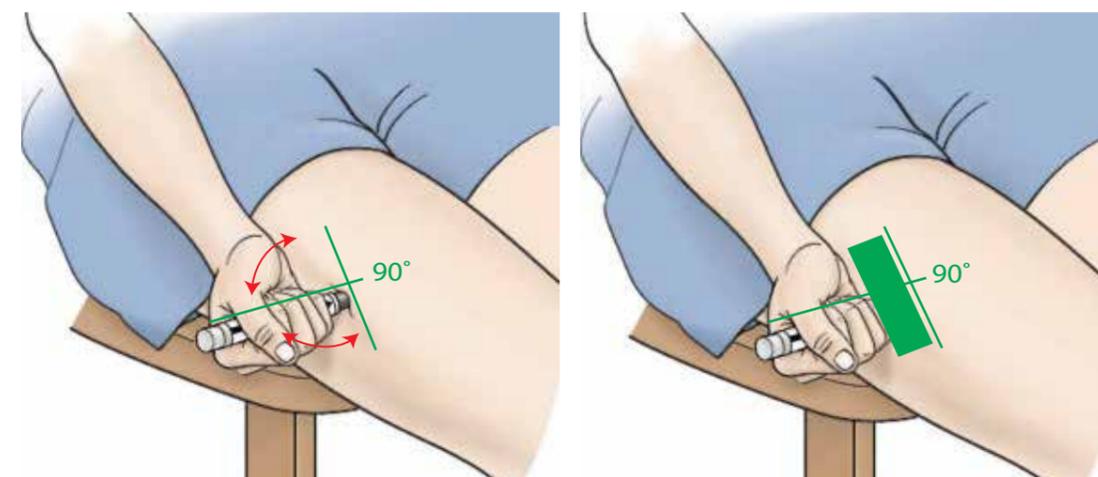
Un aspetto molto importante che negli attuali autoiniettori viene poco considerato è l'**inclinazione** dell'autoiniettore al momento della somministrazione dell'adrenalina. Questo perchè è fondamentale che l'iniezione avvenga per via intramuscolare, ovvero che l'ago, raggiunga lo strato muscolare, per permettere all'adrenalina di entrare in circolo istantaneamente. Una **inclinazione erranea** potrebbe portare ad un'iniezione scorretta nel tessuto sottocutaneo, favorendo un **assorbimento molto più lento o solamente localizzato** del principio attivo, che potrebbe essere fatale. Per non permettere ciò, è necessario che la siringa o comunque l'autoiniettore siano perpendicolari (90°) al sito d'iniezione (come raffigurato sottostante). Il sito d'iniezione prediletto per somministrare adrenalina intramuscolare è il muscolo vasto laterale, grazie alla sua estensione.

CONFRONTO DEGLI ANGOLI D'INIEZIONE



12.1.2 LA FORMA A TIMBRO

Per minimizzare la percentuale d'errore dell'iniezione dovuta all'inclinazione è necessario aumentare la superficie d'appoggio dell'autoiniettore.



Allo stesso tempo però, l'autoiniettore deve avere un diametro contenuto per poter essere impugnato saldamente con facilità. Inoltre gli autoiniettori attualmente in commercio sono caratterizzati tutti da una forma simmetrica, a penna e ciò crea confusione, soprattutto in un momento di panico, all'utente che deve utilizzare questo ausilio, provocandone un utilizzo scorretto (frintendimento del verso di utilizzo, dimenticanze di togliere il tappo o la custodia protettiva ecc.) o facendo perdere tempo prezioso per capire come maneggiarlo nel modo corretto.

Da queste considerazioni, ho pensato alla **forma del timbro**, la quale permetterebbe all'utente di **riconoscere istintivamente il verso di utilizzo** dell'ausilio perchè è una forma presente nel feedback cognitivo di ogni persona, che riesce istantaneamente a riconoscere dove afferrare la presa, ed inoltre, il timbro ha una **superficie di appoggio maggiore**, così da risolvere anche il problema dell'inclinazione non ottimale.



Studio funzionale

12.1 STUDIO DEL MECCANISMO DEGLI AUTOINIETTORI ESISTENTI

Per poter progettare un autoiniettore ricaricabile, è quindi necessario progettare un nuovo meccanismo di funzionamento tale da poter essere ricaricato in entrambe le modalità descritte prima. In seguito alle conclusioni ottenute dalla ricerca e da un primo studio formale e sull'usabilità del prodotto, ho compiuto quindi uno studio sul funzionamento del meccanismo interno degli autoiniettori attualmente in commercio.

12.1.1 IL MECCANISMO DI EPIPEN

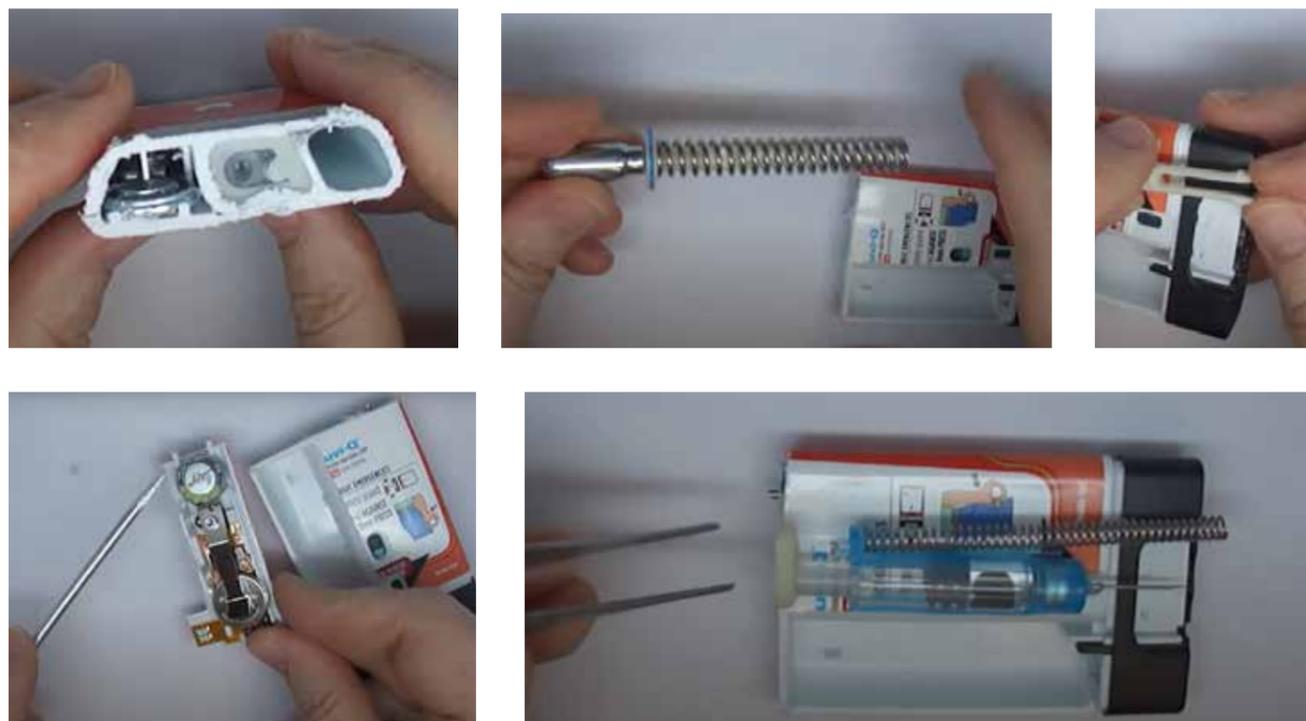
Epipen è uno degli autoiniettori più famosi e venduti a livello globale. Il suo funzionamento consiste nel rimuovere il guscio protettivo esterno, il tappo di sicurezza blu all'estremità superiore e successivamente premere con forza l'autoiniettore contro la coscia per far scattare il meccanismo interno, facendo scorrere il case esterno verso il basso.

Il sistema interno è composto da due molle. Una molla viene attivata dalla pressione sulla coscia della scocca esterna che spingendo il tasto bianco superiore verso l'alto sopra la molla, la fa scattare permettendo alla siringa di compiere l'iniezione. La seconda molla va a far pressione sullo stantuffo della siringa permettendo l'allungamento della protezione dell'ago al termine dell'iniezione, in modo da evitare che l'utente possa pungersi o compiere successive iniezioni accidentali.



12.1.2 IL MECCANISMO DI AUVI-Q

Auvi-q è un autoiniettore attualmente commercializzato negli Stati Uniti. La sua forma è innovativa perché i suoi ingombri sono minimi ed è quindi trasportabile con facilità. Il suo meccanismo interno è ovviamente influenzato dalla sua nuova forma e il sistema di trasmissione dello scatto delle molle non si sviluppa lungo un solo asse come per quanto avviene in EpiPen e in tutti gli altri autoiniettori a penna, ma il suo case esterno è caratterizzato da 3 slot. Nel primo slot sono presenti i circuiti stampati e tutta la parte relativa all'attivazione dei sensori, comandi vocali e dell'altoparlante. Nel secondo slot è presente la siringa contenente l'adrenalina con il suo relativo stantuffo e una molla che permette all'ago di essere retrattile. Il terzo slot contiene la molla che permette al case esterno di ritornare alla sua posizione iniziale dopo essere stato premuto contro la coscia.

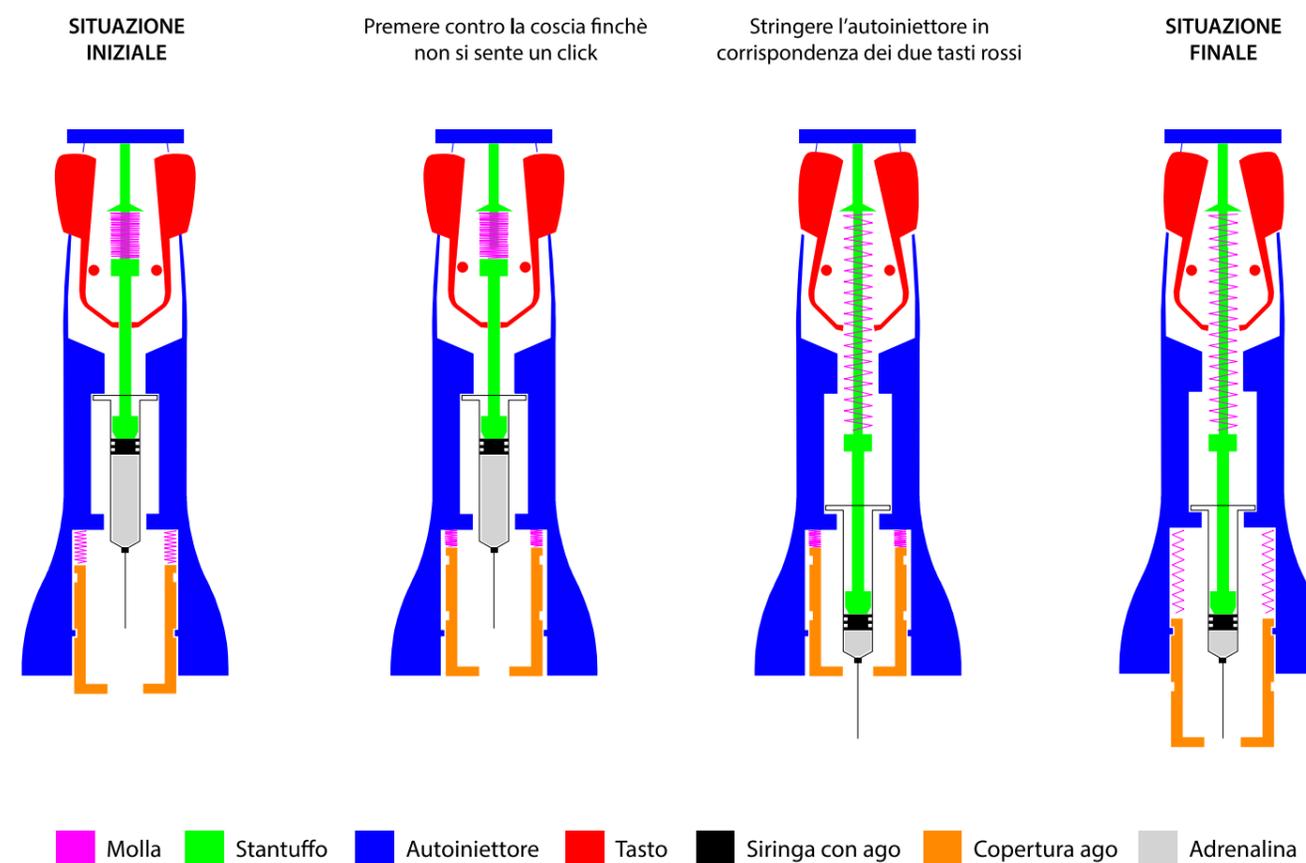


12.2 PRIMI CONCEPT SUL MECCANISMO DI FUNZIONAMENTO

12.2.1 MECCANISMO A SCATTO CON DUE TASTI

Dopo alcuni studi preliminari sul meccanismo di funzionamento interno degli attuali autoiniettori usa e getta, ho iniziato a ragionare su come potesse funzionare il meccanismo che avrebbe attivato la molla che avrebbe permesso l'iniezione del mio autoiniettore ricaricabile.

Il primo concept del meccanismo proposto riguarda un meccanismo a scatto con due tasti laterali il cui funzionamento era attivato dall'utente impugnando e stringendo il case dell'autoiniettore in corrispondenza di questi due tasti. Questi due tasti, una volta premuti, fanno allargare la pinza che teneva compressa la molla, liberandola. La molla scaricandosi faceva pressione sullo stantuffo posto sullo stesso asse che scattava e proseguiva la sua corsa affinché la siringa non si fermava sul suo blocco posto sul case dell'autoiniettore e lo stantuffo poteva far avvenire l'iniezione. Le azioni compiute sono illustrate nello schema sottostante.



Dovendo essere **ricaricabile**, questo meccanismo è stato pensato tenendo presente una **zona di apertura** tramite avvvitamento/svitamento tale che potesse permettere la sua ricarica in entrambi i casi possibili:

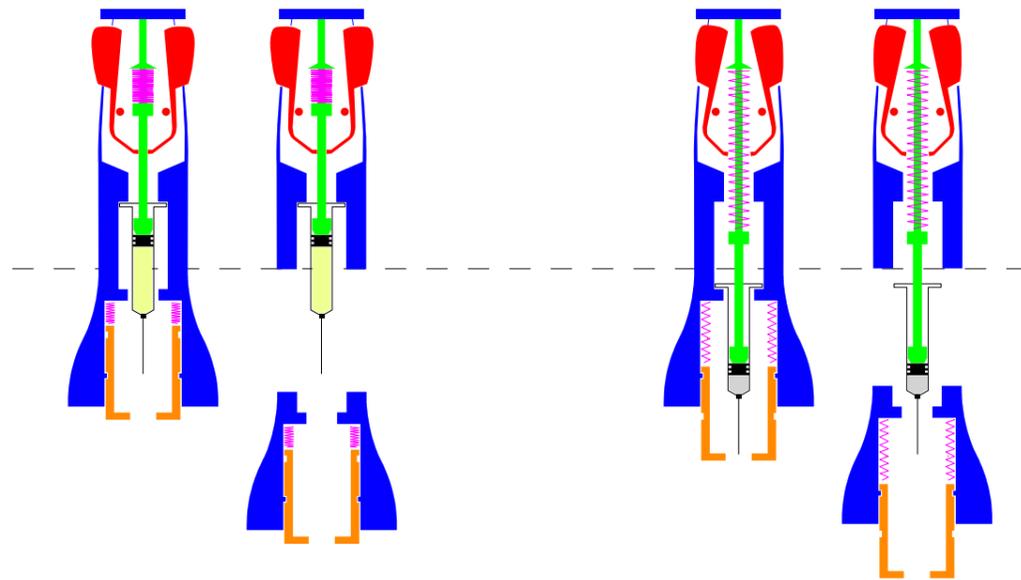
- 1- nella circostanza in cui l'**adrenalina è scaduta/usurata** e quindi l'autoiniettore non è stato utilizzato (ciò implica che le componenti interne siano posizionate in una situazione di carica).
- 2- nella circostanza in cui l'autoiniettore è stato utilizzato e l'**adrenalina all'interno della siringa è terminata** (ciò implica che le componenti interne siano posizionate in una situazione di scarica).

Nelle pagine successive sono riportati gli schemi che illustrano le azioni che l'utente avrebbe dovuto eseguire per effettuare la ricarica dell'autoiniettore in entrambi i casi.

ZONA DI APERTURA AUTOINIETTORE TRAMITE SVITAMENTO/AVVITAMENTO

Posizione componenti: sostituzione medicinale scaduto/usurato

Posizione componenti: sostituzione medicinale dopo l'uso



4

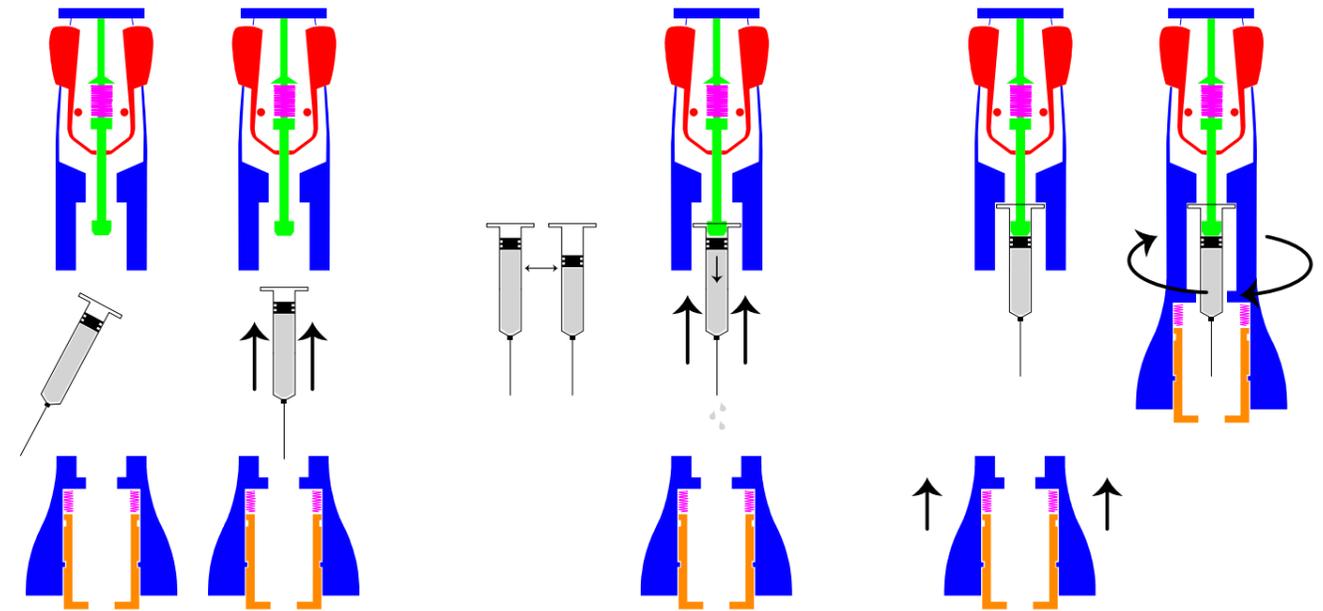
Sostituire la siringa e inserirla nella parte superiore dell'autoiniettore.

5

Spingere la nuova siringa verso l'alto finché possibile. La pressione contro lo stantuffo farà fuoriuscire un pò di medicinale in modo da evitare che si creino bolle d'aria all'interno della siringa

6

Riavvitare le due parti dell'autoiniettore in modo da richiuderlo e renderlo pronto all'uso.



SOSTITUZIONE MEDICINALE SCADUTO

1

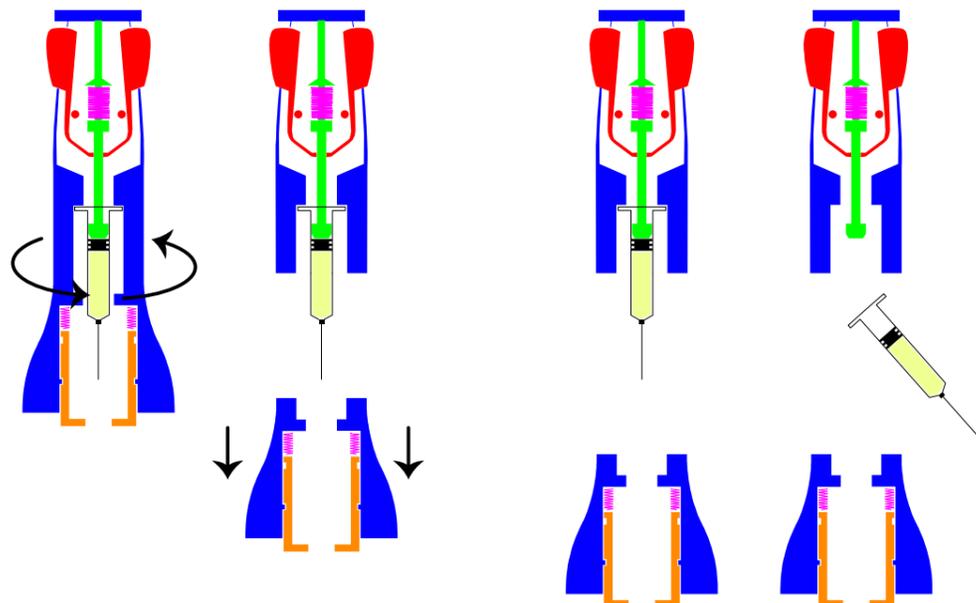
Svitare le due parti dell'autoiniettore per aprirlo

2

Tirare via la siringa con l'adrenalina scaduta/usurata

3

Gettare la siringa con il medicinale negli appositi bidoni di smaltimento dei medicinali presenti nelle farmacie



SOSTITUZIONE MEDICINALE UTILIZZATO

1

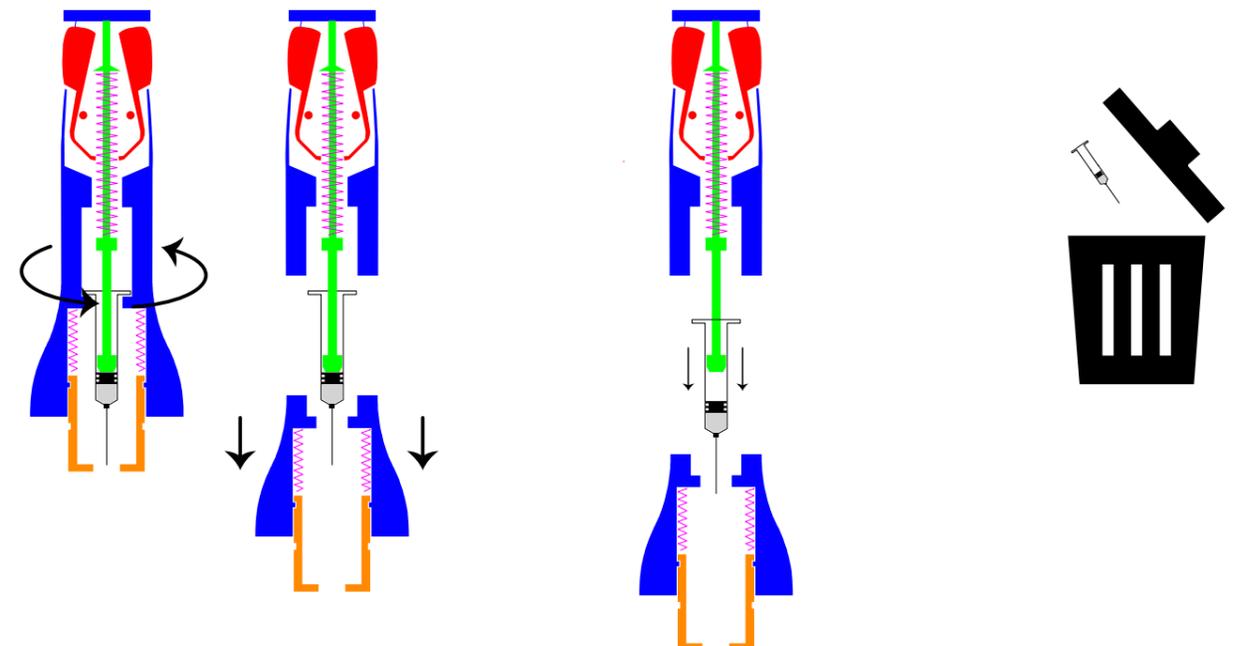
Svitare le due parti dell'autoiniettore per aprirlo

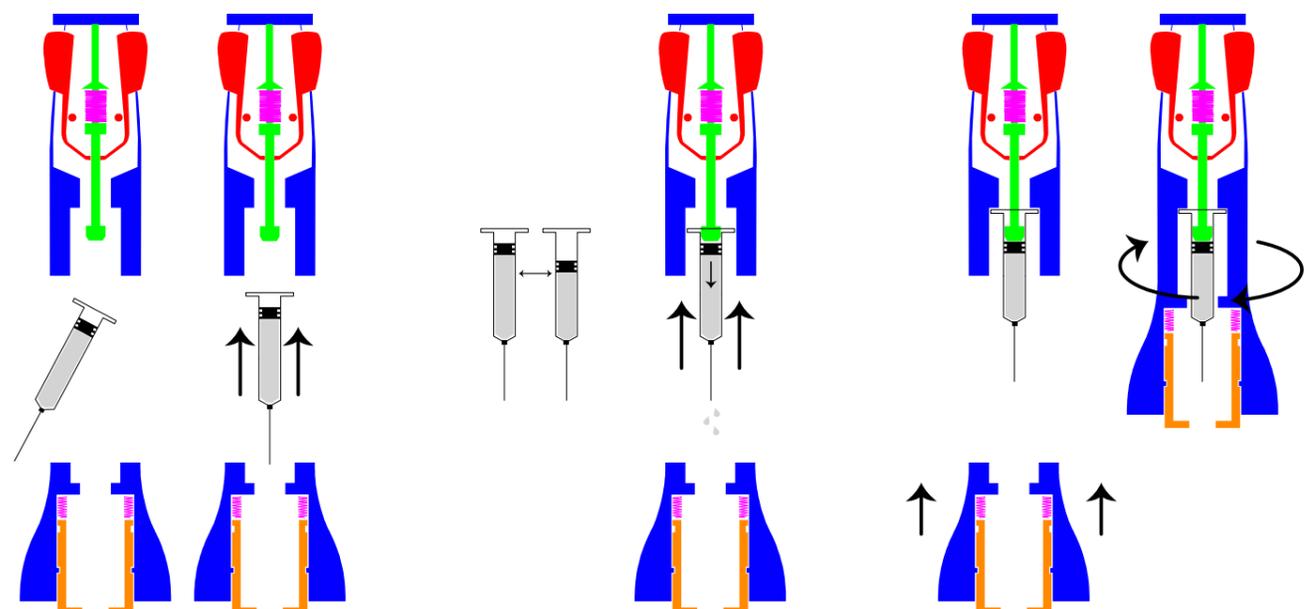
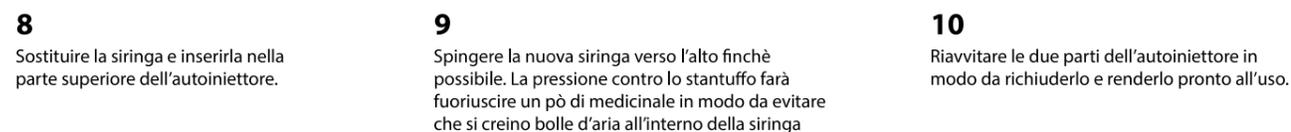
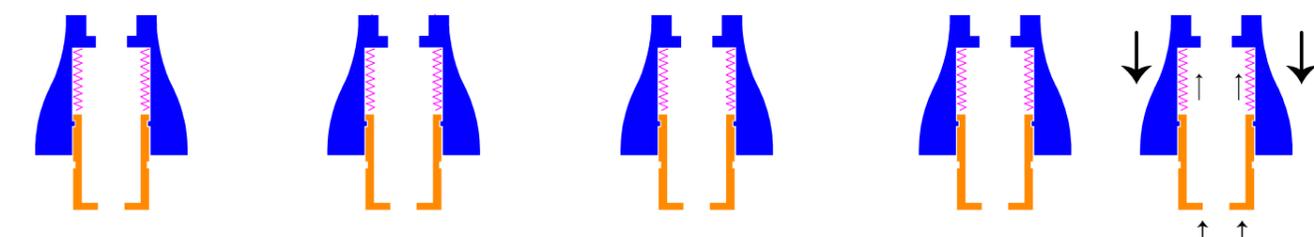
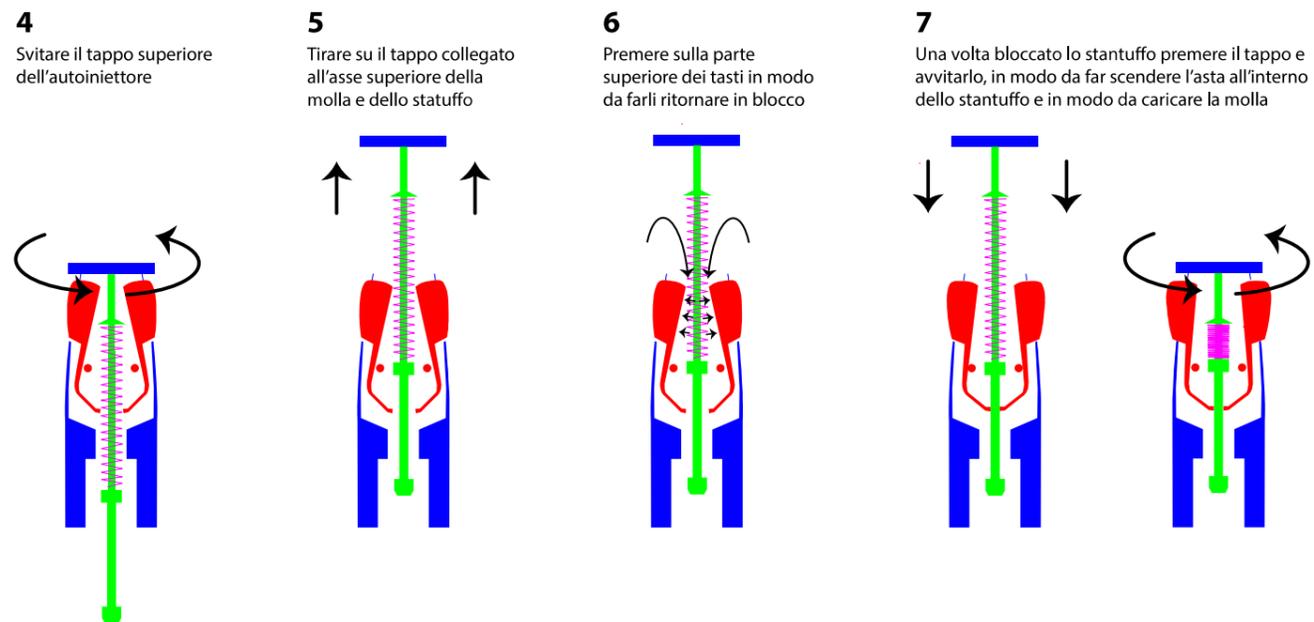
2

Tira via la siringa con il medicinale restante dopo l'iniezione.

3

Gettare la siringa con il medicinale negli appositi bidoni di smaltimento dei medicinali presenti nelle farmacie



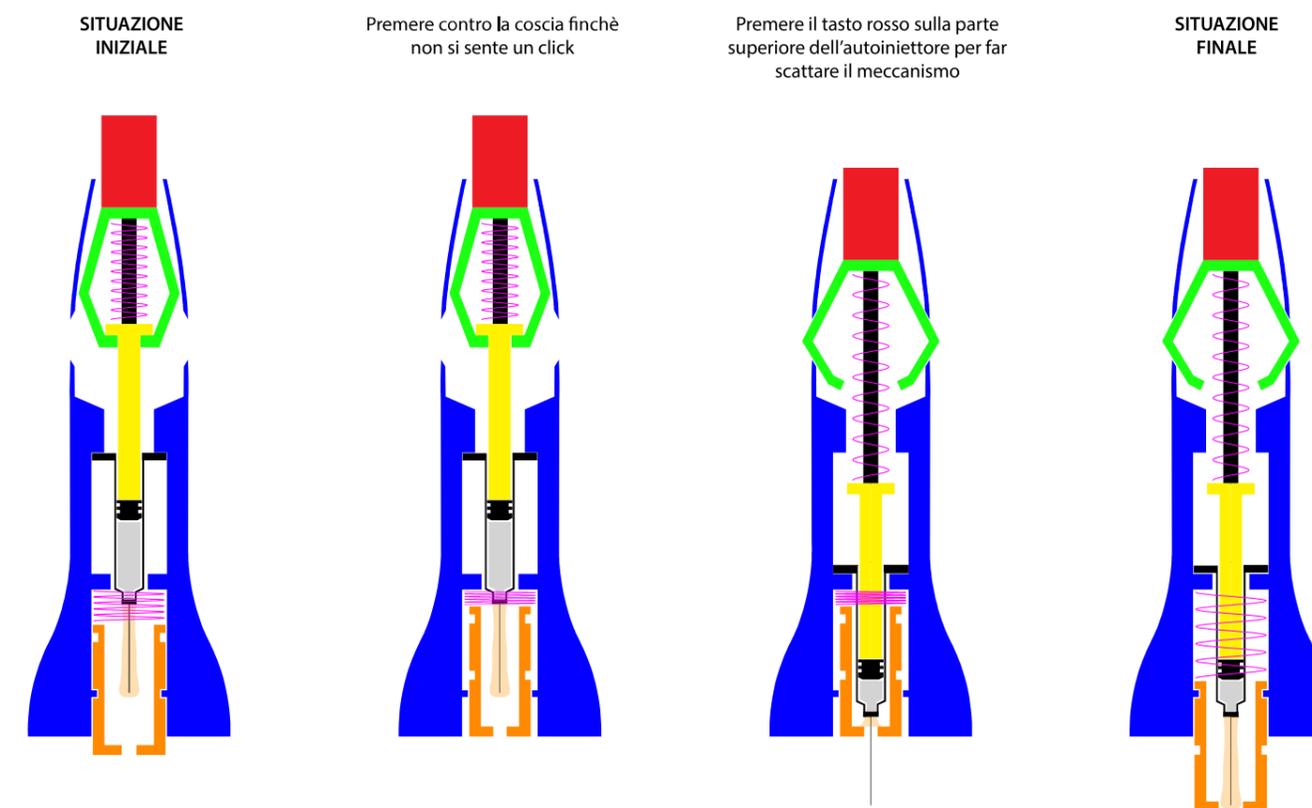


Le problematiche trovate nel funzionamento di questo meccanismo sono di due tipologie:

- dal punto di vista dell'**usabilità**, il meccanismo di azionamento a due tasti laterali, è scomodo per l'utente nel momento dell'utilizzo e può provocare dei problemi di comprensione dello stesso.
- dal punto di vista della **sicurezza**, il meccanismo, nella fase di ricarica può provocare iniezioni o punture accidentali, a causa dell'ago della siringa senza nessuna protezione, sia nel momento del cambio della siringa usurata/scaduta/utilizzata ma anche nel momento di sostituzione della nuova siringa, dove inoltre, scaturisce anche il problema **igiene**, perchè l'utente che sostituisce la siringa potrebbe contaminare l'ago.

12.2.2 MECCANISMO A SCATTO CON UN TASTO

Dopo l'analisi delle soluzioni e delle problematiche sorte durante lo studio del primo meccanismo, ho proposto un nuovo concept. Questo concept consiste in un meccanismo a scatto attivato con un solo tasto posto in all'estremità superiore dell'autoiniettore. Le azioni compiute sono illustrate negli schemi sottostanti.

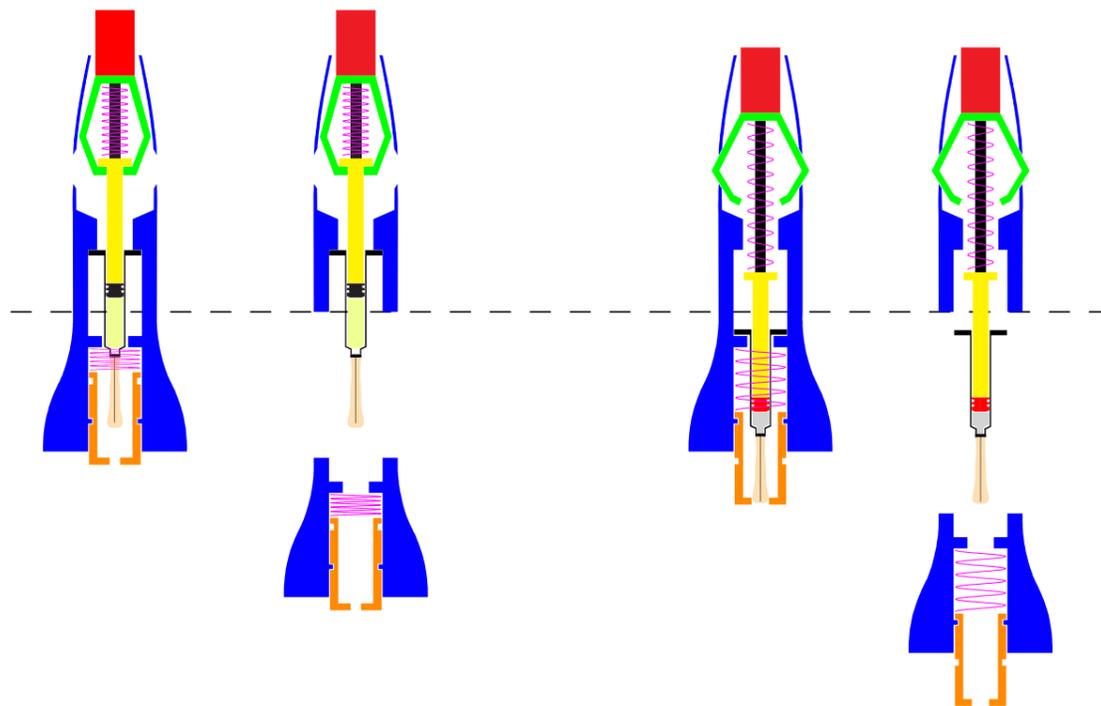


Come nel precedente meccanismo si è considerata una **zona di apertura** tramite avvitarlo/svitamento tale che potesse permettere la sua ricarica in entrambi i casi possibili, precedentemente descritti.

ZONA DI APERTURA AUTOINIETTORE TRAMITE SVITAMENTO/AVVITAMENTO

Posizione componenti: sostituzione medicinale scaduto/usurato

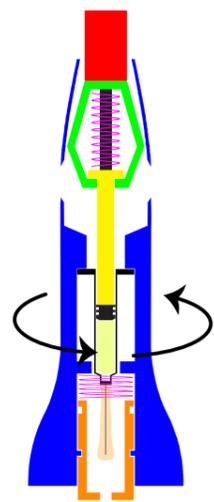
Posizione componenti: sostituzione medicinale dopo l'uso



SOSTITUZIONE MEDICINALE SCADUTO

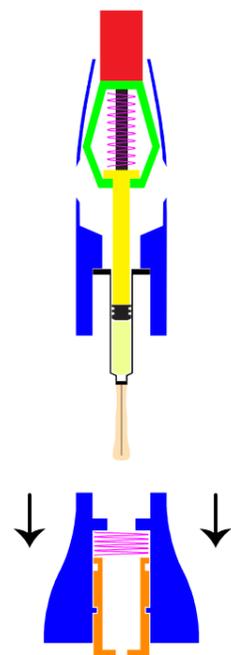
1

Svitare le due parti dell'autoiniettore per aprirlo



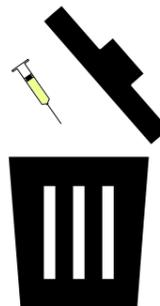
2

Premere il tasto superiore per far sbloccare la siringa e lo stantuffo da buttare



3

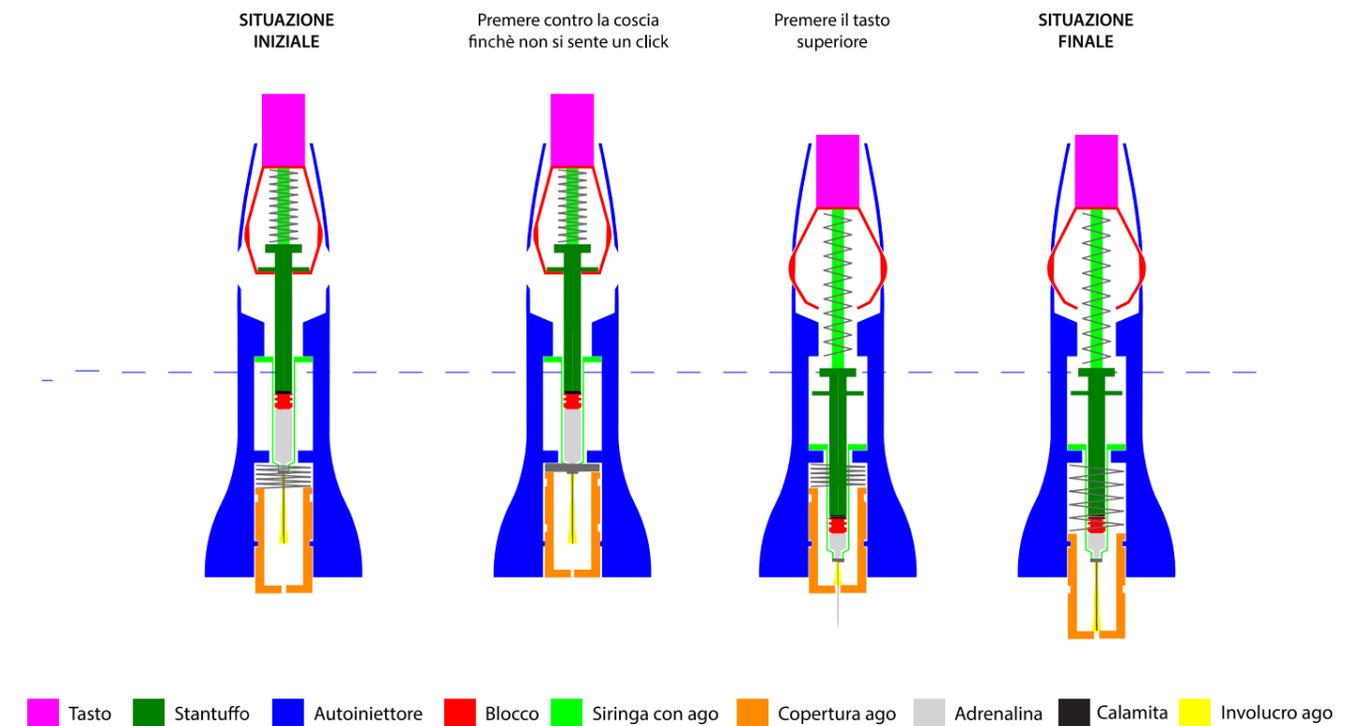
Gettare la siringa con il medicinale negli appositi bidoni di smaltimento dei medicinali presenti nelle farmacie



E' stata riprogettata la **siringa monodose** in modo da risolvere le problematiche annesse alla sicurezza e igiene della persona che compie la ricarica, applicando un copriago in silicone che chiude ermeticamente l'ago e che si fora solo al momento dell'iniezione. Nonostante ciò le azioni compiute per la ricarica sono risultate problematiche, perchè ragionando sul meccanismo precedente si è tenuto presente che la siringa non può essere sorretta dallo stantuffo senza gommino, perchè la presenza del gommino implicherebbe un problema per la ricarica. La fase di ricarica implicherebbe una pressione sull'adrenalina per far incastrare il gommino all'interno della siringa, provocando la fuoriuscita dell'adrenalina all'interno del copriago in silicone, potendo causare inoltre ulteriori interferenze al momento dell'iniezione stessa. E' sorto quindi il problema legato al cambio della siringa nel momento di ricarica del meccanismo, in modo da far unire il gommino interno alla siringa con lo stantuffo senza compiere pressioni e senza permettere all'utente di compiere errori. Inoltre un ulteriore problema è la ricarica della molla superiore al momento della ricarica nella sostituzione che avviene quando il medicinale è stato utilizzato.

12.2.3 MECCANISMO A SCATTO CON CALAMITE

Successivamente in seguito alle problematiche riscontrate è stato proposto un nuovo concept, un meccanismo a scatto sempre azionato con un tasto superiore ma con delle calamite, poste all'estremità dello stantuffo e del gommino all'interno della siringa monodose. Le calamite risolvono il problema di ricarica e connessione dello stantuffo alla siringa senza pressioni ed errori da parte dell'utente. Le azioni compiute sono illustrate successivamente.

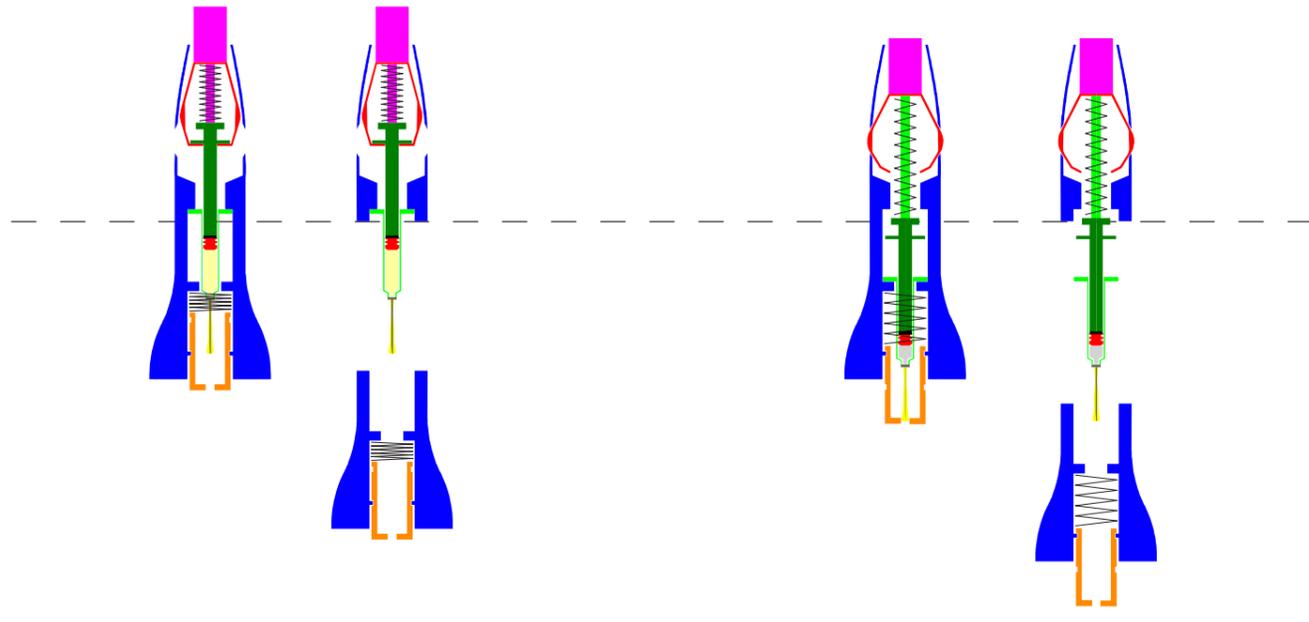


Come in tutti i precedenti meccanismi si è considerata una **zona di apertura** tramite avvitaemento/ svitamento tale che potesse permettere la sua ricarica in entrambi i casi possibili, precedentemente descritti.

ZONA DI APERTURA AUTOINIETTORE TRAMITE SVITAMENTO/AVVITAMENTO

Posizione componenti: sostituzione
medicinale scaduto/usurato

Posizione componenti: sostituzione
medicinale dopo l'uso

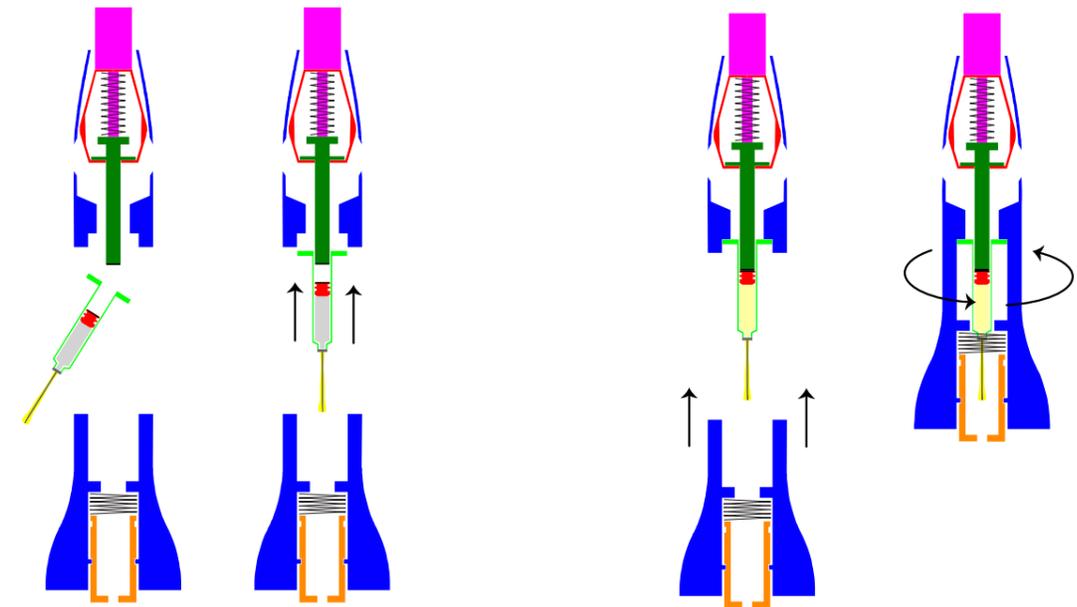


4

Sostituire la siringa e inserirla nella parte superiore dell'autoiniettore finché le due calamite si uniscono

5

Riavvitare le due parti dell'autoiniettore in modo da richiuderlo e renderlo pronto all'uso.



SOSTITUZIONE MEDICINALE SCADUTO

1

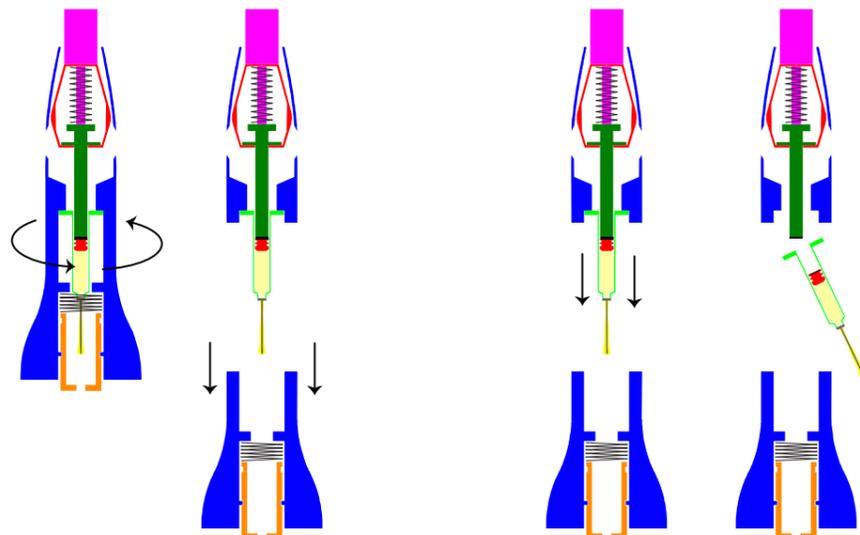
Svitare le due parti dell'autoiniettore per aprirlo

2

Tirare via la siringa con l'adrenalina scaduta/usurata

3

Gettare la siringa con il medicinale negli appositi bidoni di smaltimento dei medicinali presenti nelle farmacie



SOSTITUZIONE MEDICINALE UTILIZZATO

1

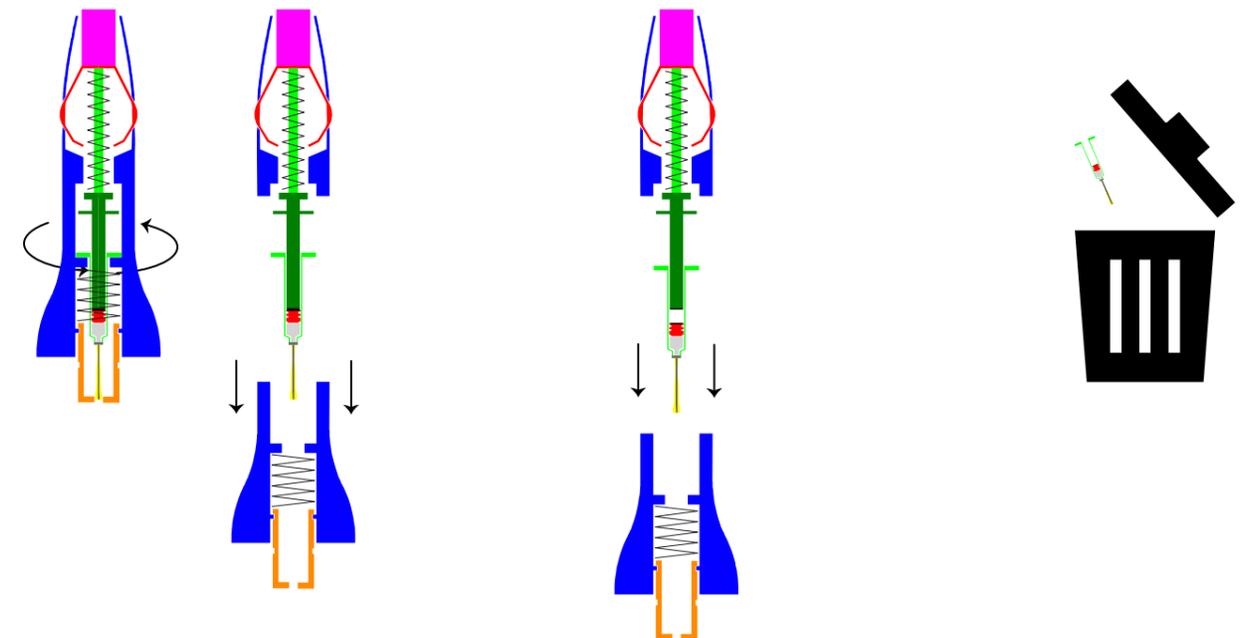
Svitare le due parti dell'autoiniettore per aprirlo

2

Tira via la siringa con il medicinale restante dopo l'iniezione.

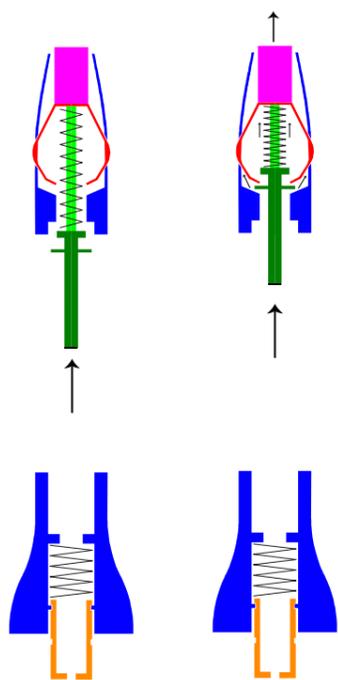
3

Gettare la siringa con il medicinale negli appositi bidoni di smaltimento dei medicinali presenti nelle farmacie



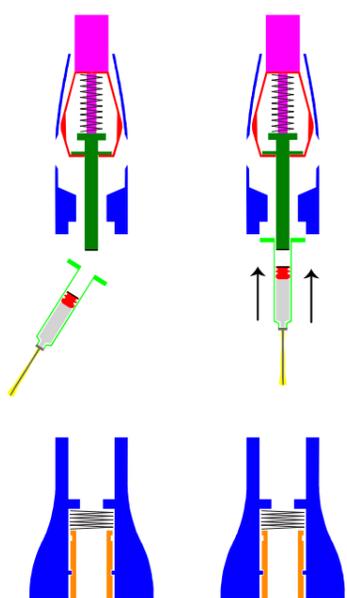
4

Spingere lo stantuffo verso l'interno dell'autoiniettore finchè non si sente uno scatto



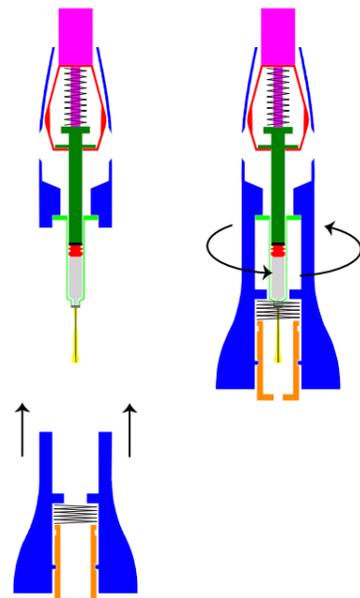
5

Sostituire la siringa e inserirla nella parte superiore dell'autoiniettore finchè non si sente il feedback di due calamite che si uniscono



6

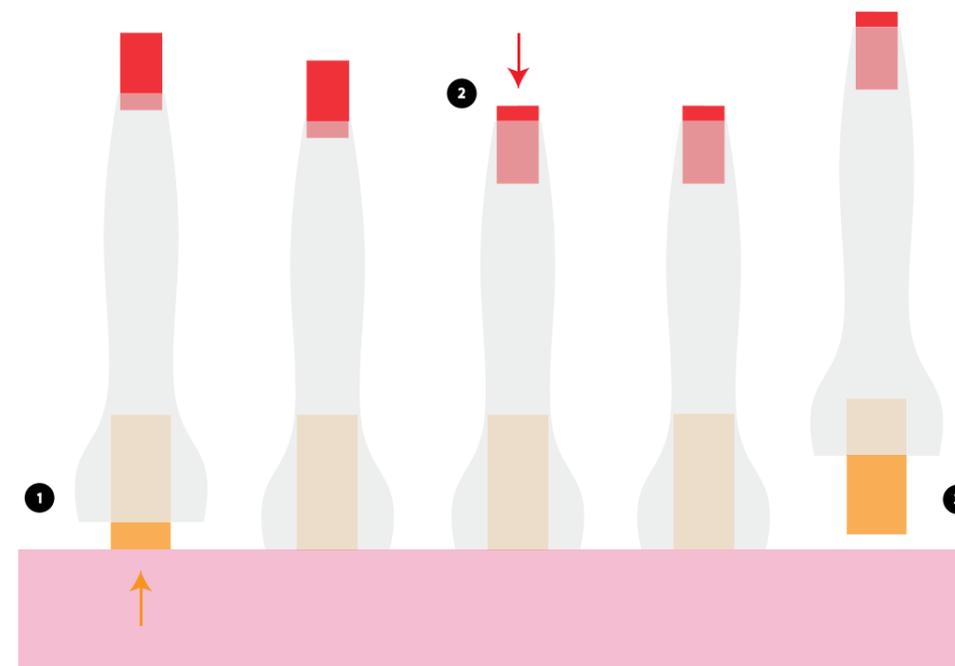
Riavvitare le due parti dell'autoiniettore in modo da richiuderlo e renderlo pronto all'uso.



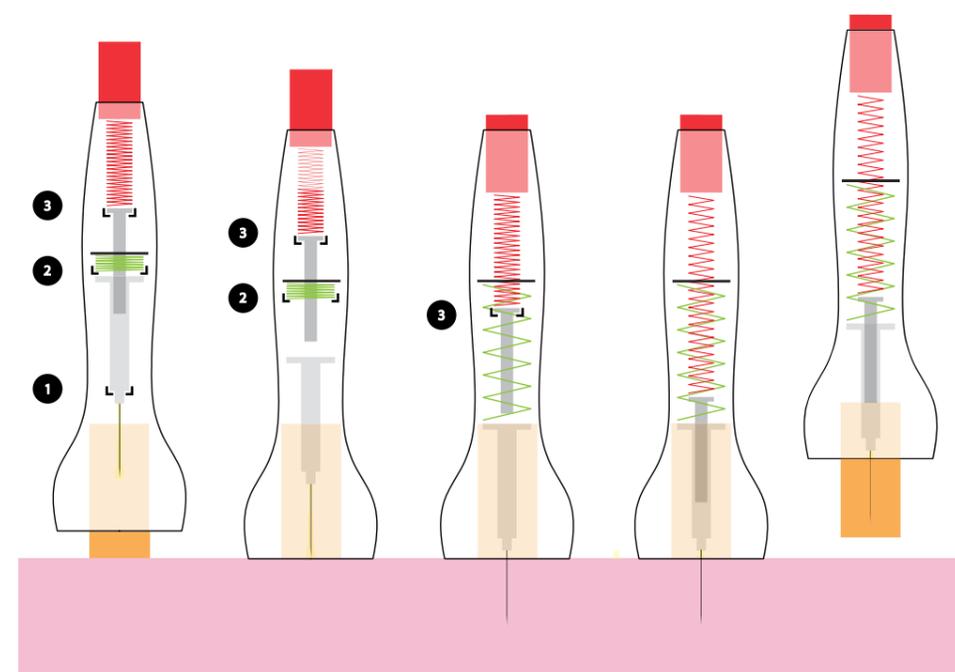
Le calamite risolvevano tutti i problemi legati alla ricarica precedentemente descritti ma rendevano il meccanismo troppo insicuro, infatti dovendo essere l'autoiniettore ricaricabile avrebbe implicato una ulteriore manutenzione delle calamite ed inoltre, cadendo o avendo degli urti in fase di trasporto, ciò avrebbe potuto interferire con l'integrità del meccanismo interno, a insaputa dell'utente, provocando una probabile "falsa iniezione" durante una situazione di emergenza.

12.3 GERARCHIZZAZIONE DELLE COMPONENTI

Tutti i meccanismi precedentemente proposti avevano problematiche rivolte alla siringa, in fase di iniezione e in fase di ricarica, così ho svolto una gerarchizzazione delle componenti interne per capire nel modo migliore come fossero bloccate e in che momento dovessero essere sbloccate e come. Inizialmente ho focalizzato l'attenzione su come le parti "visibili" del mio autoiniettore si sarebbero dovute comportare per permettere all'utente di svolgere una corretta iniezione, utilizzando un meccanismo a scatto con un tasto. I vari movimenti dell'autoiniettore li troviamo successivamente illustrati.

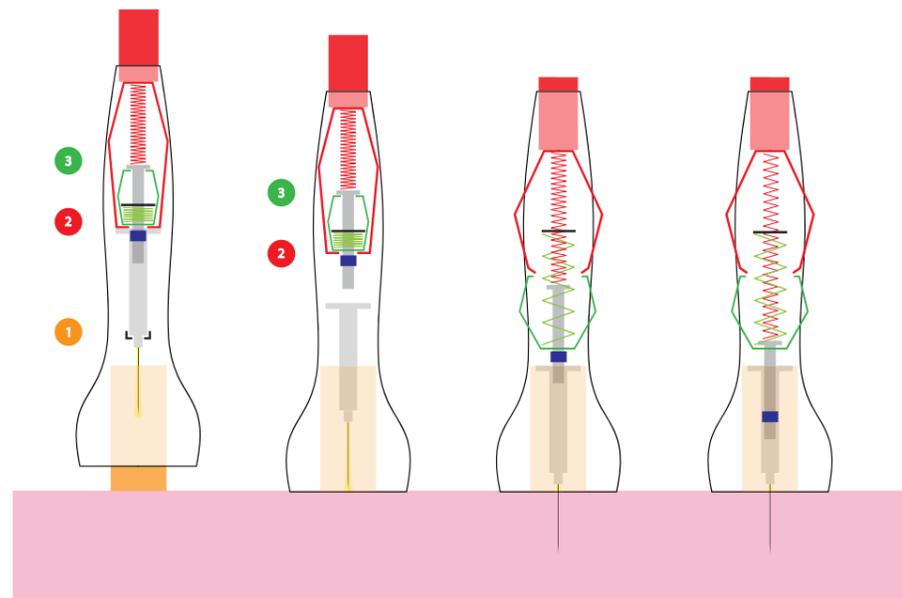


Nella fase 1, il copriago rigido rientra a causa del contatto con la pelle, nella fase 2, l'utente preme il tasto rosso di attivazione, attende qualche secondo in modo da far avvenire l'iniezione in maniera ottimale e nella fase 3 estrae l'autoiniettore dalla coscia del soggetto con anafilassi, in questa fase il copriago copre l'ago altrimenti esposto. In termini di funzionamento interno quindi, abbiamo la situazione successiva:



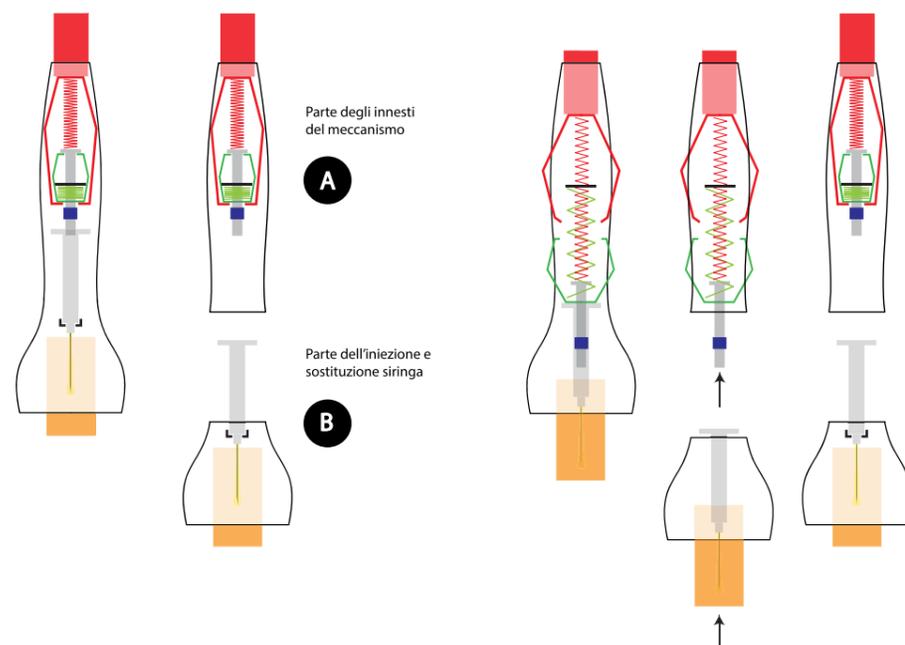
12.4 MECCANISMO FINALE

Come precedentemente illustrato sono necessari **tre sistemi di blocco**, uno che blocchi la siringa, in modo da farla scendere solo al momento in cui si preme contro la coscia, uno che blocchi la molla che spinge la siringa ed un altro che blocchi la molla che spinge lo stantuffo. Sono necessarie quindi **due molle e due pinze di blocco** per far funzionare correttamente il meccanismo. Vediamo in seguito il suo funzionamento illustrato.

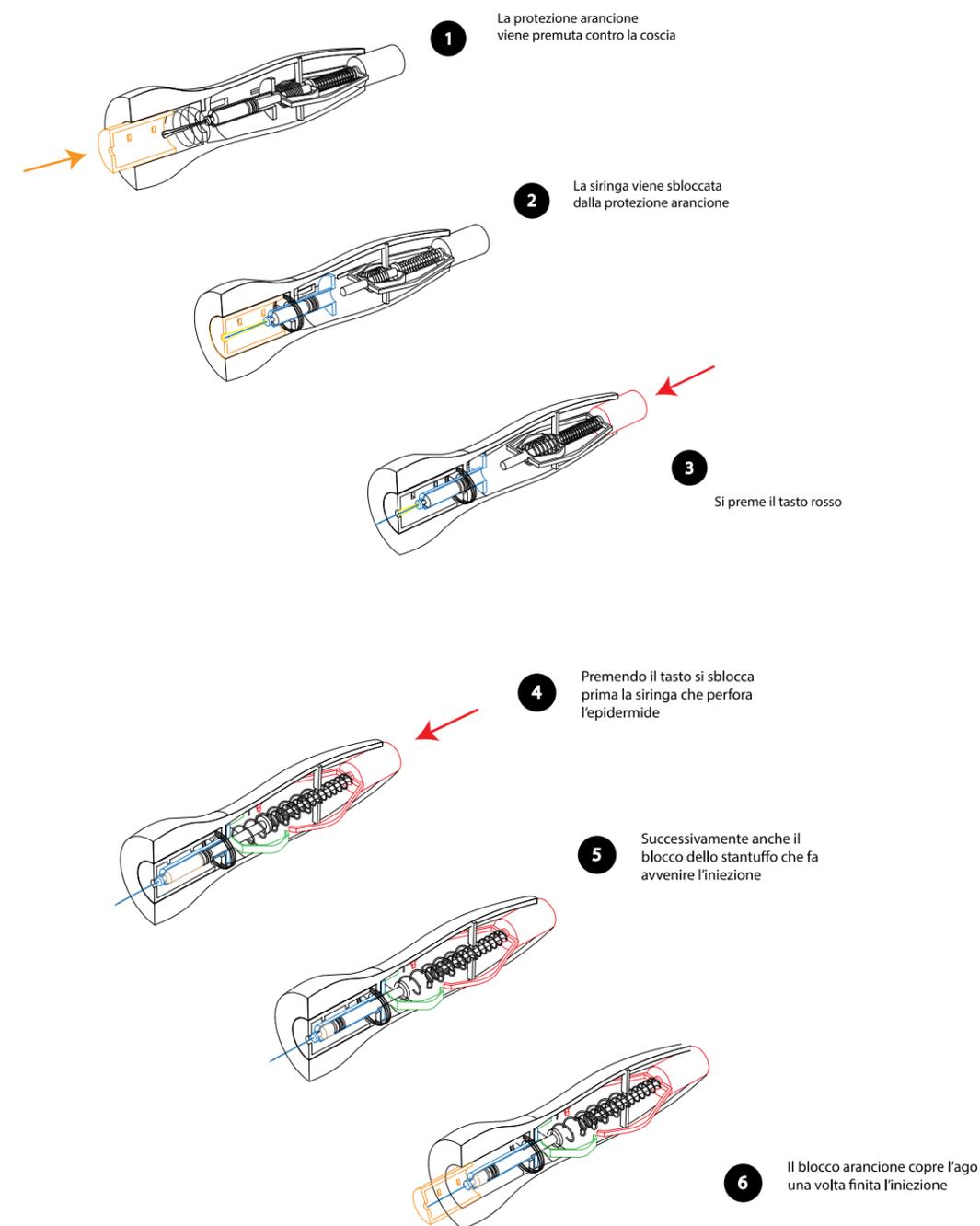


Dopo aver sbloccato la siringa (1) premendo il tasto di attivazione, grazie alle prime due asole presenti lungo la superficie dell'autoiniettore si apre la pinza rossa (2) che, grazie alla pressione della molla verde, fa scorrere l'altra pinza e lo stantuffo verso il basso affinché anche la pinza verde (3) incontri altre due asole lungo la superficie dell'autoiniettore. Successivamente, liberate entrambe le molle, la molla verde implica una pressione sulla siringa, la molla rossa sullo stantuffo e viene effettuata l'iniezione.

Per quanto riguarda la fase di ricarica, è stata prevista una apertura ad avvitamento che permettesse al meccanismo dell'autoiniettore di restare nella parte superiore, mentre la parte inferiore è stata destinata alla sostituzione della siringa.



In seguito il funzionamento del meccanismo a scatto con due pinze.



Adrena⁺

14.1 I DUE KIT

Adrena⁺ è un kit salvavita pensato per i luoghi pubblici, creato per poter intervenire istantaneamente su un soggetto con in corso uno shock anafilattico.

Il kit possiede due formati che si differenziano tra loro per la quantità di principio attivo contenuto all'interno della siringa pre-riempita interna.

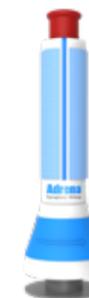
1. Il **formato azzurro** è il formato destinato agli **adulti** e ai ragazzi di peso superiore ai 30kg. Contiene un autoiniettore ricaricabile e due siringhe con 300mcg di adrenalina in 0,3 ml di soluzione.



Kit chiuso



Kit aperto



Autoiniettore

2. Il **formato arancione** è il formato destinato ai **bambini** di peso compreso tra i 15kg e i 30kg. Anch'esso come il precedente contiene un autoiniettore ricaricabile e due siringhe con 150mcg di adrenalina in 0,3 ml di soluzione.



Kit chiuso



Kit aperto

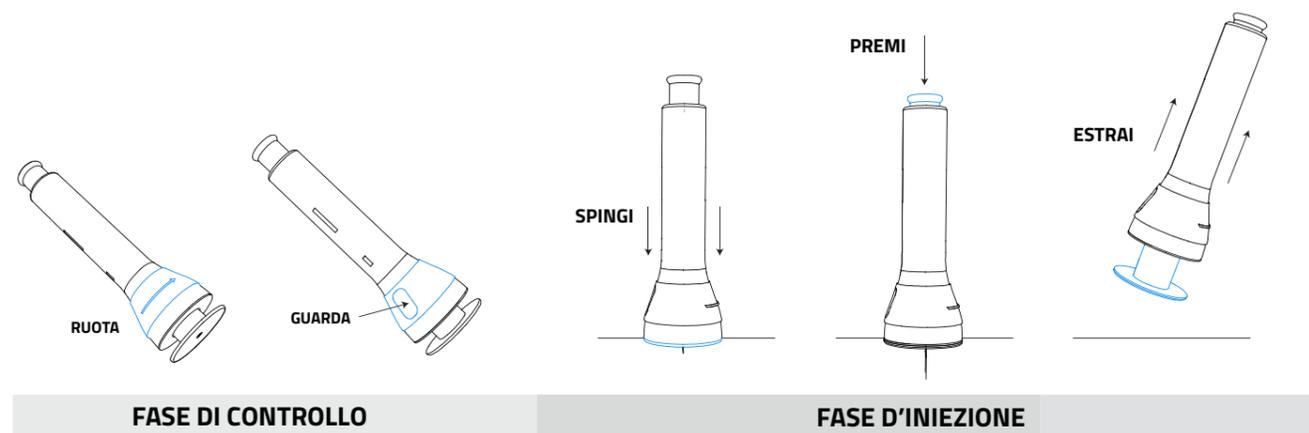


Autoiniettore

La scelta delle colorazioni degli autoiniettori e del loro packaging è motivata dal fatto che l'azzurro e l'arancione sono colori complementari, e questa è una peculiarità in più che permette a qualsiasi utente lo utilizzi di non confonderli durante un'emergenza.

14.2 IL FUNZIONAMENTO

Il funzionamento di Adrena+ è intuitivo, sicuro facile e veloce, in quanto la velocità d'azione è la regola cardine negli eventi anafilattici. In pochi semplici passaggi l'utente sarà in grado di compiere una corretta iniezione intramuscolare, senza commettere nessun errore, nessuna dimenticanza.



14.2.1 FASE DI CONTROLLO

Nella fase iniziale, quella destinata al controllo del medicinale sono necessarie due azioni:

1. Si ruota l'anello d'ispezione seguendo la direzione indicata dalla freccia posta lungo la sua superficie, fino a quando la lente di ingrandimento incontra la finestra d'ispezione e ci permette di compiere una valutazione semplice e immediata riguardante l'adrenalina.
2. Si guarda nella finestra d'ispezione tramite la lente d'ingrandimento, assicurandosi che l'adrenalina sia in buono stato e non sia scaduta.

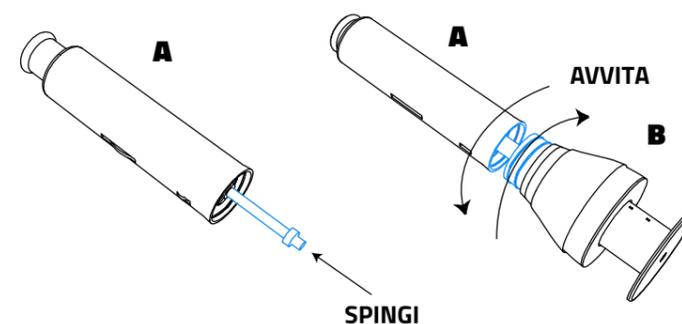
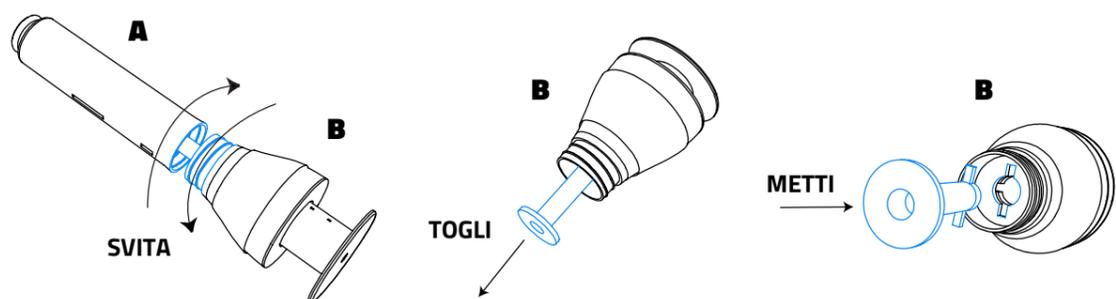
14.2.2 FASE DELL'INIEZIONE

La fase successiva è la fase dell'iniezione, che è stata pensata per essere svolta in **3 semplici mosse**:

1. Si spinge l'autoiniettore contro la coscia del soggetto con in corso anafilassi
2. Si preme il tasto di azionamento rosso posto sull'estremità superiore
3. Si attende qualche secondo e infine si estrae l'autoiniettore dal sito d'iniezione.

14.2.3 FASE DI RICARICA

La vera innovazione di Adrena+ consiste però nella possibilità di poter ricaricare il suo meccanismo, in modo da rendere l'autoiniettore riutilizzabile, ovviamente sostituendo la siringa al suo interno. Anche la modalità per ricaricare Adrena+ è facile e veloce, e permette la sostituzione dell'adrenalina sia nel caso in cui questa sia scaduta/usurata, sia nel caso in cui questa fosse terminata perchè appena utilizzata.



Per procedere alla ricarica di Adrena+ occorre innanzitutto aprirlo, ciò è reso possibile grazie alla sua apertura ad avvitamento.

Una volta aperto l'autoiniettore, ci troveremo di fronte a due parti, la parte superiore (**A**) contenente tutti i meccanismi che ne permettono il funzionamento e la parte inferiore (**B**) contenente la siringa e destinata alla sostituzione di quest'ultima. In entrambi i casi in cui, l'adrenalina sia scaduta/usurata o terminata, è necessario prima di tutto rimuovere dalla parte B la suddetta siringa, capovolgendo la parte inferiore.

Una volta rimossa e gettata appositamente nei contenitori di smaltimento dei medicinali scaduti/terminati, si procede con la sostituzione e la ricarica con la nuova siringa.

La nuova siringa va infilata sempre nella parte inferiore B, che grazie alla sua forma, dotata di due piccole alette sottostanti e grazie ad una **apertura a baionetta**, non permette all'utente di commettere errori nella sua sostituzione. Dopo aver sostituito la siringa, nel caso in cui l'autoiniettore fosse stato utilizzato per ricaricare il suo meccanismo interno è necessario semplicemente spingere lo stantuffo con un dito all'interno della parte A dell'autoiniettore, affinché possano ricaricarsi e bloccarsi le molle e i due sistemi a pinze. Si ricarica anche la parte inferiore B, semplicemente premendo contro una superficie il copriago affinché non si udirà un click.

Le due componenti fondamentali che rendono possibile questo meccanismo di funzionamento sono:



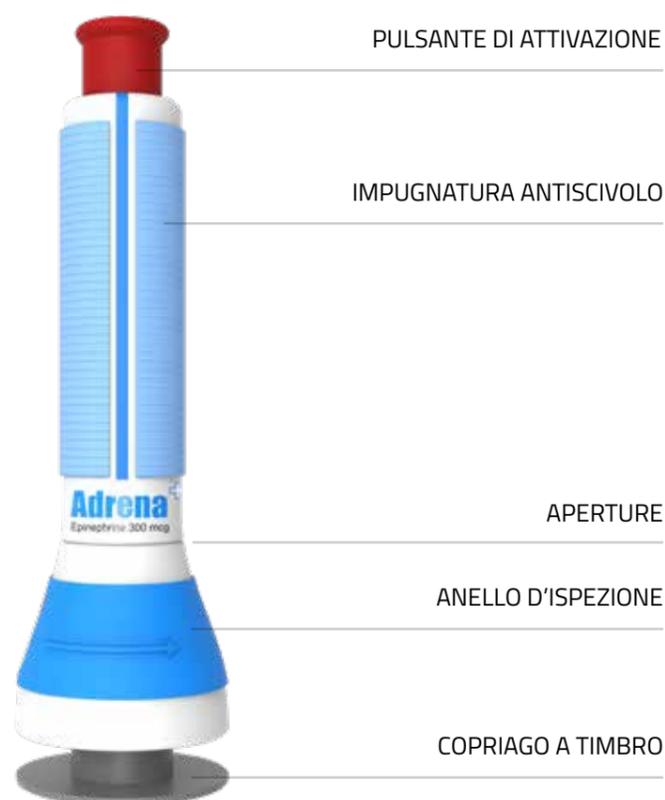
1. La siringa monodose, grazie alla sua forma composta da due alette sottostanti permette l'inserimento nel sistema a baionetta e il successivo suo sblocco automatico.



2. Lo stantuffo, grazie alla sua forma permette di ricaricare tutto il meccanismo solo premendo verso l'alto lo stantuffo lungo il suo asse.

14.3 LE PECULIARITÀ

Adrena+ è il kit di autoiniettori di adrenalina ricaricabili che non risolve solo l'aspetto sostenibile di questo ausilio medico attualmente usa e getta. Infatti Adrena+ risolve anche altre problematiche legate all'intuitività di utilizzo, alla corretta iniezione, alla sicurezza, all'igiene ecc.



14.3.1 IL COPRIAGO A TIMBRO

Per compiere una corretta iniezione intramuscolare è necessario che la siringa o l'autoiniettore siano perpendicolari al sito d'iniezione. L'inclinazione è di fondamentale importanza durante un'iniezione per anafilassi, perchè l'inclinazione scorretta potrebbe far avvenire l'iniezione a livello sottocutaneo, provocando un ritardo nell'assorbimento del principio attivo che potrebbe risultare fatale.

Adrena+ possiede una superficie di appoggio a timbro, il copriago a timbro, la quale non permette all'utente di commettere errori di inclinazione durante il suo utilizzo, in modo da far avvenire l'iniezione intramuscolare nell'**inclinazione ottimale**. Inoltre al termine dell'iniezione, l'utente estraendo l'autoiniettore dal sito d'iniezione permetterà lo sblocco automatico del copriago rigido che **nasconderà l'ago alla vista dell'utente**, evitando anche **possibili iniezioni accidentali**.

14.3.2 L'ANELLO D'ISPEZIONE

Essendo l'adrenalina un **farmaco fotosensibile**, se esposto alla luce si potrebbe degradare e creare dei prodotti tossici che sono visibili nella soluzione sottoforma di precipitati. Nonostante le siringhe di adrenalina pre-riempite all'interno degli autoiniettori non necessitino di particolari temperature di conservazione è molto importante che siano conservate lontano da fonti di calore e luce. Grazie all'anello d'ispezione rotante sulla finestra d'ispezione, Adrena+ non permette alla luce di **usurare l'adrenalina**, permettendone comunque la **visione all'utente in qualsiasi momento** ruotando l'anello nel senso della freccia posta sulla sua superficie.

14.3.3 FINESTRA D'ISPEZIONE CON LENTE DI INGRANDIMENTO

E' importante non compiere l'iniezione di adrenalina se il medicinale è usurato o scaduto perciò alcuni autoiniettori possiedono delle finestre di controllo, che però spesso non sono coperte e provocano l'usura precoce a causa della luce. Inoltre essendo la siringa contenuta all'interno degli autoiniettori una siringa da insulina quindi molto piccola e contenente una piccola quantità di medicinale, le finestre di ispezione sono spesso molto piccole e non garantiscono una **visione ottimale** all'utente che le utilizza. Adrena+ possiede una finestra d'ispezione collocata nell'anello rotante, con **lente di ingrandimento**, che permette all'utente di **verificare l'usura** e la **scadenza** del medicinale in maniera facile e veloce.

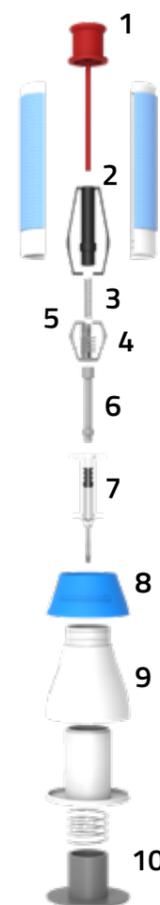
14.3.4 IMPUGNATURA ANTISCIVOLO

Il grip posto sull'impugnatura permette all'utente una presa antiscivolo, un utilizzo più adeguato e inoltre, la sua posizione è un ulteriore **affordance**.

14.3.5 PULSANTE ROSSO DI ATTIVAZIONE

La maggior parte degli utenti che hanno utilizzato un autoiniettore di adrenalina hanno avuto difficoltà al primo approccio, a capire quale fosse il verso di utilizzo dello stesso, perciò per evitare spiacevoli imprevisti, è stato necessario per tutte le case farmaceutiche produttrici aggiungere un'etichetta con scritto needle end e una freccia rivolta appunto verso l'estremità dell'ago. Il pulsante di attivazione innesta il meccanismo a scatto di Adrena+. La sua **forma concava** pensata per ospitare il pollice, assieme alla **base allargata e piatta** destinata alla coscia, permettono all'utente di capire in maniera immediata il suo **verso di utilizzo**.

14.4 COMPONENTI DEL MECCANISMO INTERNO E MATERIALI



Tutto questo è reso possibile dal nuovo meccanismo di funzionamento di Adrena+. Il meccanismo di funzionamento interno di Adrena+, è caratterizzato da un sistema a due molle e due pinze di blocco.

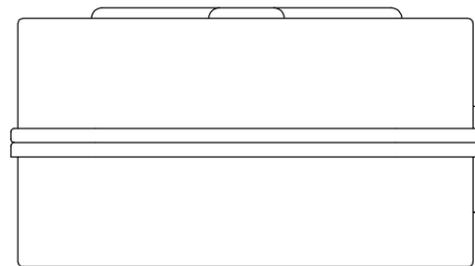
Possiamo suddividere il meccanismo interno nelle seguenti parti:

1. **Tasto di attivazione**, in polipropilene stampato ad iniezione
2. **Meccanismo a pinza 1**, in nylon stampato ad iniezione
3. **Molla 1**, in acciaio armonico prodotta per torsione
4. **Meccanismo a pinza 2**, in nylon stampato ad iniezione
5. **Molla 2**, in acciaio armonico prodotta per torsione
6. **Stantuffo**, in polipropilene stampato ad iniezione
7. **La siringa monodose** composta da:
 - siringa in polipropilene medicale stampato ad iniezione
 - gommino in TPE stampato ad iniezione
 - ago in acciaio inox prodotto per affilatura
 - guscio copriago in silicone stampato ad iniezione
8. **Anello d'ispezione** in polipropilene stampato ad iniezione
9. **Scocca** in polipropilene costampato con TPE
10. **Copriago a timbro** in polipropilene stampato ad iniezione

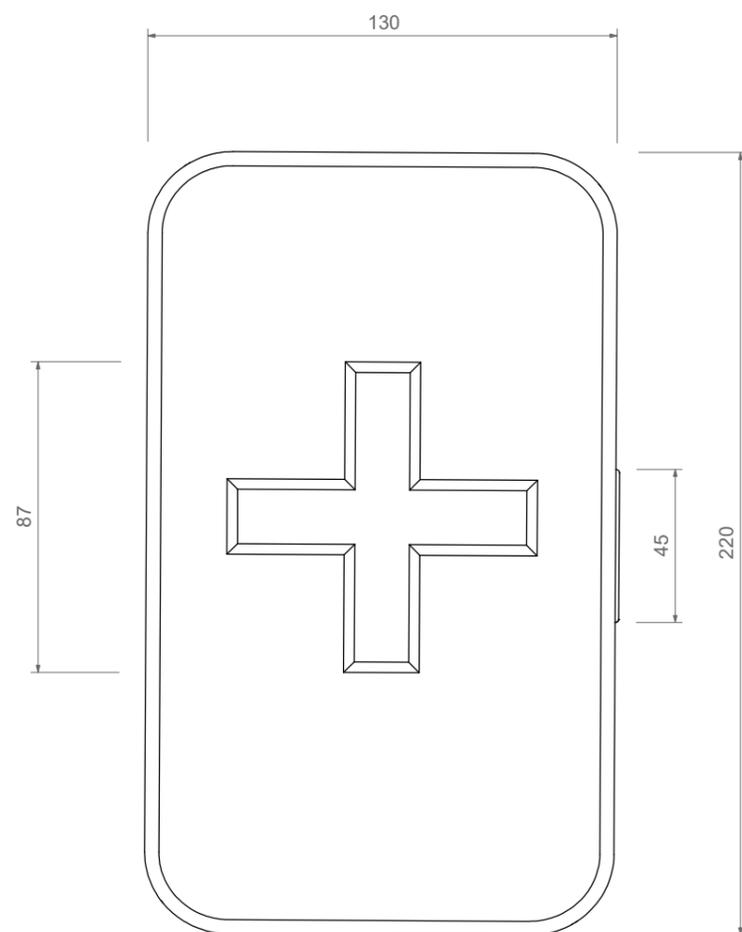
14.5 TAVOLE TECNICHE

Successivamente le tavole tecniche con i vari ingombri del **packaging**.

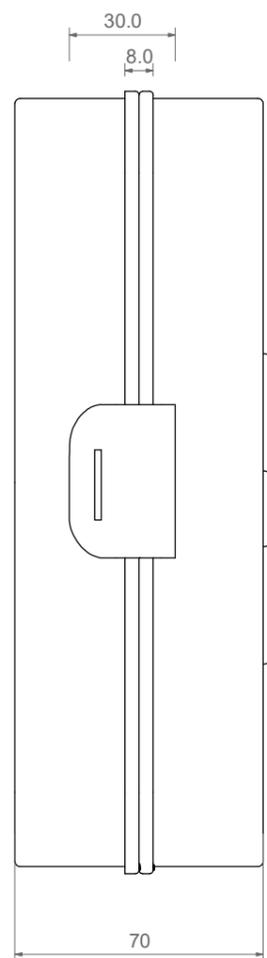
PIANTA



PROSPETTO FRONTALE



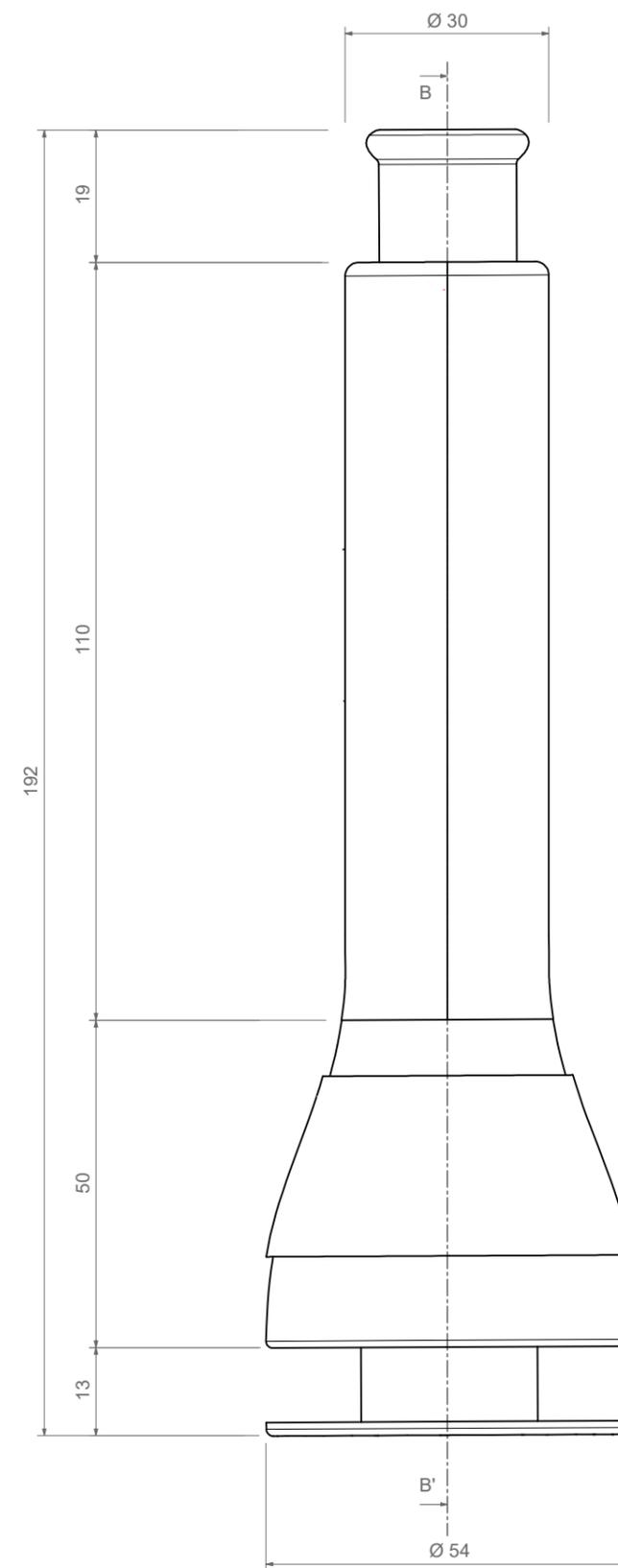
PROSPETTO LATERALE



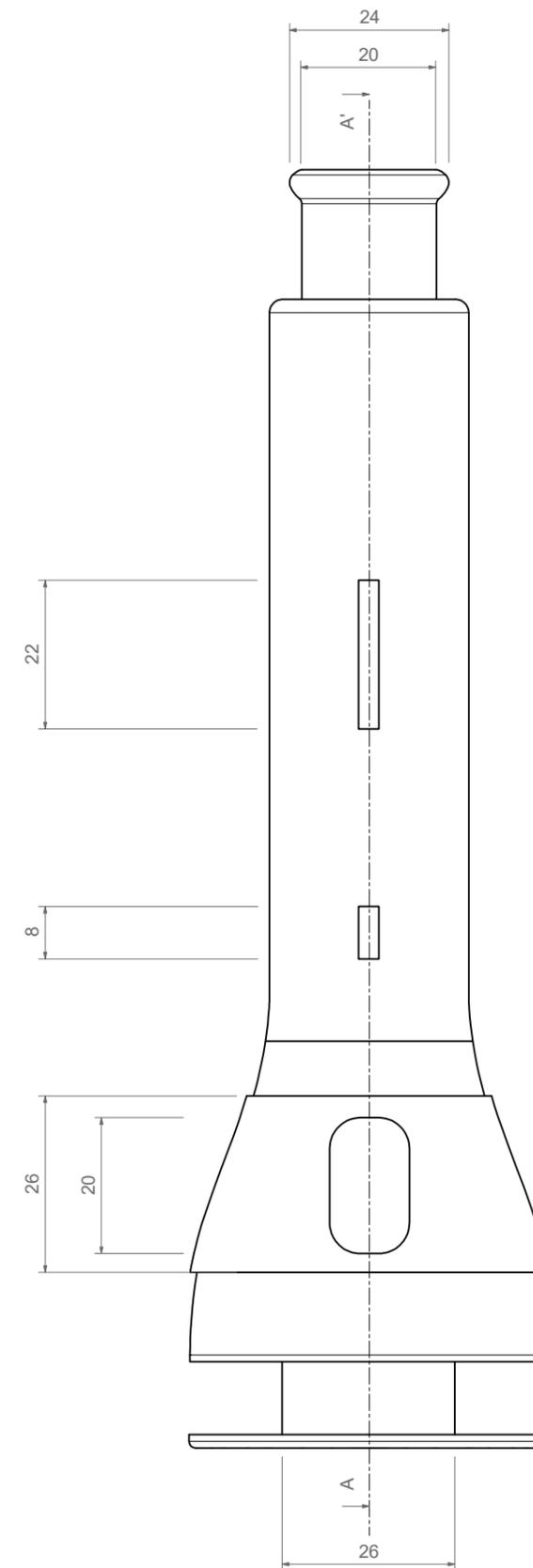
SCALA 1:2

Successivamente le tavole tecniche con i vari ingombri dell'**autoiniettore**.

PROSPETTO FRONTALE

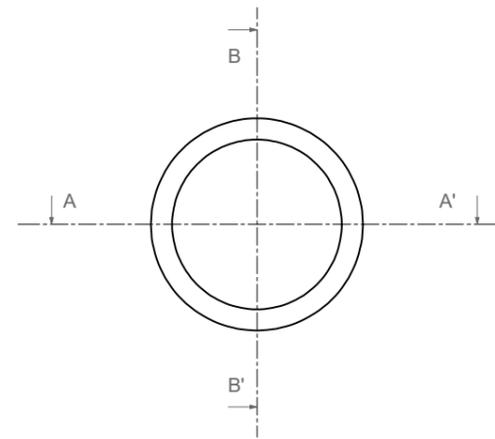


PROSPETTO LATERALE

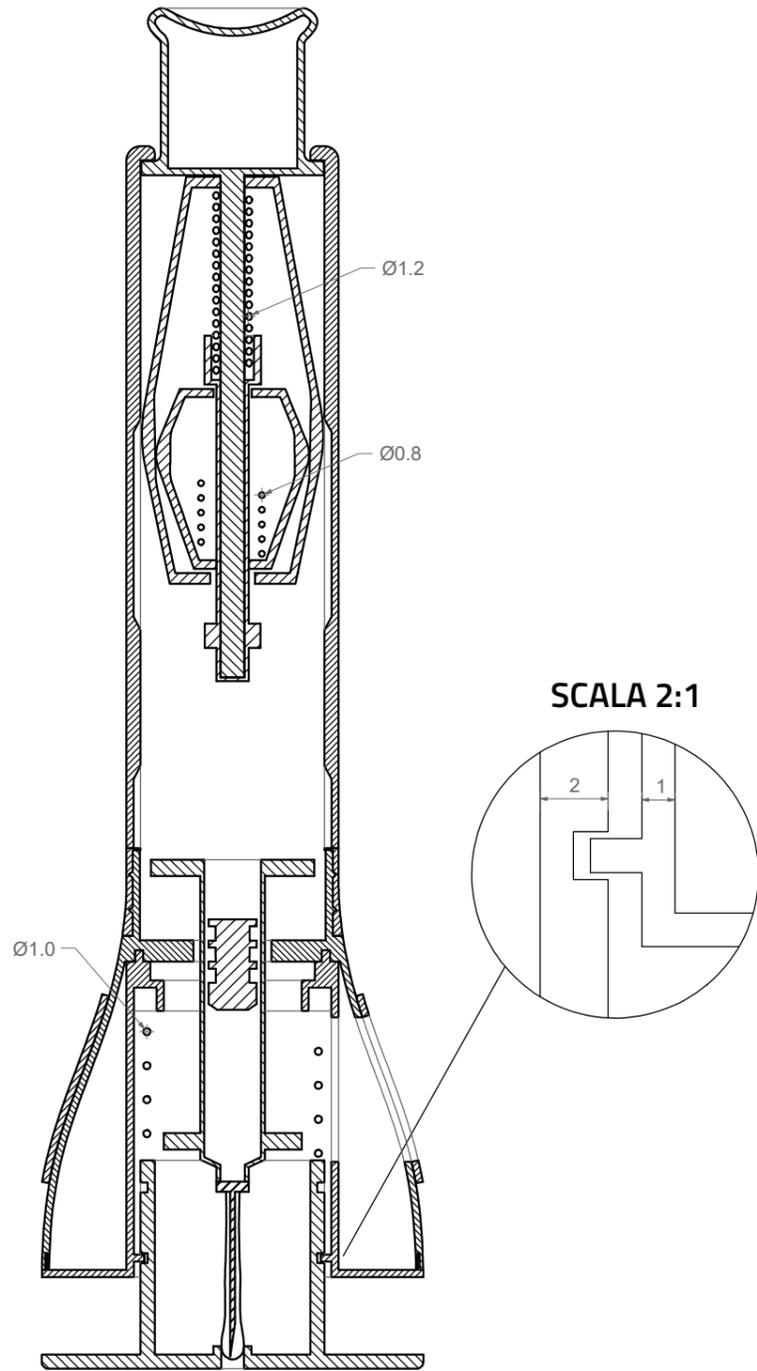


SCALA 1:1

PIANTA

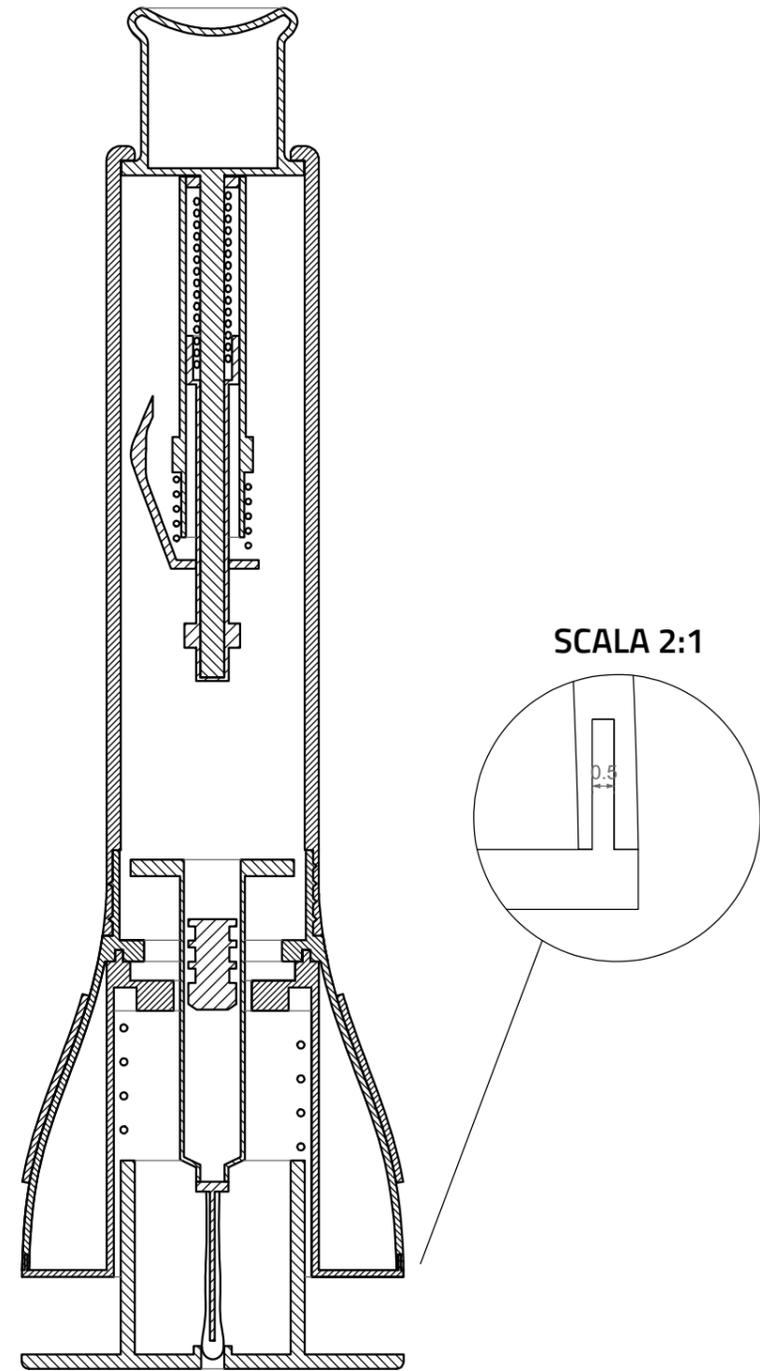


SEZIONE AA'



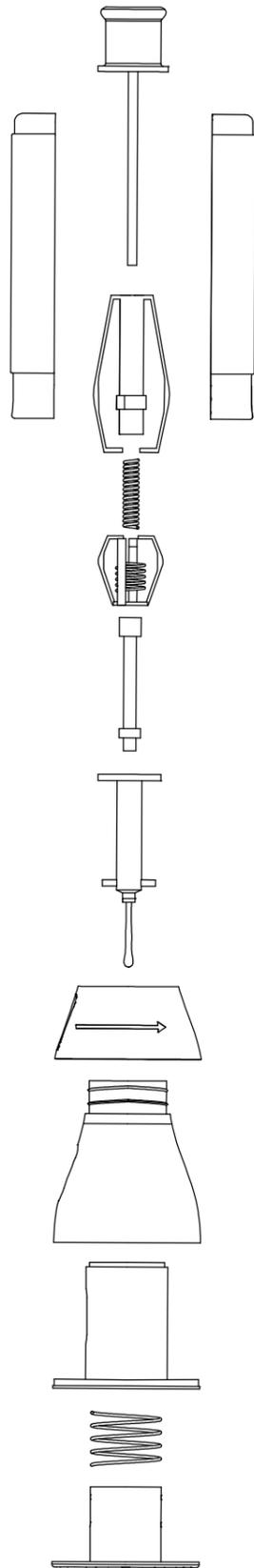
SCALA 1:1

SEZIONE BB'



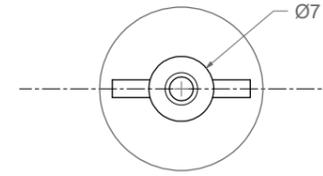
SCALA 1:1

ESPLOSO

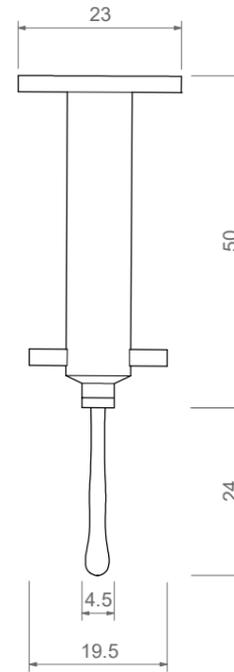


Successivamente le tavole tecniche con i vari ingombri della **siringa monodose**.

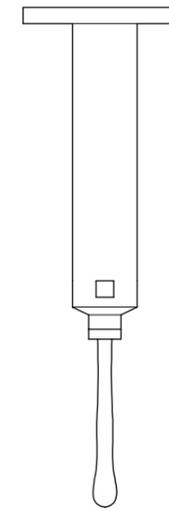
PIANTA



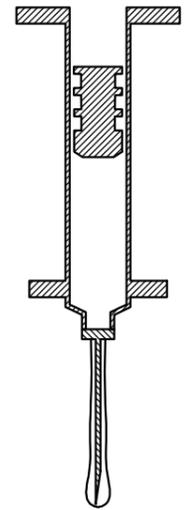
PROSPETTO FRONTALE



PROSPETTO LATERALE



SEZIONE AA'



SCALA 1:1

Bibliografia e sitografia

Bibliografia

- "Anafilassi in pediatria" a cura di Mauro Calvani, Fabio Cardinale, Alberto Martelli, Maria A. Muraro, Neri Pucci, Francesco Savino, editore Springer, 2007
- "Anafilassi" in Enciclopedia medica italiana pag.

Studi e test di laboratorio

- "*Laboratory tests to support the clinical diagnosis of anaphylaxis*" di Lawrence B Schwartz, MD (review current through: May 2020)
- "*A comparison of 4 epinephrine autoinjector delivery systems: usability and patient preference*" di Stephanie Guerlain, PhD, Akilah Hugine, MS, and Lu Wang, MS of department of Systems and Information Engineering, University of Virginia, Charlottesville, Virginia (Published in final edited form as: Ann Allergy Asthma Immunol. 2010 February ; 104(2): 172–177.)
- "*Indicazioni alla prescrizione e somministrazione dell'adrenalina nel bambino affetto da anafilassi*" a cura della Commissione Allergie Alimentari, Anafilassi e Dermatite Atopica della Società Italiana di Immunologia e Allergologia Pediatrica Introduzione con Mauro Calvari, Fabio Cardinale, Alberto Martelli, Antonella Muraro, Neri Pucci, Francesco Savino
- "*Progetto anafilassi adrenalina AAITO - Uso dell'adrenalina in allergologia*" a cura di Anna Perino, Maurizio Galimberti, M. Beatrice Bilò, Francesco Pezzuto, Riccardo Asero
- "*Epinephrine Autoinjectors: New Data, New Problems*" di Susan Wasserman, MSc, MDCM, FRCPCa, Ernie Avilla, MBA(c)a, Moshe Ben-Shoshan, MD, MScb, Lana Rosenfield, MDc, Andrea Burke Adcock, MDc, and Matthew Greenhawt, MD, MBA, MScd Hamilton, Ontario and Montreal, Québec, Canada;
- "*Evaluation of AllergiSense Smartphone Tools for Adrenaline Injection Training*" di L. U. Hernandez-Munoz, Graduate Student Member, IEEE, S. I. Woolley, Senior Member, IEEE, D. Luyt, G. Stiefel, K. Kirk, N. Makwana, C. Melchior, T. C. Dawson, G. Wong, T. Collins and L. Diwakar
- "*Usability and preference of epinephrine auto-injectors Auvi-Q and EpiPen Jr.*" di Catherine Kessler, PhD; Evan Edwards, MS; Emily Dissinger, MS y; Samantha Sye, BS y; Timothy Visich, MSy; Edward Grant, MPH (Ann Allergy Asthma Immunol 123 (2019) 256e262)

Sitografia

- <http://www.foodallergyitalia.org/ita/index.php>
- <https://www.aaiito.it/>
- <http://www.allergicamente.it/allergie/anafilassi/>
- <http://www.salute.gov.it/portale/home.html>
- <https://www.istat.it/it/archivio/167485>
- <https://www.istat.it/it/archivio/204655>
- <https://www.msmanuals.com/it-it/casa/disturbi-immunitari/reazioni-allergiche-e-altri-disturbi-da-i-persensibilit%C3%A0/panoramica-sulle-reazioni-allergiche>
- <https://www.allergopharma.com/home/>
- <https://www.nurse24.it/specializzazioni/emergenza-urgenza/shock-anafilattico.html>
- <https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/s/shock-anafilattico-o-anafilassi>
- <https://www.anallergo.it/it/pazienti/immunoterapia-specifica/allergie-a-veleno-di-imenotteri.html>
- <https://www.iscbramantefermignano.edu.it/wp-content/uploads/2013/04/Allergia-a-scuola.pdf>
- <https://www.greenme.it/vivere/salute-e-benessere/shock-anafilattico-cosa-fare/>
- <https://www.actionaid.it/informati/notizie/obiettivi-sviluppo-sostenibile>
- <https://www.fondazioneeserono.org/stili-di-vita/ultime-notizie-stili-di-vita/emergenze-allergiche-voli-a-erei/>

-<http://www.ospedalebambinogesu.it/shock-anafilattico#.X9l83NhKjIV>
- <https://www.epicentro.iss.it/allergie/studi>
- https://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo_id=11663
- https://www.corriere.it/salute/08_luglio_21/shock_anafilattico_fbc86d98-5736-11dd-81e1-00144f02aabc.shtml
- <https://scienze.fanpage.it/allergie-italiani-malati-e-non-curati-1-su-4-ne-soffre-e-la-meta-non-lo-sa/>
- <https://ilsalvagente.it/2018/09/26/allergie-ne-soffrono-15-milioni-di-italiani-ma-ci-sono-so-lo-71-strutture-specializzate/>
- <https://www.focus.it/scienza/salute/le-allergie-potrebbero-essere-una-strategia-evolutiva>
- https://www.allergenda.it/anafilassi-e-shock-anafilattico-quando-lallergia-si-complica/?gclid=EAlaQobChMlzYqK4eCn6QIVBNZ3ChORfgjQEAYASAAEgKja_D_BwE
- <https://www.steroglass.it/scheda.cfm?lang=ita&indice=&voce=20&scheda=5658&fsaction=c3>
- <https://it.wikipedia.org/wiki/Anafilassi>
- <https://www.wired.it/scienza/medicina/2017/05/04/allergie-aumento-quali-perche/>
- http://www.foodallergyitalia.org/public/pdf/file/pdf_2_1516638012.pdf
- https://www.torrimedica.it/schede-farmaci/epipen_1_pen_priereimp150_mcg_2_ml/
- <https://www.auvi-q.com/>
- https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150814132578/anx_132578_it.pdf
- <https://www.nurse24.it/infermiere/farmaci/ossigenoterapia-cosa-come-quando.html>
- <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S187703201830335X>
- <https://www.epipen.co.uk/en-gb/patients/your-epipen/how-to-use-your-epipen>
- https://www.symjepi.com/?utm_source=google&utm_medium=cpc&utm_campaign=branded&gclid=EAlaQobChMItdmSh8iZ4wIVCIENCh2n4QsjEAAYASAAEgJs_D_BwE#two
- <https://insiderx.com/drugs/episnap>
- <http://twinject.ca/>
- <https://www.anapen.ie/>
- <https://sites.google.com/site/medicinansenzacamice/medicina-d-urgenza/anafilassi/adrenalina---anafilassi>
- <https://www.associazioneligureallergici.it/adrenalina-a-scuola/>
- <https://www.emerade-bausch.co.uk/patient/>
- https://www.researchgate.net/figure/The-three-adrenaline-auto-injectors-compared-in-the-study-Jext-top-EpiPen-middle_fig1_230804962
- <https://labtestsonline.it/tests/istamina>
- <https://labtestsonline.it/tests/triptasi>
- <https://labtestsonline.it/tests/ige-totali>
- <https://www.nurse24.it/studenti/procedure/intramuscolo-come-si-fa-iniezione.html>
- <https://www.uptodate.com/contents/anaphylaxis-emergency-treatment>
- <http://www.allergicamente.it/2018/07/anafilassi-nuove-osservazioni-sullefficacia-degli-autoiniettori-di-adrenalina/>
- <http://allergolife.blogspot.com/2015/04/miti-e-verita-sullo-shock-anafilattico.html>

