

Personalizzare la prevenzione dell'Influenza nel setting della Medicina Generale: l'esempio del vaccino antinfluenzale quadrivalente

Vaccinare in sicurezza

Giovanni Riganti
MMG FIMMG Bari

DALLA PRESTAZIONE ALLA PERFORMANCE

74° Congresso Nazionale

2-7 ottobre 2017

Aspetti generali

Le vaccinazioni hanno quale obiettivo principale la prevenzione delle malattie infettive e delle loro conseguenze, ma contemporaneamente possiedono l'obiettivo parallelo di ridurre al massimo l'insorgenza di effetti collaterali.

In effetti i vaccini, pur avendo contribuito alla pressoché totale scomparsa di alcune malattie (il vaiolo nel mondo, la poliomielite in Occidente), hanno talora causato effetti collaterali sia di lieve sia di gravissima entità.

Gli effetti collaterali gravi, che sarebbero tollerabili per un farmaco salvavita, non lo sono invece per un farmaco la cui finalità è di tipo preventivo e che viene solitamente somministrato a soggetti in buona salute, a bambini e neonati



Reazioni allergiche secondarie all'uso di vaccini

Gli **effetti indesiderati** più frequenti dovuti al vaccino contro l'influenza stagionale, nel 10-40 per cento delle persone vaccinate, sono **l'arrossamento** o il **dolore nel punto d'iniezione**.

Altri sintomi come **febbre alta**, **dolori muscolari** o **leggero malessere** sono osservati nel 5-10 per cento delle persone vaccinate.

Tali effetti sono innocui e scompaiono senza essere trattati entro pochi giorni dalla vaccinazione.

In rari casi, a seguito di una reazione allergica si possono osservare **eruzioni cutanee**, **edemi** o **crisi d'asma** oppure, più raramente, una reazione allergica immediata (**shock anafilattico**). La **sindrome di Guillain-Barré (GBS)**, espressione di una risposta autoimmune, è osservata in **un caso su un milione di persone vaccinate** in relazione temporale alla somministrazione. La GBS ricorre invece molto più frequentemente nelle persone affette da influenza.



Reazioni allergiche secondarie all'uso di vaccini

Le reazioni allergiche e le altre reazioni da ipersensibilità (soprattutto lo shock anafilattico) verso i costituenti del vaccino sono gli **eventi avversi più temibili anche se si tratta di eventi eccezionali**.

I tre quadri clinici più importanti sono:

- 1) **la crisi asmatica grave**
- 2) **l'edema della glottide**
- 3) **lo shock anafilattico**

Il concetto di **reazione allergica grave**, per i nostri fini, è sovrapponibile a quello di anafilassi:

reazione sistemica immediata causata da un rapido rilascio di mediatori dai mastociti e dai basofili, di norma conseguente all'interazione dell'allergene con le IgE specifiche.

Il tempo di latenza tra il contatto con l'allergene e la comparsa delle manifestazioni cliniche può variare da **pochi secondi ad alcune ore**, anche se di solito è inferiore ai 10 minuti. Una reazione anafilattica dopo somministrazione di vaccino si verifica entro le 4 ore. In genere la brevità dell'intervallo lascia presagire una reazione più severa.



Reazioni allergiche secondarie all'uso di vaccini

Questa reazione molto spesso inizia con **prurito della bocca/gola**, del **palmi delle mani e dei piedi**, orticaria; evolve quindi in una **reazione multi apparato** spesso dominata da difficoltà respiratoria (dovuta a edema laringeo e/o asma) e culminante in ipotensione e shock.

Classificazione (evoluzione clinica):






a) anafilassi monofasica: è la forma classica. Dopo un periodo di latenza (pochi minuti o alcune ore), si hanno i sintomi tipici dell'anafilassi che scompaiono o spontaneamente o dopo terapia.

b) anafilassi bifasica: dopo la prima ondata di sintomi può esserci un'altra a distanza di ore, **senza contatto con l'agente scatenante.**



Classificazione

Severità clinica

		Cutaneo	Gastrointestinale	Respiratorio	Cardiovascolare	Neurologico
GRADO						
LIEVE	1	Prurito e eruzione cutanea localizzata della faccia, degli occhi, etc. (orticaria angioedema localizzato)	Prurito in bocca Lieve gonfiore delle labbra	—	—	—
	2	Prurito e eruzione cutanea diffusa (orticaria angioedema generalizzato)	Come sopra + dolori addominali e/o nausea e/o vomito	Ostruzione nasale e/o starnuti ripetuti	—	Variazione nel comportamento o malessere

Sampson 2003 e Australian Society of Clinical Immunology and Allergy 2003



Classificazione

Severità clinica

		Cutaneo	Gastrointestinale	Respiratorio	Cardiovascolare	Neurologico
	GRAVO					
MODERATA	3	Come sopra	Come sopra + vomito ripetuto o rigonfiamento della lingua	Secrezione e marcata ostruzione nasale, sensazione di prurito o gonfiore o ostruzione della gola	Tachicardia (aumento della frequenza cardiaca > 15 battiti/min.) pallore	Variazione nel comportamento o malessere più ansia
GRAVE	4	Come sopra	Come sopra + diarrea	Come sopra + raucedine, tosse abbaiante, difficoltà nel deglutire, o nel respirare, asma, colorito blastro delle unghie o delle labbra (cianosi)	Come sopra + lieve alterazione del ritmo cardiaco o abbassamento della pressione arteriosa	Come sopra + confusione mentale e/o sensazione di morte imminente e/o collasso
	5	Come sopra	Come sopra + perdita di controllo dell'intestino	Come sopra + più arresto respiratorio	Severa bradicardia e/o ipotensione o arresto cardiaco	Perdita di coscienza

Sampson 2003 e Australian Society of Clinical Immunology and Allergy 2003



Come affrontare l'emergenza nello studio del MMG: lo strumentario e i farmaci

- L'ambulatorio del MMG deve essere dotato di **farmaci per l'emergenza** e di **dispositivi medici idonei** per il trattamento delle emergenze come primo soccorso.
- I vaccini vanno somministrati solo in presenza del medico nello studio.
- Per essere preparati a far fronte ad una reazione anafilattica è necessario che **le procedure di emergenza siano conosciute da tutto il personale che periodicamente deve effettuare le esercitazioni sull'emergenza.**



Come affrontare l'emergenza nello studio del MMG: lo strumentario e i farmaci

- **I soggetti vaccinati devono rimanere in sala di attesa per almeno 15 minuti dopo la somministrazione di un vaccino:** questo breve periodo di osservazione indiretta è utile a garantire un'immediata assistenza in caso di eventi avversi a rapida insorgenza. Infatti gli eventi allergici gravi (es. anafilassi) che richiedono un trattamento di emergenza avvengono in genere entro 10 minuti dalla vaccinazione.
- Il periodo di osservazione va prolungato fino a **30 e 60 minuti** in caso di rilevazione all'anamnesi di gravi allergie a sostanze non presenti nei vaccini (alimenti, farmaci, ecc.) o precedenti di allergie lievi allo specifico vaccino o ai suoi costituenti.



Come affrontare l'emergenza nello studio del MMG: lo strumentario e i farmaci

- La Società Italiana di Allergologia e Immunologia, in riferimento peraltro a reazioni allergiche di natura differente da quella da vaccini, cita come dotazione essenziale **l'adrenalina, l'ossigeno e il pallone ambu**; tali presidi non devono essere semplicemente presenti in ambulatorio, ma essere immediatamente disponibili durante la somministrazione del vaccino.
- **Il mantenimento della pervietà delle vie aeree, la somministrazione di O2 e di adrenalina sono i tre provvedimenti fondamentali in caso di reazione allergica a vaccino.**
- La pervietà delle vie aeree e la somministrazione di O2 vanno assicurate con le attrezzature e le **metodiche di Basic Life Support**. Tutti i quadri clinici che abbiamo esposto comportano ipossia tissutale, per cui è sempre corretto somministrare O2.



Trattamento dello shock anafilattico

- Sul piano clinico la reazione allergica segue in modo catastrofico, a distanza di pochi minuti, la somministrazione parenterale del vaccino; si manifesta con difficoltà respiratoria e broncospasmo, collasso circolatorio e successivamente orticaria.
- Particolare attenzione deve essere prestata al riconoscimento dei segni clinici precoci dello shock, ricordando che lo shock anafilattico è per definizione una sindrome che interessa in rapida successione vari organi ed apparati.
- **Il trattamento deve essere iniziato il più presto possibile, appena vi sia il sospetto di anafilassi, senza attenderne il pieno sviluppo.**
- La progressione rapida, da pochi secondi a poche decine di minuti, dei sintomi e dei segni descritti è criterio diagnostico ed impone un rapido intervento con adrenalina.



Farmaci per le emergenze: Adrenalina

- L'adrenalina per la sua efficacia e rapidità d'azione è il trattamento di prima scelta dell'anafilassi. Va conservata in frigo al riparo della luce.
- E' un agonista alfa e beta adrenergico.
- Provoca: vasocostrizione, aumento delle resistenze vascolari periferiche, ridotto edema della mucosa, effetti inotropi e cronotropi, bronco dilatazione, riduzione del rilascio dei mediatori (istamina e leucotrieni) dalle cellule coinvolte (mast cellule e basofili).
- L'uso dell'adrenalina appare essere largamente basato su estrapolazioni da principi, opinioni di esperti e tradizione (**ruolo consolidato dell'adrenalina nelle linee guida internazionali di trattamento**).
- **Adrenalina (fiale da 1 mg/1 ml, denominata anche adrenalina 1:1000)**. Nelle fiale di adrenalina comunemente in uso è già in atto la diluizione 1:1000, poiché una fiala contiene 1mg di adrenalina solfato in 1 ml di acqua distillata.



Farmaci per le emergenze: Adrenalina

Somministrazione i.m.:

regione anterolaterale del quadricipite (fatta nel quadricipite l'adrenalina raggiunge una concentrazione sierica massima più velocemente di quando viene iniettata nel deltoide).

0,01 ml/kg per dose - (max 0.5 mg), da ripetere ogni 10-20 minuti:

Lattanti: 0,05-0,1 ml

Bambini: 0,1-0,3 ml

Adolescenti: 0,3-0,5 ml

Adulti: 0.3 - 0,5 ml

Nel proprio ambulatorio utilizzare siringhe per insulina tarate cento unità o siringhe da 1 - 2 ml o da tuberculina (estrarre l'ago e sostituirlo con ago di 2.5-3 cm) una unità = 0.01 mg=0.01 ml



Farmaci per le emergenze: Adrenalina

Somministrazione e.v. :

Segue la somministrazione dell'adrenalina per i.m./s.c. 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



Farmaci per le emergenze: Adrenalina

In ambito extra ospedaliero ed in assenza del medico va usata adrenalina con l'autoiniettore: confezioni predosate di farmaco da **0,165 mg** e da **0,330 mg (Fastjekt)**.

Se il bambino ha un peso < 45 kg si può usare la siringa preriempita da 0,165 mg. In generale 0,330 mg nella confezione per adulti, 0,165 mg nella confezione per bambini.

L'auto-somministrazione avviene semplicemente mediante pressione dell'autoiniettore 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. **Sarebbe altrettanto favorevole una periodica educazione medica rivolta agli operatori sanitari perché è stata segnalata una carente preparazione nell'uso specifico degli autoiniettori.**



Farmaci per le emergenze: Adrenalina

- **Gli autoiniettori di adrenalina sono usati per trattare reazioni allergiche severe, mentre il paziente è in attesa dell'assistenza medica di emergenza.** Sono progettati per essere facilmente utilizzati dal paziente stesso o da chi se ne prende cura.
- **La rivalutazione degli autoiniettori di adrenalina ha confermato che l'iniezione intramuscolo è la via di somministrazione preferenziale nel trattamento dell'anafilassi in modo da ottenere una rapida risposta.**
- La somministrazione sottocutanea di adrenalina può causare spiccato pallore cutaneo nella sede d'iniezione (vasocostrizione locale) e ritenzione locale del farmaco.
- L'assorbimento di adrenalina, è stato valutato comparativamente, in uno studio randomizzato in cieco, per verificare quale via di somministrazione, intramuscolare vs sottocutanea, fosse la più efficace. Per il picco plasmatico si osservava una differenza significativa fra il valore di 8 ± 2 minuti a quello di 34 ± 14 minuti.



Quando deve essere somministrata l'adrenalina?

Indicazione assoluta:

in caso di anafilassi grave (grado 4-5), ovvero in presenza di sintomi di grave compromissione respiratoria (asma) o cardiovascolare (ipotensione o shock) o neurologica (perdita di coscienza).

Nel dubbio se somministrare o meno adrenalina tenere presente che:



Quando deve essere somministrata l'adrenalina?

1. **non ci sono controindicazioni all'impiego della adrenalina in una reazione allergica pericolosa per la vita;** più rapido è l'esordio dei sintomi, maggiore è la possibilità che si verifichino reazioni gravi; non sempre le reazioni gravi sono precedute da segni clinici di allarme;
2. **il ritardo nella somministrazione è uno dei fattori che ricorre più frequentemente nei casi mortali di anafilassi;** con il passare del tempo le reazioni allergiche possono diventare più severe; le manifestazioni cutanee per quanto estese (orticaria e angioedema) non sono predittive di anafilassi grave; l'età adolescenziale è un fattore di rischio per la mortalità per anafilassi da ogni causa.



Effetti collaterali e rischi della somministrazione di adrenalina

- L'adrenalina ha uno stretto indice terapeutico;
- ansietà, agitazione, cefalea, vertigini, palpitazioni, pallore e tremori;
- raramente, se sovradosaggio, aritmie ventricolari, infarto miocardio, edema polmonare;
- gli effetti collaterali sono più frequenti nella somministrazione endovenosa, per questo motivo la stessa dovrebbe essere utilizzata, sotto controllo ECGrafico.

Non esistono comunque controindicazioni assolute alla somministrazione dell'adrenalina nell'anafilassi.

Stabilire un accesso venoso e monitorare i segni vitali (attività cardiaca e respiratoria) poiché la sintomatologia può peggiorare rapidamente verso un'ostruzione completa delle vie aeree e/o uno stato di shock fino all'arresto cardio-respiratorio.

Iniziare, se necessario, una rianimazione cardio-respiratoria.



Altri farmaci per le emergenze

La loro somministrazione è volta a prevenire la ripresa dei sintomi nelle persone che hanno risposto al trattamento con l'adrenalina ed è **indicata in particolare se si è distanti dalla struttura ospedaliera.**

-**Idrocortisone f. (Flebocortid)** f. ev da 100 mg (2 ml) - 500 mg (5 ml) 1 gr (10 ml)
5mg/Kg/dose

-**Metilprednisolone** f. ev, im - **Urbason** f. 20-40 mg/ml 1-2 mg/kg/dose

-**Clorfenamina** f. ev, im - **Trimeton** f. da 1 ml = 10 mg - Dose: 0,3 mg/kg/dose (max 10 mg)

-**Salbutamolo** aerosol dosato (utilizzare ed associare quando il broncospasmo non recede prontamente dopo la somministrazione dell'adrenalina i.m.)

(Broncovaleas o Ventolin spray): 100 mcg per erogazione

aerosol dosato con distanziatore 100-200 mcg = 1-2 erogazioni

> 6 mesi < 5 anni fino a 4 erogazioni

> 5 < 12 anni fino a 12 erogazioni

Ripetibile sino al controllo del broncospasmo



Altri farmaci per le emergenze

oppure:

soluzione per aerosol:

- **Broncovaleas** 5 mg/ml (1gtt = 0,05 ml = 0,25mg) **1 gtt ogni 2 kg di peso/dose in 3 ml di soluzione fisiologica (fino ad un massimo di 20 gocce)**, ripetibile fino al controllo del broncospasmo
- **Ipratropio bromuro** (utilizzare ed associare quando il broncospasmo non recede prontamente dopo salbutamolo)

Atem f. aerosol da 0,5 mg/2 ml

1 mese - 1 anno 0,125 mg = 0,5 ml

1- 5 anni 0,250 mg = 1 ml = mezza fiala

5 anni 0,500 mg = 2 ml =1 fiala

Diluire in 3 ml di soluzione fisiologica



Dispositivi medici

- Fonendoscopio
- Saturimetro
- Sfigmomanometro (con bracciali di varie dimensioni)
- Siringhe da insulina con ago rimovibile (da sostituire con ago di 2,5 - 3 cm)
- Siringhe da 2,5 - 5 - 10 ml, aghi butterfly 23 G – 21 G – 19 G
- Set per infusione, dispositivo per il dosaggio di soluzioni
- Distanziatori (con maschera per bambini e adulti)
- Apparecchio per aerosol
- **Bombola O₂**, riduttore di pressione manometro e flussometro
- **A.M.B.U.** pediatrico e adulti
- Maschere facciali (misura 1- 2 - 3 – 4)
- Cannule orofaringee



A.M.B.U. (Asistant-Manual-Breathing-Unit)

A.M.B.U. (Asistant-Manual-Breathing-Unit):

Si tratta di un pallone autoespandente che, una volta schiacciato, riprende automaticamente la sua forma iniziale. È dotato di due valvole, dette di non ritorno, che consentono un flusso monodirezionale.

Si ha la possibilità di utilizzare il pallone con o senza il reservoir.

Il Reservoir è un dispositivo che, collegato al pallone A.M.B.U., aumenta la concentrazione di ossigeno nell'aria che verrà insufflata. **L'aria insufflata con il pallone A.M.B.U. ha una concentrazione di ossigeno pari al 21%.**

Il pallone A.M.B.U. può essere collegato all'impianto di erogazione di ossigeno. **Utilizzando il pallone A.M.B.U. collegato all'impianto di ossigenazione si raggiunge una concentrazione di ossigeno pari al 50/60%.**



A.M.B.U. (Asistant-Manual-Breathing-Unit)

Utilizzando il pallone A.M.B.U. con reservoir collegato all'impianto di ossigenazione si raggiunge una concentrazione di ossigeno pari all'80-90%.

Il pallone A.M.B.U. esiste in dimensione pediatrico (500 ml.), utilizzabile per ventilare bambini al di sotto dei 30 kg. e adulto (1.600 ml.) utilizzabile per ventilare soggetti dai 30 Kg. in su.



Bombola di O₂:

Le bombole di ossigeno in dotazione nei nostri studi devono avere capienza di 0.5-1 litro. Vengono caricate normalmente a 200 BAR, permettendo all'ossigeno compresso di raggiungere un volume corrispondente a 100-200 litri.

È importante capire che una bombola piena e quindi contenente 100-200 litri, a cui è attaccato un paziente cui sono somministrati 10 litri al minuto, avrà un'autonomia di circa 10-20min.

L'erogatore di ossigeno:

l'apparecchiatura per l'ossigenoterapia in dotazione contiene manometro, riduttore di pressione e flussometro a cui si connettono le apposite mascherine. L'uso delle maschere tipo Venturi che permettono la miscelazione dell'ossigeno all'aria ambiente eliminano la necessità dell'umidificazione del gas, (quindi uso del gorgogliatore). Il flussometro è costituito da una colonnina graduata al cui interno si muove una pallina che indica i litri di ossigeno erogati in un minuto.

Erogazione 5-10 L/min.



Key Points

- **L'adrenalina rappresenta la terapia di prima scelta per l'anafilassi.** La somministrazione precoce di adrenalina è importante perché può prevenire la progressione rapida dell'anafilassi verso l'ostruzione delle vie aeree e lo shock.
- **L'adrenalina ha una azione rapida e una durata d'azione breve.** Oltre a un potente **effetto vasocostrittore** (azione quasi immediata - minuti) possiede anche effetto **cardiostimolatore** e **broncodilatatore**.
- **Ogni vaccinatore deve essere consapevole che è più pericoloso non somministrare l'adrenalina immediatamente che somministrarla in maniera impropria.**
- L'approccio terapeutico specifico ed essenziale della fase acuta dell'anafilassi comprende la valutazione ed il supporto delle funzioni vitali e la somministrazione dell'adrenalina. È corretto somministrare ossigeno.



Key Points

- Le altre misure devono essere considerate per il loro effetto additivo e per la prevenzione delle reazioni anafilattiche tardive.
- **I vaccinati devono rimanere in studio per almeno 15 minuti dopo la somministrazione del vaccino che va somministrato solo se in studio è presente il medico.**
- Per essere preparati di fronte ad una reazione anafilattica è **necessario che le procedure di emergenza siano conosciute da tutto il personale** che periodicamente deve effettuare le esercitazioni sull'emergenza.
- Ogni studio di MMG deve disporre di un kit minimo strumentale e farmacologico per l'emergenza sempre a portata di mano: **adrenalina f.** 1mg/1ml soluzione 1:1000; siringhe da 2-2,5,-5,-10ml, - per tuberculina; soluzione fisiologica da 10 ml; **trimeton f.**; **Idrocortisone f.** da 100 – 500 – 1 g.; **pallone di Ambu** con mascherine, **bombola di O2.**



Demetrio Cosola la vaccinazione nelle campagne 1894



Bibliografia

- 1) Rakel RE, Bope ET. Conn's Current Therapy. 56a ed. italiana. Salerno: Momento Medico 2005.
- 2) Paoletti R et al. I vaccini. Torino: UTET 2001.
- 3) Garetto G, Tartaglino B. Medicina d'urgenza. Torino: C.G. Edizioni Medico Scientifiche 2001.
- 4) Howell JM, Altieri M, Jagoda AS. Medicina d'emergenza. Roma: Delfino 2000.
- 5) Della Corte F, Ollivieri F, Enrichens F. Manuale di medicina d'emergenza. Milano: McGraw-Hill 2002.
- 6) Bhalla, M. C., B. D. Gable, et al. (2013). "Predictors of epinephrine autoinjector needle length inadequacy." *Am J Emerg Med* 31(12): 1671-1676.
- 7) Simons KJ, Simons FER. Epinephrine and its use in anaphylaxis: current issues. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10:354 –361.
- 8) Brown, J., D. Tuthill, et al. (2013). "A randomized maternal evaluation of epinephrine autoinjection devices." *Pediatr Allergy Immunol* 24(2): 173-177.
- 9) Simons, F. E., X. Gu, et al. (2001). "Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection." *J Allergy Clin Immunol* 108(5): 871-873.
- 10) Simons, F. E., J. R. Roberts, et al. (1998). "Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis." *J Allergy Clin Immunol* 101(1 Pt 1): 33-37.



Grazie per l'attenzione

dr.giovaniriganti@gmail.com

