

MODEL PDTA PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI ALLERGICI AL VELENO DI IMENOTTERI

**COORDINAMENTO SCIENTIFICO
M. BEATRICE BILO**

**COORDINAMENTO TECNICO-METODOLOGICO
ROBERTO PAPA**

Con il patrocinio di



PANEL DI ESPERTI

Nome	Affiliazione
M. Beatrice Bilò	SOD Allergologia, Dipartimento di Medicina Interna, Azienda Ospedaliero -Universitaria Ospedali Riuniti, Ancona Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari (DISCLIMO), Università Politecnica delle Marche, Ancona
Valerio Pravettoni	UOC Medicina Generale, Immunologia e Allergologia, Fondazione IRCCS Ca’ Grande Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
Donatella Bignardi	UOC Allergologia, Ospedale Policlinico San Martino, Genova
Oliviero Quercia	Unità ad Alta Specializzazione di Allergologia, Ospedale di Faenza, AUSL della Romagna
Marina Mauro	Dipartimento Medico UOS Allergologia ASST Lariana, Como
Sabrina Beltramini	UO Farmacia, Ospedale Policlinico San Martino, Genova
Patrizia Bonadonna	USD Allergologia Azienda Ospedaliero-Universitaria Integrata di Verona
Elio Novembre	Struttura Organizzativa Complessa Allergologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria A. Meyer, Firenze
Andrea Fabbri	UO Pronto Soccorso, Medicina D’Urgenza, 118, AUSL Romagna, Presidio Ospedaliero Morgagni-Pierantoni, Forlì
Rosaria Gerarda Polo	SOD Farmacia, Azienda Ospedaliero -Universitaria Ospedali Riuniti, Ancona
Annalisa Mattioli	UO Pronto Soccorso - Medicina Interna e D’Urgenza, Azienda Ospedaliero -Universitaria Ospedali Riuniti, Ancona

GRUPPO DI COORDINAMENTO TECNICO-METODOLOGICO

Nome	Affiliazione
Roberto Papa	SO Direzione Medica Ospedaliera, Azienda Ospedaliero - Universitaria Ospedali Riuniti, Ancona
Rebecca Micheletti	Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva, Università Politecnica delle Marche, Ancona
M. Beatrice Bilò	SOD Allergologia, Dipartimento di Medicina Interna, Azienda Ospedaliero - Universitaria Ospedali Riuniti, Ancona Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari (DISCLIMO), Università Politecnica delle Marche, Ancona
Alice Corsi	Scuola di Specializzazione in Allergologia e Immunologia Clinica, Università Politecnica delle Marche, Ancona

Nome	
Sandra Frateiacchi	Federasma e Allergie Onlus Federazione Italiana Pazienti, Prato



Nome	
Andrea Comaschi	Senior account
Ilaria Ugolini	Junior account



SOMMARIO

IL PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO DEI PAZIENTI ALLERGICI AL VELENO DI IMENOTTERI	
Introduzione	6
Razionale	6
Tassonomia	6
Presentazione clinica	7
Cenni epidemiologici	8
Fattori di rischio per reazioni allergiche da puntura di imenotteri	9
Diagnosi	10
Terapia di emergenza	11
Immunoterapia specifica	11
IL RUOLO DEL PAZIENTE	13
METODI	16
DIAGRAMMA DI FLUSSO PER LA MAPPATURA DEL PROCESSO DI GESTIONE CLINICO ASSISTENZIALE	20
TABELLA DELLE INDICAZIONI CORRELATE ALLE SINGOLE RACCOMANDAZIONI PER I VARI GRUPPI DEL PDTA	21
ALLEGATO 1 - SINTOMI SUGGERITIVI DI ANAFILASSI	22
ALLEGATO 2 - INDICAZIONI ALLA IMMUNOTERAPIA SPECIFICA CON VELENO DI IMENOTTERI	23
ALLEGATO 3 – METODOLOGIA DI SVILUPPO DEL MODEL PDTA PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON ALLERGIA AL VELENO DI IMENOTTER	24
RACCOMANDAZIONI ED INTERVENTI CHIAVE SELEZIONATI DAL GRUPPO DI LAVORO	
Gruppo 1. Interazione medico emergenza/specialista (ES)	25
Gruppo 2. Diagnosi di allergia al veleno di imenotteri (D)	30
Gruppo 3. Terapia farmacologica e prescrizione di adrenalina (TF)	40
Gruppo 4. Immunoterapia specifica con veleni (VIT)	51
Gruppo 5. Mastocitosi ed allergia al veleno di imenotteri (M)	68
Indicatori e standard	75
APPENDICE	
ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI REPERITE DALLA LETTERATURA PER OGNI SPECIFICA FASE DI GESTIONE DEL PAZIENTE E RELATIVO COLLEGAMENTO CON IL PDTA	
Raccomandazioni gruppo 1. Interazione medico emergenza/specialista (ES)	78
Raccomandazioni gruppo 2. Diagnosi di allergia al veleno di imenotteri (D)	83
Raccomandazioni gruppo 3. Terapia farmacologica e prescrizione di adrenalina (TF)	91
Raccomandazioni gruppo 4. Immunoterapia specifica (VIT)	99
Raccomandazioni gruppo 5. Mastocitosi ed allergia al veleno di imenotteri (M)	111
LIVELLO DI EVIDENZA/GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE; FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE	119
BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE	119
Documento condiviso con	121

IL PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO DEI PAZIENTI ALLERGICI AL VELENO DI IMENOTTERI

Introduzione

(A cura della Dott.ssa Maria Beatrice Bilò)

L'allergia al veleno di imenotteri rappresenta un'importante causa di morbidità e mortalità in tutto il mondo.

La prevenzione di future reazioni in pazienti che hanno sviluppato una precedente reazione allergica si realizza attraverso una corretta gestione del paziente, prima in emergenza e successivamente attraverso una consulenza allergologica per eseguire la diagnosi, e, laddove indicato, per la prescrizione di adrenalina autoiniettabile e dell'immunoterapia specifica con veleno di imenotteri (VIT).

Razionale

Le reazioni allergiche da punture di imenotteri possono manifestarsi con diversi gradi di gravità fino ad essere a volte fatali.

Attualmente in Italia non esiste un percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale (PDTA) codificato per la gestione dei pazienti affetti da tale patologia; pertanto il presente documento vuole individuare un percorso condiviso, multidisciplinare, basato sulle più recenti evidenze scientifiche nazionali ed internazionali e supportato dal consenso degli specialisti.

Lo scopo principale è quello di uniformare il comportamento dei professionisti relativamente alla presa in carico ovvero alla diagnosi, al trattamento ed al follow-up dei pazienti con reazioni sistemiche da allergia al veleno di imenotteri, così da assicurare il massimo grado di appropriatezza degli interventi e delle prestazioni sanitarie, minimizzando il grado di variabilità delle decisioni cliniche.

Tale approccio codificato permette anche una migliore valutazione dell'impatto della patologia e del suo peso epidemiologico e la valutazione degli outcomes degli interventi eseguiti dai sanitari.

Tassonomia

In Europa gli imenotteri importanti dal punto di vista allergologico appartengono al sottordine degli Aculeati e sono essenzialmente rappresentati dalle famiglie Apidae e Vespidae.

La famiglia Apidae comprende un ampio numero di insetti che si differenziano sia

per aspetto che per abitudini; i più importanti sono *Apis mellifera* (ape) e *Bombus* (bombo).

La famiglia Vespidae comprende le sottofamiglie Vespinae e Polistinae, che si differenziano nel segmento che unisce il torace all'addome, di aspetto troncato nelle Vespinae, di forma arrotondata nelle Polistinae.

Le Vespinae includono i generi *Vespula*, *Dolichovespula* e *Vespa*. Nell'ambito del genere *Vespula*, le specie più importanti in Europa sono *V. Germanica*, *V. Vulgaris* e *V. Rufa*. Il genere *Vespula* si distingue da quello *Vespa* (calabrone) per le dimensioni inferiori e da quello *Dolichovespula* per la minore distanza tra gli occhi e per la mascella superiore. Il genere *Dolichovespula* ha una diffusione più limitata e può essere assimilato dal punto di vista allergologico al genere *Vespula*. Nell'ambito del genere *Vespa*, *V. Crabro* è quella predominante in Europa.

La famiglia Polistinae si trova in tutto il mondo; in Europa la specie più rappresentata è *Polistes dominula*, seguito da *P. gallicus* e *P. nimpha*.

Altra differenza tra api e vespe è determinata dal pungiglione. Il pungiglione delle api è seghettato, per cui nel momento della puntura rimane infisso con il sacco velenifero nella cute; l'ape, nel tentativo di volare via, si eviscera e muore. I vespidi, invece, possiedono un pungiglione liscio, che possono estrarre dalla cute rimanendo indenni e quindi pungere più volte consecutivamente.

Il riconoscimento dell'insetto pungitore, e di conseguenza la composizione del veleno, è di cruciale importanza nella gestione della reazione allergica perché parte integrante della diagnostica e della scelta dell'immunoterapia specifica.

Il veleno degli imenotteri è una miscela di diverse componenti che comprendono molecole bioattive quali istamina, serotonina, tiramina, catecolamine, peptidi a basso PM e proteine ad alto PM, tra cui fosfolipasi, ialuronidasi, in forme specifiche per le diverse specie. Tali molecole possono fungere da allergeni, causando reazioni allergiche IgE-mediate; in alcuni casi le reazioni possono essere di tipo tossico, legate cioè all'azione biologica del veleno stesso.

Presentazione clinica

Le reazioni indesiderate a punture di imenotteri sono generalmente classificate in reazioni locali normali, reazioni locali estese, reazioni sistemiche tossiche, reazioni sistemiche di tipo allergico fino all'anafilassi e reazioni inusuali.

Le reazioni locali possono riconoscere una eziologia tossica o immunologica e consistono nella maggior parte dei casi in fugace prurito, eritema ed edema di limitata estensione. Nel caso in cui il meccanismo sia immunologico si possono verificare reazioni locali più gravi con le caratteristiche della reazione locale estesa (RLE) che viene definita tale in presenza di eritema ed edema in sede di puntura

con diametro superiore ai 10 cm che aumenta nell'arco di 24-48 ore e si risolve in 3-10 giorni.

Le reazioni sistemiche, generalmente a patogenesi IgE-mediata, presentano una insorgenza rapida, per lo più entro pochi minuti dalla puntura, e possono variare da reazioni di tipo cutaneo (prurito, orticaria, angioedema) a reazioni anafilattiche.

Vi è comune accordo nel definire clinicamente l'anafilassi, indipendentemente dal tipo di trigger, come 1) una reazione grave a rapida insorgenza che interessi, oltre all'apparato cutaneo-mucoso, quello respiratorio o cardiocircolatorio; 2) una reazione che coinvolga due o più organi (cutaneo, respiratorio, gastro-intestinale, cardio-circolatorio) e che compaia dopo esposizione ad un allergene sospetto; 3) reazione acuta, caratterizzata solo da ipotensione grave a seguito del contatto con allergene noto (Allegato 1). Esistono diverse classificazioni della gravità delle reazioni allergiche sistemiche da allergia al veleno di imenotteri, nessuna delle quali tuttavia completamente soddisfacente.

I sintomi cutanei sono i più comuni (80%) e nel 15% dei casi sono l'unica manifestazione sistemica dell'adulto. Quasi il 50% delle reazioni comprende sintomi respiratori, mentre sintomi e segni di ipotensione si verificano in circa il 60%, nella metà dei casi con perdita di coscienza.

Evenienza possibile anche se non comune è l'anafilassi bifasica, caratterizzata dalla ripresa dei sintomi anafilattici entro 4-24 ore dalla loro risoluzione senza una riesposizione all'agente eziologico.

Infine, meno frequentemente, a seguito di puntura di imenotteri possono verificarsi reazioni sistemiche tossiche legate alle proprietà tossiche di alcune componenti del veleno; si verificano generalmente dopo numerose punture contemporanee (da alcune decine ad alcune centinaia). Le reazioni inusuali dovute ad un meccanismo patogenetico tossico o immunologico non IgE-mediato coinvolgono vari organi ed apparati.

Cenni epidemiologici

Studi epidemiologici calcolano che il 56-94% della popolazione adulta sia stato punto da un imenottero almeno una volta nel corso della vita.

La prevalenza di sensibilizzazione asintomatica al veleno di imenotteri nella popolazione generale adulta è stimata dal 9.3% al 40.7% ed aumenta al 30-60% in caso di esposizione elevata alle punture.

Le RLE interessano dal 2.4 al 26% della popolazione adulta, la prevalenza di reazioni sistemiche è compresa tra 0.3 e 8.9%.

L'esposizione ripetuta alle punture, come accade negli apicoltori, aumenta la prevalenza di reazioni sia di tipo locale che sistemico. Studi su popolazioni di

apicoltori riportano una prevalenza di reazioni locali estese fino al 38% e di reazioni sistemiche tra il 14 e il 32%.

L'allergia al veleno di imenotteri è approssimativamente responsabile del 20% dei casi totali di anafilassi fatale in differenti Paesi. Nel complesso l'incidenza della mortalità nei vari Paesi europei è compresa tra 0.03-0.48 casi per milione di abitanti/anno riportati rispettivamente in Italia e in Francia. Da precisare che i dati di mortalità sono generalmente sottostimati per la possibilità di erronea attribuzione ad altre cause, in particolare di tipo cardiaco.

Nel 40% circa delle anafilassi fatali la storia clinica non evidenzia precedenti reazioni anafilattiche e in questi casi è ipotizzabile che il rischio sia almeno in parte determinato dalla condizione di sensibilizzazione asintomatica.

Fattori di rischio per reazioni allergiche da puntura di imenotteri

Tra i fattori di rischio per comparsa di una reazione sistemica da puntura di imenottero sono inclusi:

Breve intervallo tra le punture: il rischio aumenta del 58% in caso di puntura nei due mesi precedenti, anche se tollerata.

Numero delle punture: le reazioni sistemiche sono più frequenti in chi è più esposto a punture, come gli apicoltori o i loro familiari. Varie punture contemporanee possono sensibilizzare il soggetto ed essere seguite da una reazione sistemica anche per una singola puntura. Per gli apicoltori è dimostrato un aumento del rischio in coloro che ricevono <15-25 punture all'anno, mentre un numero elevato di punture (>200) comporta un effetto protettivo.

Tipo di veleno: il veleno di ape induce una sensibilizzazione più persistente nel tempo ed è un fattore di rischio per lo sviluppo di reazioni sistemiche rispetto ai vespidi.

Condizione di atopia, costituisce un fattore di rischio per apicoltori e i loro familiari, non per la popolazione generale.

I fattori di rischio per gravità delle reazioni sistemiche da puntura di imenottero finora identificati sono molteplici, tra cui:

Gravità delle reazioni precedenti: 2-7% per reazioni locali estese; 20% per reazioni sistemiche lievi; 40-60% per reazioni sistemiche gravi.

Età: nei bambini il 60% delle reazioni sistemiche è lieve, negli adulti circa il 70% presenta sintomi respiratori o cardiocircolatori. Gli anziani hanno un rischio maggiore per reazioni fatali.

Patologie preesistenti cardiovascolari o respiratorie.

Terapia con beta-bloccanti e ACE-inibitori: non sembrano incrementare di per sé il rischio di reazione sistemica, ma nel caso in cui questa si manifesti, è da temere una evoluzione peggiore.

Tipologia di insetto: nell'area Mediterranea il rischio di reazioni potenzialmente fatali è circa 3 volte superiore per il calabrone rispetto ad altri vespidi e all'ape.

Sede della puntura: le punture al capo e al collo sono associate ad un maggior rischio di reazioni fatali.

Livelli elevati di triptasi sierica basale, malattie dei mastociti.

Diagnosi

Gli obiettivi della diagnosi sono rappresentati dalla identificazione dell'insetto pungitore, dalla classificazione del tipo di reazione e dalla conferma del meccanismo patogenetico IgE-mediato. La diagnosi, quindi, si basa sulla storia clinica e sul risultato dei test in vivo (test cutanei) e in vitro (dosaggio su siero di IgE specifiche) per estratti interi e per allergeni ricombinanti.

I test cutanei intradermici rappresentano il "gold standard" della diagnostica e devono essere eseguiti almeno due settimane dopo la puntura, per escludere una falsa risposta negativa durante il periodo refrattario. Ad oggi, sia per la diagnosi che per l'immunoterapia, sono disponibili veleni standardizzati di *Apis mellifera*, *Vespula* spp., *Polistes* spp., *Vespa crabro* e *Bombus terrestris*; i veleni di *Vespula* e *Polistes* sono costituiti da mix di specie clinicamente rilevanti (*Vespula* spp.: *Vespula vulgaris*, *V. flavopilosa*, *V. germanica*, *V. maculifrons*, *V. pennsylvanica*, *V. squamosa* - *Polistes* americani: *Polistes annularis*, *P. exclamans*, *P. fuscatus*, *P. metricus*). A motivo della bassa cross-reattività tra i veleni di Polistini Europei ed Americani, ora sono disponibili anche estratti di *Polistes dominula* (tipicamente europeo).

La ricerca di IgE specifiche su siero è praticabile fin da subito dopo la puntura, anche se il periodo migliore per la loro determinazione è di 1-4 settimane dopo la stessa.

Attualmente il più importante fattore che complica la diagnosi è la presenza di positività multiple in pazienti punti da un singolo imenottero non riconosciuto. Qualora ci si trovi di fronte ad una apparente sensibilizzazione multipla (Ape/vespidi o *Vespula*/*Polistes*) ai test intradermici o al dosaggio delle IgE specifiche, non è sempre facile discriminare se si tratta di reale polisensibilizzazione o di cross-reattività. Grazie alla disponibilità in commercio di alcuni allergeni maggiori dei veleni espressi in forma ricombinante è possibile valutare la positività anticorpale a singoli allergeni ricombinanti (CRD Component-Resolved-Diagnosis). Avvalendosi della CRD, quindi, è possibile effettuare una diagnosi altamente specifica, distinguendo

le molecole del singolo veleno realmente coinvolte nella reazione da quelle cross-reattive; ciò può essere di grande ausilio nella scelta dell'immunoterapia specifica più appropriata, soprattutto tra ape e *Vespula*. Altro metodo per distinguere la doppia sensibilizzazione dalla cross-reattività è rappresentato dalla CAP-inibizione, test tuttavia costoso e di difficile interpretazione; il suo utilizzo, laddove disponibile, appare di utilità in caso di doppia positività *Vespula*-*Polistes*, quando la CRD non è dirimente. Tra i test cellulari, il Test di Attivazione dei Basofili (BAT) è il più utilizzato in Europa. Purché eseguito in laboratori con elevata competenza, viene suggerito in pazienti con anamnesi di reazioni sistemiche da punture di imenotteri e test cutanei e sierologici negativi ed in pazienti con doppie positività e test in vivo ed in vitro con allergeni ricombinanti non conclusivi.

Terapia di emergenza

Per una corretta gestione dell'anafilassi è importante riconoscere i primi segni e sintomi delle reazioni ed iniziare rapidamente il trattamento.

Per quanto riguarda il trattamento dello shock anafilattico in acuto, l'adrenalina rappresenta il farmaco di scelta e deve essere prontamente somministrata in quanto il rapido raggiungimento di dosi terapeutiche plasmatiche e tissutali rallenta la progressione dei sintomi e può prevenire lo sviluppo di reazioni fatali. Alla sua somministrazione deve sempre seguire una osservazione clinica in Pronto Soccorso.

Immunoterapia specifica

L'immunoterapia specifica per via iniettiva con veleno di imenotteri (VIT), grazie alla disponibilità di estratti di veleno di alta qualità, è la più efficace forma di immunoterapia con allergene di cui si disponga al momento ed è la terapia di elezione per i soggetti che abbiano presentato una reazione sistemica dopo puntura di imenottero (Allegato 2).

Attualmente rappresenta l'unico presidio terapeutico in grado di prevenire efficacemente le reazioni allergiche sistemiche in caso di nuova puntura. A ciò si aggiunge la sua capacità di migliorare la qualità della vita dei pazienti. Una reazione anafilattica da puntura di imenottero, infatti, costituisce un evento traumatico per il paziente e per i familiari; pertanto i pazienti tendono ad adottare una serie di comportamenti di vita tali da compromettere in maniera significativa la qualità della stessa, con influenze su carattere, vita sociale e attività lavorativa.

La possibilità di effettuare una immunoterapia che sia in grado di proteggere il paziente da reazioni sistemiche dopo nuova puntura riduce l'ansia e l'angoscia per nuove reazioni, sia del soggetto allergico che della sua famiglia.

Pur trattandosi di una terapia altamente efficace e in grado di modificare la storia

naturale della malattia con un effetto carry-over anche per molti anni dopo la sua sospensione, in Italia non è ancora uniformemente riconosciuta come terapia salvavita ed esiste una notevole difformità dei criteri di rimborsabilità e, di conseguenza, di pari opportunità di accesso alle cure dei pazienti.

IL RUOLO DEL PAZIENTE

Nella costruzione del PDTA si è seguito un rigoroso percorso metodologico evidence based che ha concentrato il focus soprattutto sugli aspetti clinico assistenziali.

In questa sezione del documento, il coinvolgimento del paziente come stakeholder principale, con i suoi bisogni e con il suo vissuto consente di aggiungere al PDTA ulteriori elementi di carattere etico e organizzativo con cui rispondere in maniera sistematica alle necessità dei pazienti.

In questo senso è stata coinvolta Federasma e Allergie Onlus (Federazione Italiana delle Associazioni dei pazienti con malattie allergiche e respiratorie asma e allergie) che hanno individuato una serie di necessità alle quali il PDTA si propone di rispondere in maniera puntuale ed il più possibile coerente con le differenti realtà locali.

NECESSITÀ 1 – Necessità di un sistema a rete di gestione del paziente con allergia agli imenotteri in un set multidisciplinare Territorio-Ospedale-Territorio, dove il ruolo del MMG/PLS e delle figure sanitarie territoriali (ambulatori/case della salute o altre forme organizzative territoriali, come ad esempio le Aggregazioni Funzionali Territoriali-AFT e le Unità Complesse di Cure Primarie-UCCP) garantisca non solo l'invio agli specialisti ma anche la continuità dell'assistenza sul territorio.

La gestione multidisciplinare del paziente rappresenta un aspetto centrale nel percorso diagnostico-terapeutico e contempla il ruolo del MMG e del PLS. Come si evince dalla mappa di processo riportata più avanti a pag 17, Il MMG (o anche il PLS o altri Specialisti) è a volte il primo Professionista che intercetta il paziente che ha avuto una reazione allergica da puntura di imenottero. Il PDTA in questo senso diventa una solida piattaforma in cui inserire le professionalità e le funzioni organizzative in armonia con le singole programmazioni sanitarie regionali e, al loro interno, nelle specifiche realtà locali (Aziendali/Ospedaliere).

Con il presente documento si intende incentivare a livello territoriale la divulgazione della corretta gestione di tali pazienti, il che significa contribuire a definire ed attuare procedure operative per una reale presa in carico. E' quindi auspicabile, soprattutto per la gestione delle situazioni più complesse, un follow-up a carico del MMG o del PLS ad integrazione di quello del team multidisciplinare. Si fa anche presente che nell'allergia al veleno di imenotteri, la presa in carico del paziente sul territorio, per ciò che attiene la prosecuzione della immunoterapia specifica, è ad esclusivo appannaggio dello specialista del territorio, laddove presente.

NECESSITÀ 2 – Necessità di fornire al paziente (e al familiare/caregiver) che ha avuto una grave reazione allergica alla puntura di imenotteri, materiale informativo sui fattori di rischio in ogni ambiente di vita (lavorativo, scolastico, sportivo, di

svago), sulle misure preventive, sulle modalità e le tipologie di indagine diagnostica, nonché sui comportamenti da adottare e sugli interventi in emergenza che devono essere attuati in attesa dell'intervento di personale sanitario.

NECESSITÀ 3 – Necessità della comunicazione da parte del MMG/PLS al paziente a rischio (e/o familiari/caregiver in caso di minori o persone non autosufficienti) dei fattori di rischio e delle misure/comportamenti di prevenzione da adottare a seguito di reazioni gravi da puntura di imenottero, reiterando e rafforzando periodicamente le informazioni e le indicazioni dello specialista.

NECESSITÀ 4 – Necessità di prevedere l'attuazione di incontri di educazione sanitaria.

La disponibilità di materiale informativo/educativo così come la realizzazione di incontri di educazione sanitaria rivestono un'importanza tale da essere fortemente raccomandati nella realizzazione dei PDTA a livello locale dalle singole articolazioni organizzative.

E' altrettanto importante l'implementazione di campagne di awareness (come ad esempio la campagna "Punto nel Vivo") allo scopo di diffondere in modo capillare informazioni scientificamente corrette sulle varie fasi di gestione del paziente con allergia al veleno da imenotteri.

NECESSITÀ 5 – Necessità di promuovere a livello nazionale una riduzione dell'autoreferenzialità nei comportamenti clinico assistenziali e di disparità di trattamento tra Regioni (es. prescrizione di due autoiniettori di adrenalina, come previsto dalle indicazioni EMA* recepite da AIFA **)

*EMA/411622/2015 - Migliorati gli strumenti di formazione raccomandati per supportare i pazienti che utilizzano autoiniettori di adrenalina - 26 June 2015

** www.agenziafarmaco.gov.it

IL PDTA rappresenta la traduzione pratica della migliore evidenza scientifica integrata dall'esperienza dei professionisti chiamati a realizzarlo. Uno dei suoi obiettivi principali risiede proprio nella riduzione della variabilità dei comportamenti clinico assistenziali.

IL PDTA è quindi uno strumento dinamico suscettibile di aggiornamento derivante dall'evoluzione delle prove di efficacia.

NECESSITÀ 6 – Necessità di sviluppare, all'interno dei percorsi diagnostico-terapeutico assistenziali, specifiche sezioni indirizzate ai lavoratori a rischio.

Le punture di imenotteri sono la causa più frequente di anafilassi occupazionale. Oltre agli apicoltori, a cui è riconosciuto un rischio specifico, presentano un aumento di incidenza di reazioni sistemiche/anafilattiche anche altri lavoratori quali forestali, agricoltori e giardinieri, camionisti, muratori, tecnici elettricisti, cantonieri.

Anche per queste categorie l'allergia al veleno di imenotteri può essere considerata una patologia professionale, con la necessità di adottare specifiche misure di prevenzione primaria; è una causa riconosciuta di disabilità lavorativa intesa come necessità di cambiamento di mansioni o di abbandono dell'attività, allo scopo di ridurre il rischio di esposizione. Per consentire al lavoratore a rischio di proseguire la propria attività è raccomandata l'immunoterapia specifica (VIT), da eseguire il più a lungo possibile, anche per reazioni sistemiche moderate, dato l'elevato grado di efficacia dimostrato.

Un recente studio italiano condotto su 184 pazienti con reazioni anafilattiche da veleno di imenotteri ha evidenziato una causa occupazionale nel 17,4% dei casi; tra questi il 71.8% ha proseguito l'attività lavorativa, essendo sottoposto a VIT.

Sebbene il riconoscimento di tale patologia come malattia professionale debba avvenire a livello nazionale, un PDTA operativo realizzato a livello locale rappresenta indubbiamente uno strumento che facilita l'applicazione di una rapida procedura gestionale dei pazienti.

NECESSITÀ 7 – Necessità di supporto psicologico del paziente e, ove indicato, del nucleo familiare (specie in caso di minori), per facilitare l'accettazione della condizione di pericolo che spesso crea condizioni di negazione/banalizzazione o di esasperazione della malattia.

L'allergia al veleno di imenotteri può determinare un deterioramento della qualità della vita in quanto il paziente è spaventato dalla possibilità, imprevedibile, di essere ripunto in un qualunque momento. Diventa ansioso, pessimista, in alcuni casi addirittura terrorizzato e di conseguenza adotta comportamenti di evitamento che si ripercuotono sulla sua vita di relazione e a volte anche su quella lavorativa. Nella multidisciplinarietà del processo deve pertanto essere incluso anche il supporto psicologico, da attuare nel momento in cui il model PDTA viene calato a livello delle singole realtà locali.

METODI

(A cura del Dott. Roberto Papa)

Il presente documento è stato realizzato con lo scopo di individuare un model PDTA per la gestione del paziente con allergia al veleno di imenotteri.

L'European Pathway Association ha da tempo distinto i PDTA in diverse categorie, differenziando i Model Pathways dagli Operative Pathways. I primi sono relativi a percorsi diagnostico terapeutici caratterizzati da una prospettiva sovra aziendale (regionale/nazionale/internazionale) non specifica dell'organizzazione, mentre i secondi riguardano la reale rappresentazione di percorsi a livello locale in base alle risorse e alle competenze disponibili. Ne deriva che i model pathways possono essere utilizzati come piattaforma su cui realizzare in un secondo momento i PDTA operativi a livello locale.

Di seguito sono mostrati gli step relativi alla metodologia applicata per la realizzazione del model PDTA:

Step 1: Selezione del problema di salute (allergia al veleno da imenotteri) e individuazione del panel di esperti

- Al fine di garantire la validità clinica e la praticabilità del percorso, è stato coinvolto in ogni fase del progetto un autorevole panel di esperti di rilievo nazionale. Il panel è stato costantemente affiancato da un team di supporto metodologico che ha fornito tutti gli strumenti per il buon funzionamento del panel.

Step 2: individuazione delle Best Practice al fine di estrarre le raccomandazioni da inserire nel model PDTA

- Con l'obiettivo di identificare le buone pratiche da inserire nel documento è stata condotta una revisione della letteratura mirata ad individuare le Linee Guida (LG) di riferimento.
- In caso di assenza di prove di efficacia nelle LG selezionate, rispetto a specifici argomenti o del rilievo di evidenze più aggiornate, ai partecipanti è stata data la possibilità di fornire eventuali raccomandazioni aggiuntive provenienti da altri documenti integrativi di buona qualità (Position Paper e Review) o, in alternativa, di produrre specifiche raccomandazioni indicate come GPP (Good Practice Point). Nonostante questa possibilità, nessuna evidenza è stata revisionata con un giudizio GPP dal panel di esperti.
- Le referenze dei documenti reperiti dal panel di esperti sono riportate in Appendice al presente documento.

Step 3: applicazione della tecnica Delphi (RAND corporation) modificata al fine di

valutare la rilevanza delle raccomandazioni reperite e condividerne l'inserimento nel presente documento

- Il panel di esperti è stato quindi coinvolto nella valutazione delle raccomandazioni selezionate esprimendo un giudizio di rilevanza mediante tecnica Delphi (RAND UCLA), modificata dal gruppo di supporto metodologico. Il RAND UCLA è un metodo pratico strutturato per ottenere opinioni su questioni specifiche da parte di un gruppo di esperti che costituisce il panel di valutazione ed è stato opportunamente modificato per gli scopi del presente progetto.
- I componenti del gruppo hanno valutato le raccomandazioni estratte dai documenti reperiti attraverso più round, dove ogni round è stato definito in base al feedback della precedente valutazione.
- A tutti i componenti del panel, articolati in 5 sottogruppi di lavoro (ES: Interazione Medico Emergenza/Specialista, D: Diagnosi di allergia al veleno di imenotteri, TF: Terapia farmacologica e prescrizione di adrenalina, VIT: Immunoterapia specifica con veleno, M: Mastocitosi ed allergia al veleno di imenotteri) è stata fornita una matrice in formato Excel contenente le raccomandazioni estratte dalle linee guida, con l'obiettivo di valutare la rilevanza delle buone pratiche selezionate secondo il seguente schema:

- Prima valutazione di rilevanza:** valutazione individuale, da parte di ogni membro del gruppo, per ciascuna raccomandazione proposta. Il giudizio è stato espresso su una scala da 1 a 9, dove 1 = sicuramente irrilevante, 9 = sicuramente rilevante. I punteggi sono stati aggregati utilizzando i valori mediani. Sono stati inclusi nel PDTA le raccomandazioni con cut off ≥ 8 .
- Seconda valutazione di rilevanza** (con possibilità di confronto in gruppo): valutazione dei giudizi intermedi (fascia 4-7.9). I partecipanti hanno ricevuto un report che illustrava per ogni raccomandazione i risultati della prima valutazione. La discussione si è concentrata quindi sulle aree di disaccordo emerse.
- Analisi dei risultati:** sono stati giudicati "in accordo" gli scenari i cui giudizi sono caduti in una qualunque delle tre "regioni" del punteggio, corrispondenti ai tre livelli di valutazione con un consenso del 75% delle valutazioni.
- L'elenco delle raccomandazioni valutate è riportato in Appendice al presente documento.

Step 4: Selezione definitiva degli Interventi Chiave (IC) come prodotto delle raccomandazioni selezionate

- Le raccomandazioni valutate sono state quindi "tradotte" in Interventi Chiave. Per ogni intervento chiave è stata inclusa una dettagliata descrizione del razionale, che identifica il motivo per cui diventa cruciale l'effettuazione

dell'attività (illustrando l'impatto atteso sugli esiti del paziente) e la descrizione dell'intervento come attività core da garantire al paziente stesso.

Step 5: Aggregazione delle raccomandazioni (con i relativi IC) e collegamento alle fasi di gestione del paziente, rappresentate attraverso la mappatura del processo di gestione clinico assistenziale

- Il gruppo di lavoro ha quindi raggruppato le raccomandazioni con i relativi interventi chiave nelle diverse fasi di management del paziente, rappresentate in un diagramma di flusso relativo alla gestione clinico - assistenziale. Sono state quindi numerate tutte le forme delle flow chart al fine di collegarle alle raccomandazione ed ai relativi interventi chiave.

Step 6: Descrizione dettagliata delle attività core

- Gli interventi chiave sono stati ulteriormente precisati attraverso la puntuale definizione delle attività "core" da includere all'interno dei PDTA operativi, in quanto declinazione di prove di efficacia di buona qualità, valutate da un gruppo di esperti di livello nazionale che ne ha anche stimato la rilevanza.
- La ragione di questo ulteriore livello di definizione risiede nella necessità di contestualizzare con maggior dettaglio le specifiche attività operative da inserire in un piano di cura realizzato a livello locale secondo una logica progressiva.
- In questo modo le attività core nei PDTA operativi rispondono ad una serie di criteri:
 - A. Essendo collegate alle raccomandazioni e agli interventi chiave possono essere ulteriormente ricondotte ad altre attività core (un esempio in questo senso potrebbe essere l'individuazione di più attività core che possono essere integrate in una fase specifica di gestione del paziente).
 - B. Le attività core quasi sempre richiedono di essere effettuate da uno specifico membro del team clinico assistenziale (medico, infermiere, farmacista etc.) e questa informazione diventa assolutamente necessaria nei PDTA operativi.
 - C. Le attività core necessitano di essere effettuate in uno specifico momento del percorso di cura o in una specifica fase (ad esempio durante la preparazione del paziente ad un trattamento terapeutico o durante la fase di dimissione da un ricovero per acuti).

Step 7: Traduzione delle raccomandazioni in un set di indicatori di processo e di esito con i relativi standard

- Questa fase ha richiesto una soglia al di sopra della quale individuare gli indicatori per il monitoraggio del percorso. Il motivo di tale scelta è stato

dettato dal fatto che individuare uno o più indicatori per ciascuna delle raccomandazioni selezionate avrebbe comportato la produzione di indicatori e standard non misurabili in quanto eccessivamente onerosi per i team chiamati alla raccolta dati e alle conseguenti fasi di elaborazione. Si è deciso quindi di proporre il monitoraggio degli interventi chiave derivanti dalle raccomandazioni che avevano ottenuto uno score medio superiore a 8.8.

- Nella specifica Sezione del presente documento è riportato l'elenco degli indicatori di processo e di esito derivati dalle raccomandazioni che hanno superato la soglia. Al gruppo è stata data la possibilità di integrare l'elenco con ulteriori indicatori di efficacia opportunamente motivati.

DIAGRAMMA DI FLUSSO PER LA MAPPATURA DEL PROCESSO DI GESTIONE CLINICO ASSISTENZIALE

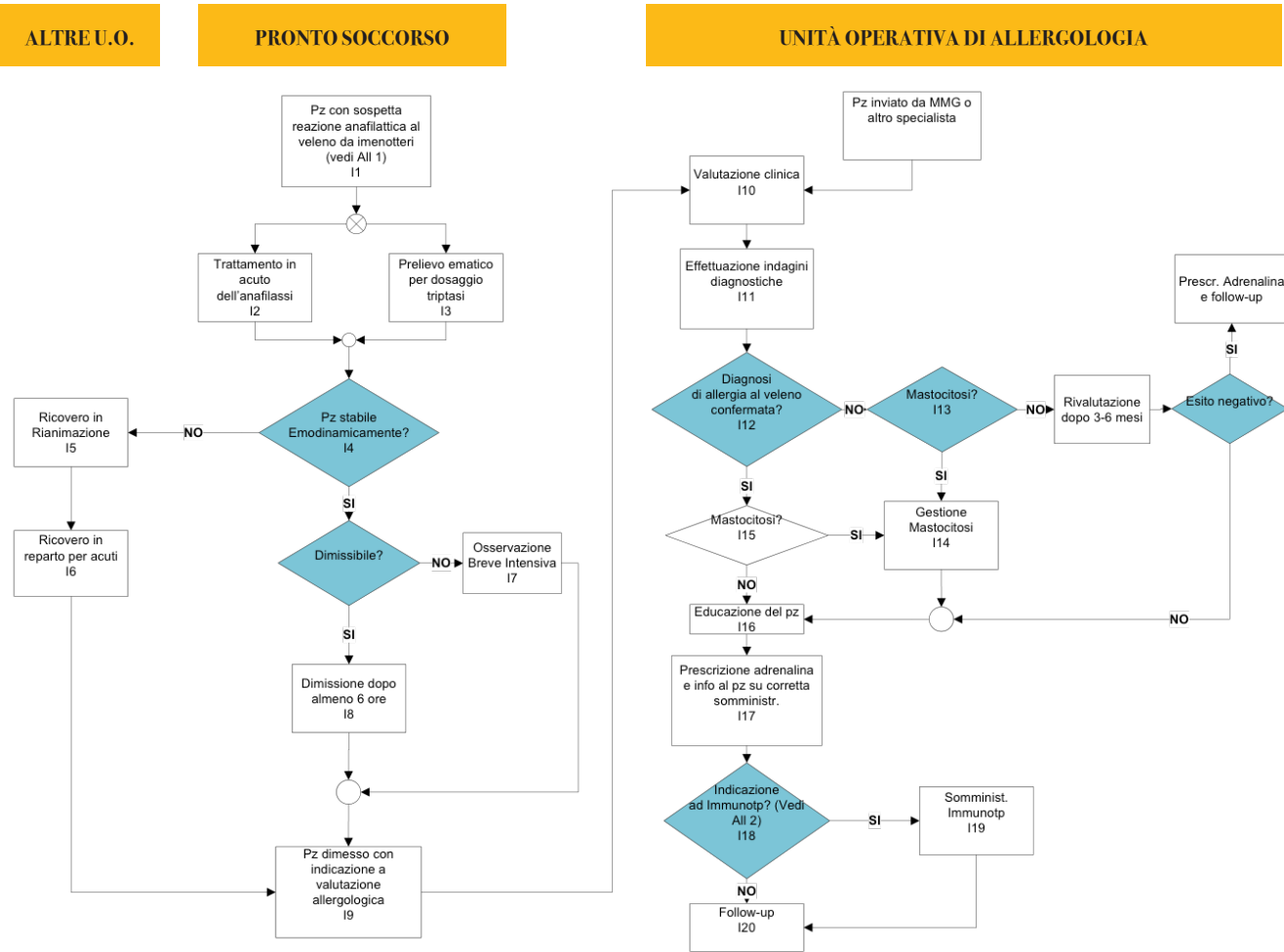


TABELLA DELLE INDICAZIONI CORRELATE ALLE SINGOLE RACCOMANDAZIONI PER I VARI GRUPPI DEL PDTA

Indicaz.	ES	D	TF	VIT	M
I1	1		21		
I2	4-5		1-2-6-7-21-22-23-24		
I3	3				
I4	6				
I5	6				
I6	6				
I7	6				
I8	6				
I9	7-8-9-10		10		
I10	2	1-2-5		43	
I11	2	1-2-3-4-5-6-7-8-9-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25	10	11-46	2-3-5-15
I12			10		
I13		12-13-17-22-23-24	10	20-43-44	1-2-3-4-5-7-8-9-10-11-12-13-14-15-16
I14			11-12-13-14-15	8-20-40	1-2-3-8-12-16
I15		17-23-24		20-43-44	1-3-4-5-7-8-9-10-11-12-13-14-15-16
I16	8	26-27	5-8-13-20-21-22-24-25-26	6	
I17	7-8	26	1-2-3-4-5-6-7-8-9-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-22	22-26	8
I18	10	3-25	18	12-13-14-15-16-17-18-19-20-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-37-40-41	
I19		6	9	1-2-3-4-5-6-7-8-9-10-11-15-16-17-18-21-23-24-25-29-34-35-36-37-38-39-41-42-43	8
I20				16-24-25-35-36-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47	6-8

ALLEGATO 1 - SINTOMI SUGGERITIVI DI ANAFILASSI

Sintomi e segni indicativi di una reazione anafilattica (devono essere interessati almeno due dei seguenti apparati, tranne che nel caso di edema della glottide o episodio ipotensivo dopo puntura di imenottero).

CUTE e MUCOSE	Sensazione di calore, prurito (può verificarsi in aree particolari quali i condotti uditivi esterni, palmo delle mani, pianta dei piedi, inguine), orripilazione. Eritema, orticaria, angioedema, esantema morbilliforme Cavo orale: prurito o bruciore di labbra, lingua e/o palato; sapore metallico. Edema di labbra, lingua, ugola Occhi: prurito periorbitario, eritema ed edema, lacrimazione e iperemia congiuntivale
APPARATO RESPIRATORIO	Naso: prurito, congestione, rinorrea e starnutazione Laringe: prurito o bruciore della gola, disfonia, raucedine Basse vie aeree: "fiato corto" (dispnea), bruciore toracico, tosse profonda e insistente, stridore, sibili e cianosi delle labbra
APPARATO GAS-TROENTERICO	Nausea, dolori addominali (colica, crampi), vomito (con abbondante muco fibroso), diarrea, disfagia (scarsa salivazione)
APPARATO CARDIOVASCOLARE	Stanchezza intensa, sensazione di svenimento o vertigini, visione tubulare, difficoltà nell'ascolto, sincope, dolore toracico, palpitazione, tachicardia o bradicardia o altre aritmie, ipotensione*, arresto cardiaco, ischemia miocardica transitoria/sindrome di Kounis

*Si definisce ipotensione un calo pressorio <70mmHg da 1 mese a 1 anno, <[70+ (2xetà in anni)] da 1 a 10 anni, <90mmHg da 11 anni in poi; negli anziani un calo >30% dei valori pressori abituali.

Sintomi che possono comparire nella anafilassi, senza contribuire alla diagnosi clinica:

SISTEMA NERVOSO	Ansia, apprensione, confusione mentale, senso di morte imminente, cefalea**, convulsioni** I bambini possono diventare irascibili, smettere di giocare o avere altri repentini cambi comportamentali, incontinenza fecale o urinaria**
MISCELLANEA	Crampi uterini e metrorragia nelle donne

**molto raro

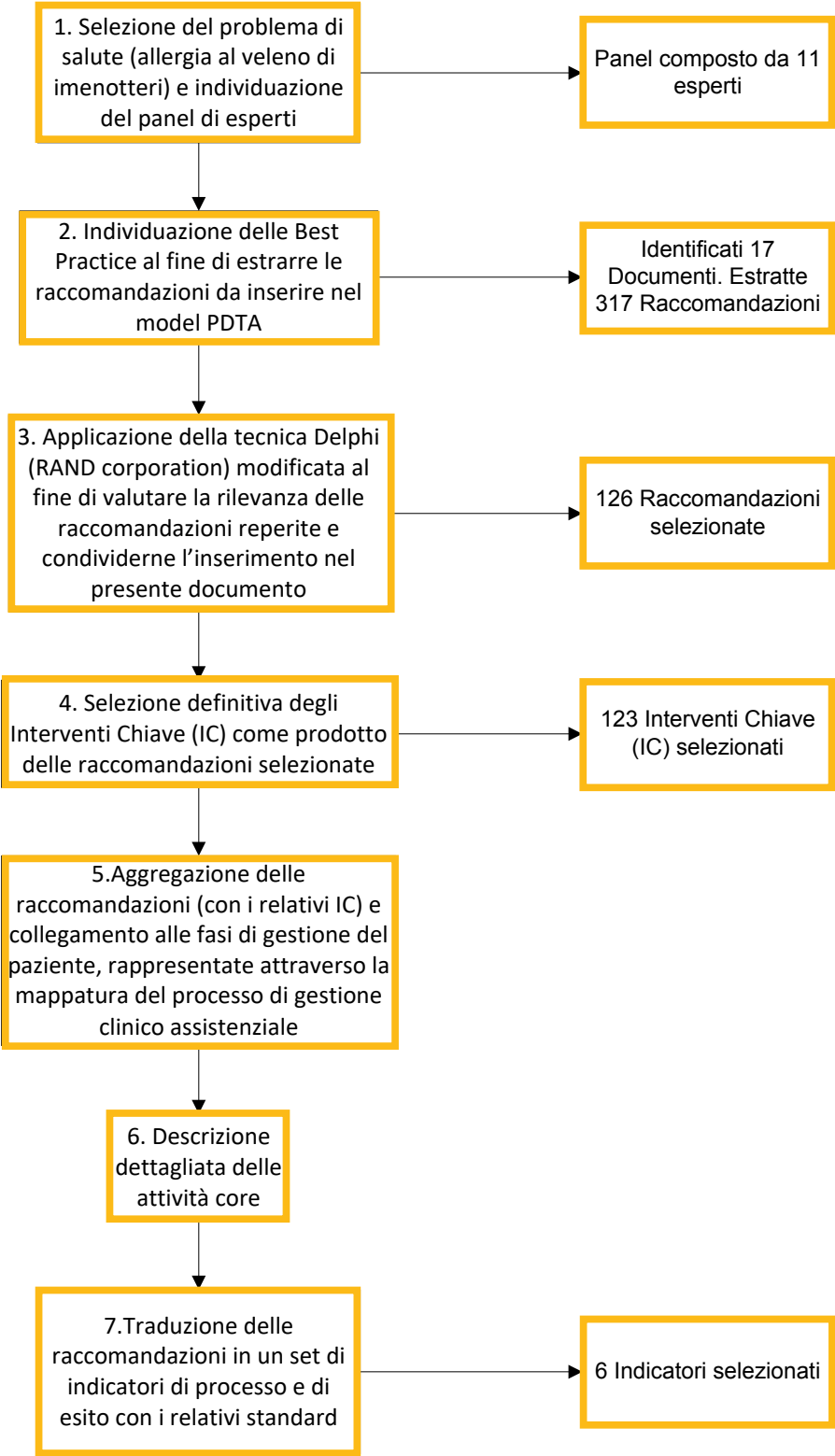
FONTE: Criteri pratici sulla gestione della allergia al veleno di imenotteri: Consensus Italiano 2017

ALLEGATO 2 - INDICAZIONI ALLA IMMUNOTERAPIA SPECIFICA CON VELENO DI IMENOTTERI

Tipo di reazione	Test diagnostici Test cutanei e/o IgE sieriche	Indicazioni alla VIT
Reazione sistemica che coinvolga altri apparati oltre quello cutaneo	Positivi	SI
	Negativi	NO
Orticaria SOLO se in presenza di fattori di rischio e/o compromissione della qualità della vita	Positivi	SI
	Negativi	NO
Reazione sistemica in pazienti affetti da malattie dei mastociti	Positivi	SI
	Negativi	NO
Reazioni locali estese	Positivi/Negativi	NO
Reazioni inusuali	Positivi/Negativi	NO

FONTE: Criteri pratici sulla gestione della allergia al veleno di imenotteri: Consensus Italiano 2017

ALLEGATO 3 – METODOLOGIA DI SVILUPPO DEL MODEL PDTA PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON ALLERGIA AL VELENO DI IMENOTTERI



RACCOMANDAZIONI ED INTERVENTI CHIAVE SELEZIONATI DAL GRUPPO DI LAVORO

Gruppo 1. Interazione Medico Emergenza/Specialista (ES)

Raccomandazione ES1 - Documentare gli aspetti clinici in acuto di sospetta reazione anafilattica (evoluzione rapida, condizioni potenzialmente mortali con coinvolgimento delle vie aeree [edema faringeo o laringeo] e/o respirazione [broncospasmo con tachipnea] e/o circolazione [ipotensione e/o tachicardia] e, in alcuni casi, alterazioni della cute e delle mucose). **(I1)**

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: In caso di sospetta anafilassi la documentazione degli aspetti clinici contribuisce al raggiungimento della diagnosi di anafilassi.

Descrizione (Attività core): In caso di sospetta reazione anafilattica, documentare le manifestazioni cliniche della fase acuta.

Raccomandazione ES2 - Basare la diagnosi di anafilassi sull'anamnesi e sull'esame fisico, usando gli scenari descritti dal Panel del National Institutes of Allergy and Infectious Disease (NIAID), ma essere anche consapevoli che l'anafilassi comprende un ampio spettro di presentazioni. Non basarsi sui segni di shock per la diagnosi di anafilassi. **(I10, I11)**

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: L'anafilassi può presentarsi con manifestazioni cliniche varie che coinvolgono diversi organi. Pertanto, per la diagnosi di anafilassi è necessario basarsi sull'anamnesi e sull'esame obiettivo prendendo come riferimento gli scenari descritti dal Panel NIAID. Va tenuto conto tuttavia che la diagnosi non si basa unicamente sui segni di shock.

Descrizione (Attività core): Per la diagnosi di anafilassi utilizzare degli scenari descritti dal panel NIAID e non basarsi solo sui segni di shock.

Raccomandazione ES3 - Per la diagnosi, nel caso di reazioni dubbie, prelevare il sangue (idealmente entro 1-2 ore ma non oltre le 4 ore dall'esordio dei sintomi) per il dosaggio della triptasi sierica (campione da 3 ml coagulato, siero separato e congelato). **(I3)**

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: I livelli di triptasi sierica aumentano bruscamente nel corso della anafilassi, quindi il laboratorio può confermare la diagnosi, dopo l'episodio acuto, rilevando elevate concentrazioni plasmatiche di triptasi in un campione di siero prelevato durante la fase acuta.

Descrizione (Attività core): Dosare la triptasi sierica, entro le 4 ore, in caso di reazioni dubbie.

Raccomandazione ES4 - Registrare la terapia farmacologica giornaliera e ogni altra automedicazione assunta il giorno della puntura, in particolare ACE-inibitori o beta-bloccanti. **(I2)**

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Alcune terapie, ad esempio ACE-inibitori e beta-bloccanti, potrebbero rappresentare un fattore di rischio per la gravità della reazione allergica.

Descrizione (Attività core): Registrare la terapia farmacologica assunta il giorno della puntura, in particolare i farmaci cardiologici e/o ipotensivi.

Raccomandazione ES5 - Il glucagone può essere necessario in pazienti in terapia con beta-bloccanti che manifestano ipotensione e bradicardia e che non rispondono in maniera ottimale all'adrenalina. Il glucagone può essere somministrato nei soggetti adulti per via endovenosa al dosaggio di 1 mg come bolo EV iniziale, ripetibile ogni 5 minuti, aumentando il dosaggio a 3-5 mg se necessario. La somministrazione per infusione continua in pompa siringa va effettuata al dosaggio di 1-5 mg/ora. **(I2)**

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: In caso di anafilassi in pazienti in terapia con beta-bloccanti, l'effetto dell'adrenalina può essere bloccato, mentre si ritiene che il glucagone sia in grado di risolvere l'ipotensione ed il broncospasmo mediante l'attivazione di una adenil-ciclastasi indipendente dai recettori beta. Pertanto, in caso di anafilassi in pazienti in terapia beta-bloccante è possibile somministrare glucagone, tenendo comunque presente che si tratta di una terapia "off-label". Le indicazioni terapeutiche e diagnostiche del glucagone sono infatti le seguenti: trattamento degli episodi ipoglicemici gravi, che possono verificarsi nei pazienti con diabete mellito trattati con insulina, inibizione della motilità gastroenterica durante le indagini diagnostiche a carico dell'apparato gastroenterico.

Descrizione (Attività core): Somministrare glucagone ai pazienti in terapia con beta-bloccanti che manifestano ipotensione e bradicardia, qualora non rispondano in modo ottimale all'adrenalina, tendendo presente che si tratta di una terapia "off-label".

Raccomandazione ES6 - Il paziente, dopo aver ricevuto le adeguate terapie ed ottenuto la risoluzione del quadro clinico, deve essere tenuto in osservazione e monitorato per almeno 6-8 ore fino a 24 ore, in relazione alla gravità e alle caratteristiche della reazione all'esordio, alle comorbidità e ai fattori di rischio. **(I4, I5, I6, I7, I8)**

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: L'anafilassi può avere andamento protratto o bifasico, quindi i pazienti che hanno risposto al trattamento in emergenza richiedono un periodo d'osservazione più prolungato.

Descrizione (Attività core): Osservare e monitorare il paziente dopo risoluzione del quadro clinico per almeno 6-8 ore e fino a 24 ore in base alle condizioni di base del paziente.

Raccomandazione ES7 - Dopo il trattamento di emergenza per sospetta anafilassi da puntura di insetto, prescrivere al paziente (o, se necessario, al genitore e/o a chi se ne prende cura) un autoiniettore di adrenalina appropriato per età e massa corporea. I pazienti devono essere inviati ad un servizio di allergologia specializzato. **(I9, I17)**

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: L'adrenalina rappresenta un farmaco salva-vita in caso di anafilassi. Gli autoiniettori sono costituiti da un dispositivo contenente una soluzione di adrenalina che, con la sua azione alpha e beta-adrenergica, è in grado di contrastare gli effetti cardiovascolari e respiratori della reazione anafilattica. Le caratteristiche del dispositivo sono tali da permettere alla persona punta di auto-iniettarsi il farmaco, affrontando autonomamente l'emergenza.

Descrizione (Attività core): Prescrivere un autoiniettore di adrenalina dopo un trattamento di emergenza per anafilassi da puntura di insetto.

Raccomandazione ES8 - *Prima della dimissione un sanitario con appropriate competenze ed abilità deve offrire al paziente (o, se appropriato, ai familiari o chi se ne prende cura) le seguenti informazioni:*

- *Informazioni riguardanti l'anafilassi, inclusi segni e sintomi della reazione anafilattica;*
- *Informazioni riguardanti il rischio di reazione bifasica;*
- *Informazioni su come comportarsi in caso di reazione anafilattica (utilizzo dell'autoiniettore di adrenalina e chiamata ai servizi di emergenza);*
- *Dimostrazione del corretto utilizzo dell'auto-iniettore di adrenalina ed informazioni su quando usarlo;*
- *Consigli su come evitare gli agenti causali sospetti (se conosciuti);*
- *Informazioni riguardanti la necessità di essere indirizzato ad un servizio di allergologia;*
- *Informazioni riguardanti gruppi di supporto al paziente. (I9, I16, I17)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: È importante che il paziente, prima della dimissione, sia istruito sul riconoscimento di sintomi e segni della reazione anafilattica in modo tale da poter porre rapidamente la diagnosi di anafilassi ed evitare l'evoluzione del quadro clinico, attuando una corretta automedicazione. Inoltre è altrettanto importante che il paziente sia istruito sulle corrette modalità di utilizzo dell'autoiniettore di adrenalina, che rappresenta il farmaco salva vita in corso di anafilassi.

Descrizione (Attività core): Prima della dimissione, fornire adeguata informazione al paziente riguardo il riconoscimento di sintomi e segni di anafilassi ed il corretto utilizzo dell'autoiniettore di adrenalina.

Raccomandazione ES9 - *In seguito al trattamento d'emergenza per sospetta anafilassi, indirizzare il paziente ad una struttura specialistica di allergologia (ove possibile, appropriata all'età del paziente), che comprenda professionisti sanitari con competenze necessarie ad un'accurata diagnosi, monitoraggio e che provveda al management ed all'educazione del paziente con sospetta anafilassi. (I9)*

Raccomandazione ES10 - *Il riferimento ad un allergologo-immunologo è raccomandato per i pazienti che potrebbero essere candidati alla VIT. (I9, I18)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Data la complessità della diagnosi e del trattamento a lungo termine (in particolare dell'immunoterapia specifica) è necessario indirizzare il paziente ad uno specialista allergologo-immunologo.

Descrizione (Attività core): In seguito a trattamento di emergenza per sospetta anafilassi, inviare il paziente alla struttura specialistica allergologica di riferimento per la sua futura gestione.

Gruppo 2. Diagnosi di allergia al veleno di imenotteri (D)

Raccomandazione D1 - *L'anamnesi comprende la descrizione dei sintomi e del decorso della reazione (possibilmente documentato da certificazione medica), il numero di punture, le caratteristiche dell'insetto pungitore (laddove possibile) e l'individuazione di specifici fattori di rischio per gravità della reazione. (I1, I10)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Gli obiettivi della diagnosi sono rappresentati dalla classificazione del tipo di reazione (descrizione dei sintomi e decorso), dall'identificazione dell'insetto pungitore, dal numero di punture e dall'individuazione di specifici fattori di rischio per gravità della reazione; tutto ciò è importante per la gestione clinica e terapeutica.

Descrizione (Attività core): Raccogliere accuratamente l'anamnesi della reazione, comprensiva di possibili fattori di rischio.

Raccomandazione D2 - *Dal momento che è possibile individuare una sensibilizzazione a veleni nel 10-30% di soggetti con anamnesi negativa per reazione, dovrebbero essere indagati solo i pazienti con anamnesi di pregressa reazione sistemica. (I10, I11)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: La sensibilizzazione a veleni in soggetti con anamnesi negativa per puntura è del 10-30% nella popolazione generale, ciò conferisce ai test un basso valore predittivo positivo, in assenza di una storia di reazione allergica alla puntura. Per questo motivo i test non possono essere utilizzati come test di screening, ma vanno riservati ai soggetti con anamnesi di pregressa reazione sistemica.

Descrizione (Attività core): Eseguire le indagini diagnostiche solo in pazienti con anamnesi di pregressa reazione sistemica.

Raccomandazione D3 - *Nei soggetti con anamnesi di reazioni locali estese (RLE) i test cutanei sono facoltativi, da eseguire a discrezione del clinico e in casi specifici, come in pazienti a maggior rischio di ripuntura e con RLE ricorrenti (es. apicoltori e agricoltori) che potrebbero trarre beneficio dall'immunoterapia. (I11, I18)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: La VIT non è generalmente indicata in caso di RLE, in quanto il rischio di future reazioni sistemiche in questa categoria di pazienti è basso. Tuttavia, in pazienti a maggior rischio di ripuntura (es. apicoltori) con RLE ricorrenti è stata dimostrata l'efficacia clinica della VIT nel ridurre il rischio di una ulteriore RLE e la sua estensione; pertanto, in questi pazienti è indicata l'esecuzione dei test cutanei.

Descrizione (Attività core): Eseguire test cutanei in pazienti a maggior rischio di ripuntura con anamnesi di RLE ricorrenti ai fini della prescrizione di una eventuale VIT.

Raccomandazione D4 - *Il challenge con l'insetto vivo non deve essere utilizzato a scopo diagnostico, sia per il rischio di reazioni sistemiche anche gravi sia per il suo basso valore predittivo negativo. (I11)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: In considerazione del fatto che il 6,5% dei pazienti pediatrici e il 21% degli adulti manifesta una reazione sistemica solo a seguito di un secondo challenge e del rischio di sviluppare reazioni anche molto gravi, lo "sting challenge" non è consigliabile come indagine diagnostica di routine in soggetti non in trattamento con VIT.

Descrizione (Attività core): Non eseguire il challenge con insetto vivo a scopo diagnostico.

Raccomandazione D5 - *L'allergia al bombo, a causa della sua bassa aggressività, interessa un limitato numero di soggetti, in particolare quelli esposti professionalmente. Dovrebbe essere indagata quando vi sia un sospetto anamnestic, considerando che è a disposizione un valido estratto commerciale per la diagnosi (e la terapia). (I10, I11)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: L'allergia al bombo deve essere indagata in caso di un fondato sospetto anamnestic, vista l'esistenza di un valido estratto commerciale per diagnosi e terapia.

Descrizione (Attività core): In caso di sospetto anamnestic, eseguire indagini diagnostiche per allergia al bombo, anche ai fini della effettuazione della VIT.

Raccomandazione D6 - *In Europa sono comunemente disponibili veleni standardizzati di Apis mellifera, Vespa spp., Polistes spp. e Vespa crabro. I veleni di Vespa e Polistes sono costituiti da una miscela delle specie clinicamente rilevanti. A causa della bassa cross-reattività tra i veleni di Polistini europei e americani, sono ora disponibili estratti di Polistes dominula sia per la diagnosi sia per l'immunoterapia. (I11, I19)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: In considerazione della bassa cross-reattività tra i veleni di Polistini europei e americani e della attuale disponibilità di estratti di Polistes dominula, è preferibile utilizzare il veleno di Polistes dominula sia per la diagnosi sia per l'immunoterapia.

Descrizione (Attività core): Utilizzare il veleno di Polistes dominula sia per la diagnosi sia per l'immunoterapia.

Raccomandazione D7 - *Il prick test si esegue alla concentrazione di 100 µg/mL. (I11)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Il prick test si esegue alla concentrazione massima di 100 µg/mL (stessa concentrazione utilizzata per la VIT), poiché concentrazioni più elevate potrebbero essere irritanti.

Descrizione (Attività core): Eseguire il prick test alla concentrazione massima di 100 µg/mL.

Raccomandazione D8 - *I test intradermici dovrebbero essere eseguiti anche in caso di positività del prick test per individuare correttamente l'end-point cutaneo, utile nel follow-up della VIT. (I11)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: La corretta esecuzione delle cutireazioni con i veleni di imenottero mediante test intradermico è di cruciale importanza, sia per una corretta diagnosi, sia per il monitoraggio della VIT.

Descrizione (Attività core): Eseguire test intradermici, anche in caso di positività del prick test, per diagnosi e follow-up della VIT.

Raccomandazione D9 - *Il test intradermico dovrebbe essere eseguito mediante la somministrazione di 0,02 mL dell'estratto allergenico nel derma, provocando la comparsa di un pomfo di circa 3 mm di diametro. La lettura dovrebbe essere eseguita dopo 15-20 minuti; la positività è documentata da un aumento di almeno 3 mm del diametro medio del pomfo iniziale, con associato eritema. Per permettere una comparazione dei risultati, si dovrebbe utilizzare uno score morfologico, che consiste nel disegnare, su cellophane trasparente, l'area iniettata e l'area della reazione dopo 15-20 minuti di tempo. (I11)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: La corretta esecuzione delle cutireazioni per via intradermica con i veleni di imenotteri è di cruciale importanza, sia per una corretta diagnosi, sia per il monitoraggio della VIT.

Descrizione (Attività core): Eseguire il test intradermico mediante somministrazione di 0,02 mL di estratto allergenico nel derma, con lettura del risultato dopo 15-20 minuti. La positività è documentata da un aumento di almeno 3 mm del diametro medio del pomfo iniziale, con associato eritema. Per permettere la comparazione dei risultati, utilizzare uno score morfologico, che consiste nel disegnare, su nastro adesivo trasparente, l'area iniettata e l'area della reazione dopo 15-20 minuti.

Raccomandazione D10 - *Il panel di esperti, in mancanza di dati sufficienti, consiglia l'esecuzione simultanea della stessa concentrazione di più veleni e, solo dopo la lettura di questa, di passare alla successiva concentrazione, soprattutto nei pazienti con grave reazione anafilattica o affetti da malattie dei mastociti. (I11)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: I test cutanei con veleni sono in genere sicuri, anche in pazienti affetti da mastocitosi. Uno studio ha evidenziato la sicurezza anche se i test sono eseguiti simultaneamente a diverse concentrazioni. Tuttavia il panel di esperti, in mancanza di ulteriori dati di conferma, consiglia l'esecuzione simultanea della stessa concentrazione di più veleni e, in caso di negatività o debole positività, il passaggio alla concentrazione successiva.

Descrizione (Attività core): Eseguire simultaneamente la stessa concentrazione di più veleni, ed in seguito la successiva concentrazione.

Raccomandazione D11 - *Non basarsi sul grado di sensibilità dei test cutanei o in vitro, dal momento che questi parametri non sono in grado di predire la severità della reazione alla puntura. (I11)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Non vi è correlazione tra la gravità della reazione e il risultato del test diagnostico, sia in vivo che in vitro.

Descrizione (Attività core): Non utilizzare il livello di reattività cutanea o sierologica per predire la severità della reazione alla puntura.

Raccomandazione D12 - *Se i risultati del test iniziale sono negativi in un paziente con una chiara storia di reazione sistemica alla puntura, devono essere eseguiti ulteriori test (test in vitro, ripetizione del test cutaneo, o entrambi) così come la misurazione della triptasi sierica basale. (I11, I13)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: La negatività dei test diagnostici in pazienti con reazioni sistemiche da punture di imenotteri è stata segnalata nel 20-30% dei pazienti. Tuttavia, anche in caso di risultati negativi, questi non escludono completamente la possibilità di una reazione anafilattica ad una successiva puntura. Inoltre la patogenesi di queste reazioni potrebbe coinvolgere un meccanismo non IgE-mediato, rendendo indispensabile la misurazione della triptasi sierica basale in tali pazienti.

Descrizione (Attività core): Eseguire ulteriori test (test in vitro, ripetizione del test cutaneo, o entrambi, e misurazione della triptasi sierica basale) in pazienti con chiara storia di reazione sistemica alla puntura e test cutanei negativi.

Raccomandazione D13 - *Se la reazione allergica in pazienti affetti da mastocitosi si è verificata molti anni prima, la negatività dei test potrebbe dipendere dalla riduzione fisiologica delle IgE specifiche e potrebbe essere utile eseguire ulteriori test per rilevare una possibile sensibilizzazione. (I11, I13)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Generalmente i livelli sierici di IgE diminuiscono nel tempo dopo una puntura, quindi nei pazienti con mastocitosi, in cui già di base si possono riscontrare bassi livelli di IgE specifiche, la negatività dei test potrebbe dipendere dalla riduzione fisiologica delle IgE specifiche avvenuta nell'intervallo di tempo intercorso. Per tale motivo devono essere ripetuti i test già eseguiti e/o effettuati altri test per evidenziare la presenza di anticorpi IgE.

Descrizione (Attività core): In pazienti affetti da mastocitosi ripetere i test allergologici se negativi, nel caso in cui la reazione allergica si sia verificata molti anni prima, effettuando anche test di secondo e terzo livello.

Raccomandazione D14 - *La presenza di IgE specifiche verso i determinanti carboidrati cross-reattivi (CCD) è responsabile di positività multiple ai test in vitro; la possibilità di ricercare le IgE sieriche specifiche verso CCD (bromelina o MUXF3) contribuisce ad una maggiore precisione diagnostica. (I11)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: È stata dimostrata mediante CAP-inibizione la presenza di IgE specifiche verso determinanti carboidrati cross-reattivi (CCD) nell'80,5% dei sieri di soggetti con positività delle IgE specifiche per il veleno sia di ape sia di vespa. Sono stati identificati nei veleni alcuni allergeni maggiori glicosilati che sono in grado di legare le IgE specifiche verso carboidrati sia nel veleno di ape che di vespa. L'utilizzo di N-glicani 1-3-fucosilati (es. polline di colza, brassica napus) e N-glicani fucosilati sintetici derivati dalla bromelina può consentire di individuare gli anticorpi anti-CCD e quindi discriminare quei soggetti con IgE specifiche verso carboidrati cross-reattivi da quelli con reale doppia sensibilizzazione al veleno di ape e di vespa.

Descrizione (Attività core): Ricercare le IgE sieriche specifiche verso CCD (bromelina o MUXF3) in caso di positività multiple ai test in vitro.

Raccomandazione D15 - *Sebbene Api m1 rappresenti l'allergene più importante, fino al 43% dei pazienti non è sensibilizzato verso tale allergene. La combinazione di 2 allergeni (Api m 1 e Api m 10) consente la diagnosi nell'86,8% dei casi; la combinazione di 6 allergeni (Api m 1-5, Api m 10) raggiunge una sensibilità del 94,4%. (I11)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: La positività ad una combinazione di più allergeni molecolari (Api m1-5, Api m10) aumenta la sensibilità diagnostica in caso di allergia ad ape.

Descrizione (Attività core): Dosare contemporaneamente più allergeni ricombinanti del veleno di Apis mellifera (quelli al momento disponibili sul mercato) per aumentare la sensibilità diagnostica.

Raccomandazione D16 - *Nell'allergia al veleno di Vespula spp., i pazienti sono sensibilizzati prevalentemente a Ves v 1 e Ves v 5. La ricerca combinata di IgE specifiche verso questi due allergeni ricombinanti permette l'individuazione del 92-94% dei pazienti allergici al veleno di Vespula. (I11)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: La positività ad una combinazione di 2 allergeni molecolari (Ves v 1, Ves v 5) aumenta la sensibilità diagnostica in caso di allergia a Vespula spp.

Descrizione (Attività core): Dosare contemporaneamente IgE specifiche verso Ves v1 e Ves v5 nei pazienti con allergia al veleno di Vespula spp.

Raccomandazione D17 - *Un recente studio, confrontando pazienti allergici al veleno di Vespula spp con o senza mastocitosi e/o elevati livelli di triptasi sierica, ha evidenziato nel gruppo con mastocitosi una sensibilità diagnostica di Ves v 1 e Ves v 5 del 100% utilizzando un cut-off di 0,10 kUA/L rispetto ad un cut-off di 0.35 kUA/L. (I11, I13, I15)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Nell'allergia al veleno di Vespula spp., i pazienti sono sensibilizzati prevalentemente a Ves v 1 e Ves v 5. I pazienti con mastocitosi ed anafilassi da puntura di vespa possono presentare livelli molto bassi di IgE specifiche verso tali allergeni ricombinanti; pertanto abbassando il cut-off da 0.35 kUA/L a 0.10 kUA/L è stato possibile identificare il 100% dei soggetti allergici.

Descrizione (Attività core): Nei pazienti con allergia a Vespula spp affetti o meno da mastocitosi e/o elevati livelli di triptasi sierica, utilizzare un cut-off di 0.10 kUA/L per il dosaggio delle IgE specifiche verso Ves v 1 e Ves v 5.

Raccomandazione D18 - *Altro metodo per distinguere la doppia sensibilizzazione dalla cross-reattività è la CAP-inibizione, test tuttavia costoso e di difficile interpretazione. Il suo utilizzo, dove disponibile, appare molto utile in caso di doppia positività Vespula-Polistes, quando la CRD non è dirimente. (I11)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Il più importante fattore che complica la diagnosi è rappresentato dalla presenza di positività multiple in pazienti punti da un singolo imenottero non riconosciuto. La CAP-inibizione è un test che può consentire di distinguere la doppia sensibilizzazione dalla cross-reattività ed appare utile in caso di doppia positività Vespula-Polistes; tuttavia è un test di laboratorio costoso, con risultati a volte difficili da interpretare, da eseguire in laboratori con elevata esperienza. Andrà pertanto eseguito nei casi in cui la CRD non sia dirimente.

Descrizione (Attività core): Eseguire la CAP-inibizione nei casi di doppia positività Vespula-Polistes in cui la CRD non sia dirimente.

Raccomandazione D19 - *Il test di attivazione dei basofili (BAT), purché eseguito in laboratori con elevata competenza, è in grado di identificare circa 2/3 dei pazienti con anamnesi di reazioni sistemiche e test cutanei e sierologici negativi. (I11)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Il test di attivazione dei basofili (BAT) è una metodica basata sulla dimostrazione citofluorimetrica di un marker di superficie di attivazione dei basofili, generalmente rappresentato dal CD63. Il BAT può consentire la diagnosi in pazienti con reazioni allergiche gravi agli imenotteri e con IgE specifiche e test cutanei negativi.

Descrizione (Attività core): Eseguire il test di attivazione dei basofili (BAT) in laboratori con accertata competenza in caso di pazienti con anamnesi di reazioni sistemiche e test cutanei e sierologici negativi.

Raccomandazione D20 - *Il Test di Attivazione dei Basofili (BAT) viene suggerito in pazienti con doppie positività e test in vivo o in vitro con allergeni ricombinanti non conclusivi. (I11)*

Raccomandazione D21 - *Nei pazienti con allergia al veleno di imenotteri, il BAT è stato proposto come test di terzo livello per casi selezionati e può essere utile in pazienti con polisensibilizzazione. (I11)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Il BAT consente la diagnosi in pazienti con reazioni allergiche gravi agli imenotteri e con IgE specifiche e test cutanei positivi verso più veleni. L'uso di questo test cellulare migliora l'appropriatezza prescrittiva dell'immunoterapia in casi complessi con risultati diagnostici non dirimenti.

Descrizione (Attività core): Eseguire il BAT in pazienti con doppie positività e test in vivo o in vitro con allergeni ricombinanti non conclusivi.

Raccomandazione D22 - *Il ruolo del BAT come strumento diagnostico in pazienti affetti da malattie dei mastociti e test allergologici negativi è tuttora controverso. (I11, I13)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Il test di attivazione dei basofili (BAT) nei pazienti con mastocitosi e precedenti reazioni alle punture, ma con test negativi, rappresenta un dilemma poiché sono stati pubblicati studi discordanti sulla sua capacità diagnostica.

Descrizione (Attività core): Utilizzare con cautela il BAT come strumento diagnostico in pazienti affetti da mastocitosi con test allergologici negativi.

Raccomandazione D23 - *I pazienti dovrebbero essere studiati per mastocitosi anche in assenza di manifestazioni cutanee compatibili con la patologia mastocitaria e di livelli aumentati di triptasi, in presenza di grave reazione anafilattica con episodio sincopale senza orticaria e/o angioedema e un punteggio REMA ≥ 2 . (I11, I13, I15)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Esistono pazienti con anafilassi da veleno di imenotteri caratterizzata da episodi sincopali senza sintomi cutaneo/mucosi. Tali pazienti vanno indagati, qualora sia presente un REMA score ≥ 2 , per Mastocitosi Sistemica. Essi si inquadrano in un particolare fenotipo, con predominanza nel sesso maschile, associato ad un'ottima prognosi e caratterizzato da valori di triptasi sierica nei limiti della norma e percentuali di mastociti midollari inferiori se confrontati alle altre forme indolenti.

Descrizione (Attività core): Eseguire le indagini diagnostiche per mastocitosi in pazienti con grave reazione anafilattica con episodio sincopale e senza sintomi cutaneo/mucosi, con livelli di triptasi basale nella norma, purché presentino punteggio REMA ≥ 2 .

Raccomandazione D24 - *Informare i pazienti con elevata triptasi basale sul significato clinico dei potenziali disordini mastocitari sottostanti. (I11, I13, I15)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Poiché sembra esserci un'alta correlazione tra mastocitosi e livelli elevati di triptasi basale, questa ipotesi diagnostica dovrebbe essere tenuta in considerazione soprattutto nei pazienti con anafilassi grave da imenotteri con ipotensione.

Descrizione (Attività core): Fornire ai pazienti adeguate informazioni sulla possibile esistenza di malattie mastocitarie in pazienti con elevata triptasi basale e/o reazione sistemica grave da puntura di imenottero.

Raccomandazione D25 - *Prendere in considerazione la misurazione della triptasi sierica basale in tutti i pazienti che sono candidati alla VIT. (I11, I18)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: È raccomandata la misurazione della triptasi sierica basale in tutti i pazienti candidati alla VIT. Infatti i suoi valori sono al di sopra della norma in circa l'11% dei casi di reazione sistemica grave e rappresenta un importante fattore di rischio per reazioni gravi prima, durante, e dopo VIT.

Descrizione (Attività core): Dosare la triptasi sierica basale in tutti i pazienti candidati alla VIT.

Raccomandazione D26 - *Dovrebbe essere utilizzato un piano di gestione dell'anafilassi dal momento della diagnosi, per prevenire future reazioni e aiutare a riconoscere e trattare eventuali ulteriori reazioni. (I16, I17)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: L'utilizzo di un piano di gestione dall'anafilassi permette di prevenire reazioni future ed aiuta a riconoscere e gestire eventuali reazioni.

Descrizione (Attività core): Utilizzare un piano di prevenzione e gestione dell'anafilassi a partire dal momento della diagnosi.

Raccomandazione D27 - *Personalizzare i comportamenti da evitare, prendendo in considerazione fattori come età del paziente, professione, attività, hobby, residenza, accesso ai servizi sanitari e livello personale di ansia. (I16)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: E' fondamentale mettere in atto una strategia di prevenzione personalizzata per evitare di essere ripunti.

Descrizione (Attività core): Personalizzare i comportamenti da evitare.

Gruppo 3. Terapia farmacologica e prescrizione di adrenalina (TF)

Raccomandazione TF1 - *L'adrenalina è potenzialmente un salvavita e deve quindi essere immediatamente somministrata come trattamento di prima linea per la gestione dell'emergenza da anafilassi. (I2, I17)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: L'adrenalina è la terapia cardine in caso di anafilassi; per il suo meccanismo d'azione agonista dei recettori α e β adrenergici è in grado di arrestare la progressione di manifestazioni cardiopolmonari potenzialmente pericolose per la vita. L'adrenalina, infatti, per l'azione alfa adrenergica riduce vasodilatazione ed edema, mentre per l'azione beta adrenergica dilata le vie respiratorie, aumenta la contrazione miocardica e riduce l'ulteriore rilascio dei mediatori della anafilassi.

Descrizione (Attività core): Somministrare adrenalina come trattamento di prima linea dell'anafilassi per il suo effetto α - e β -adrenergico.

Raccomandazione TF2 - *L'adrenalina rallenta la progressione dei sintomi e può prevenire lo sviluppo di reazioni fatali o bifasiche. (I2, I17)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: L'adrenalina, α - che β -agonista, è in grado di contrastare sia il rilascio sia l'effetto dei mediatori chimici in corso di anafilassi, prevenendo lo sviluppo di reazioni fatali o bifasiche.

Descrizione (Attività core): Somministrare adrenalina come trattamento di prima scelta dell'anafilassi, anche per la prevenzione di eventuali reazioni bifasiche.

Raccomandazione TF3 - *L'adrenalina dovrebbe essere iniettata per via i.m. e preferenzialmente nel medio-anterolaterale della coscia non appena l'anafilassi viene diagnosticata o fortemente sospettata, alla dose di 0,01 mg/kg di soluzione 1:1000 (1 mg/mL), fino ad un massimo di 0,5 mg negli adulti (0,3 mg nei bambini). In base alla severità dell'episodio e alla risposta alla somministrazione, può essere ripetuta ogni 5-15 minuti se necessario. (I2, I17)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: La somministrazione intramuscolare dell'adrenalina è la via più indicata per ottenere una risposta rapida nel trattamento dell'anafilassi; la dose di adrenalina di 0,01 mg/kg di una soluzione 1:1000 (1 mg/mL), fino ad un massimo di 0,5 mg negli adulti (0,3 mg nei bambini intorno ai 30 kg) è efficace e sicura.

Descrizione (Attività core): Somministrare adrenalina per via i.m. nel vasto laterale della coscia alla dose di 0,01 mg/kg di una soluzione 1:1000 (1 mg/mL), fino ad un massimo di 0,5 mg negli adulti (0,3 mg nei bambini intorno ai 30 kg). Se necessario, ripetere la somministrazione ogni 5-15 minuti.

Raccomandazione TF4 - *L'aspirazione di adrenalina dalla fiala richiede tempo e il ritardo potrebbe impedire l'effetto del farmaco, pertanto sono raccomandati i dispositivi di adrenalina auto-iniettabili (AAI). (I17)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Rispetto all'adrenalina aspirata dalla fiala, i dispositivi di adrenalina auto-iniettabile sono i più indicati per la somministrazione rapida nel trattamento dell'anafilassi, perché più semplici e veloci nell'utilizzo.

Descrizione (Attività core): Prescrivere adrenalina sotto forma di dispositivo auto-iniettabile.

Raccomandazione TF5 - *In pazienti obesi o in sovrappeso, la ridotta lunghezza dell'ago non sempre garantisce la somministrazione intramuscolare di adrenalina, pertanto si deve raccomandare al paziente di attuare una buona pressione dell'auto-iniettore sul pannicolo adiposo della coscia, e permettere la penetrazione dell'ago nel muscolo. (I16, I17)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Nei soggetti obesi l'iniezione potrebbe non raggiungere il muscolo, quindi potrebbe risultare meno efficace. Per questo motivo si consiglia al paziente e a chi se ne prende cura di esercitare una buona pressione del dispositivo sulla coscia per comprimere il pannicolo adiposo e permettere una iniezione intramuscolare per un miglior assorbimento del farmaco.

Descrizione (Attività core): Nei pazienti obesi esercitare una buona pressione del dispositivo di adrenalina autoiniettabile sulla coscia per comprimere il pannicolo adiposo e permettere il raggiungimento del muscolo da parte del farmaco.

Raccomandazione TF6 - *L'adrenalina non ha controindicazioni assolute per l'utilizzo in età pediatrica o geriatrica e nei pazienti cardiopatici, se somministrata nei dosaggi corretti, ad eccezione di alcune patologie cardiache quali ad esempio la sindrome del QT lungo, dove la somministrazione deve essere effettuata con estrema cautela, in caso di effettiva necessità e con la presenza di personale specialistico cardiologico. (I2, I17)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: L'adrenalina ai dosaggi corretti è un farmaco sicuro sia nella popolazione pediatrica che geriatrica, anche in presenza di comorbidità cardiovascolari (patologie cardiache organiche, ipertrofia cardiaca ed aritmie cardiache). Pazienti con sindrome del QT lungo possono sviluppare un ulteriore prolungamento del QT a seguito della somministrazione di adrenalina, che deve essere pertanto somministrata in ambiente protetto.

Descrizione (Attività core): Somministrare adrenalina in età pediatrica, geriatrica e nei pazienti cardiopatici in caso di anafilassi. In pazienti con alcune patologie cardiache come la sindrome del QT lungo la somministrazione di adrenalina va effettuata in presenza di personale specialistico cardiologico.

Raccomandazione TF7 - *L'adrenalina rimane il farmaco di scelta per il trattamento dell'anafilassi anche per le donne in gravidanza. (I2, I17)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: L'adrenalina ha un basso rischio di indurre contrazioni uterine, per questo risulta essere il farmaco di scelta in caso di anafilassi in donne in gravidanza. Non esistendo studi adeguati riguardo all'utilizzo di adrenalina in donne in gravidanza, la somministrazione deve essere effettuata solo se i potenziali benefici giustificano i possibili rischi per il feto.

Descrizione (Attività core): Somministrare adrenalina alle donne in gravidanza in caso di sicura anafilassi.

Raccomandazione TF8 - *Fornire adrenalina auto-iniettabile a qualsiasi paziente che ha sperimentato un episodio di anafilassi per il quale l'allergene non può essere facilmente e completamente evitato, istruirlo riguardo a quando e come somministrarla, ed enfatizzare di portare sempre con sé 2 autoiniettori. (I16, I17)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: L'adrenalina è il farmaco di prima linea nel trattamento dell'anafilassi. È importante dotare di adrenalina autoiniettabile (AAI) qualsiasi paziente che abbia sperimentato un episodio di anafilassi per il quale l'allergene non può essere facilmente e completamente evitato; nella compliance è importante l'istruzione del paziente all'uso dell'autoiniettore mediante materiale didattico e training pratico. Poiché gli episodi anafilattici potrebbero richiedere più di 1 dose di adrenalina, a seguito dei suggerimenti forniti dall'American Academy of Allergy and Clinical Immunology, da EMA (European Medicines Agency) e dall'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), tutti i pazienti dovrebbero portare con sé due autoiniettori.

Descrizione (Attività core): Tutti i pazienti con anamnesi di anafilassi dovrebbero portare con sé due autoiniettori.

Raccomandazione TF9 - *L'autoiniettore di adrenalina dovrebbe essere prescritto a bambini e adulti sottoposti all'immunoterapia specifica, ma con fattori di rischio per incompleta protezione clinica (reazione di esordio molto grave, reazioni avverse durante l'immunoterapia, mancata protezione dalla puntura durante la VIT, allergia al veleno di ape).* **(I17, I19)**

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Grave reazione all'esordio, reazioni avverse durante immunoterapia, grave allergia al veleno di ape sono fattori di rischio per incompleta protezione clinica dell'immunoterapia. Questi fattori, unitamente alla incompleta o mancata protezione durante VIT, rendono necessaria la prescrizione di adrenalina auto iniettabile anche durante la VIT.

Descrizione (Attività core): Prescrivere adrenalina auto iniettabile a bambini ed adulti sottoposti a VIT se presenti fattori di rischio per incompleta protezione clinica (reazione di esordio molto grave, reazioni avverse durante l'immunoterapia, mancata protezione dalla puntura durante la VIT, allergia al veleno di ape).

Raccomandazione TF10 - La prescrizione di AAI è indicata in soggetti sani con una documentata reazione anafilattica da puntura e IgE specifiche per veleno negative fino a quando non viene eseguito il secondo work-up allergologico da 6 settimane a 3 mesi dopo la prima valutazione. **(I9, I11, I12, I13, I17)**

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: La presenza di IgE specifiche nel siero è documentabile subito dopo la puntura, anche se il periodo ottimale per la loro determinazione è di 1-4 settimane dopo la puntura. L'anafilassi IgE negativa è stata segnalata da diversi autori, tuttavia i dati epidemiologici sono scarsi. In caso di negatività delle IgE specifiche e di anamnesi fortemente suggestiva per reazione anafilattica è indicata la prescrizione di adrenalina, almeno fino a quando non venga eseguito un secondo work-up allergologico, da 6 settimane a 3 mesi dopo. Il secondo work-up ha lo scopo di evidenziare l'eventuale positività delle IgE specifiche per il veleno dopo il "periodo refrattario".

Descrizione (Attività core): Prescrivere l'adrenalina autoiniettabile in soggetti con documentata reazione anafilattica da puntura ed IgE specifiche negative, almeno fino al secondo work-up allergologico.

Raccomandazione TF11 - *Malattie dei mastociti o concentrazioni elevate di triptasi sierica basale insieme a qualsiasi precedente reazione allergica sistemica alle punture di insetti, anche nei pazienti trattati con VIT, sono indicazioni assolute per prescrivere almeno un autoiniettore di adrenalina.* **(I14, I17)**

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Pazienti con malattia dei mastociti o con concentrazioni di triptasi basale aumentata sono a maggior rischio di reazioni sistemiche a punture di imenotteri, anche se in trattamento con VIT.

Descrizione (Attività core): Prescrivere almeno un AAI in pazienti con malattia dei mastociti o concentrazioni elevate di triptasi basale con storia di reazione sistemica a punture di insetti, anche se in trattamento con VIT.

Raccomandazione TF12 - *La prescrizione di un secondo device di AAI è indicata in pazienti con malattie dei mastociti e/o con livelli basali sierici di triptasi aumentati, precedente necessità di più di una dose di adrenalina prima di raggiungere l'ospedale, precedente anafilassi quasi fatale, mancanza di rapido accesso all'assistenza medica per gestire un episodio di anafilassi a causa di barriere geografiche o linguistiche.* **(I14, I17)**

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Fino al 32% dei pazienti allergici richiede una seconda somministrazione di adrenalina; questi pazienti necessitano di una doppia prescrizione di adrenalina. Inoltre è necessario prescrivere due autoiniettori se presenti fattori di rischio per gravità della reazione quali malattie dei mastociti, livelli aumentati di triptasi, situazioni di difficoltà ad accedere rapidamente ad assistenza medica, reazione quasi-fatale alla precedente anafilassi.

Descrizione (Attività core): Prescrivere un secondo autoiniettore di adrenalina (AAI) in pazienti con fattori di rischio per gravità della reazione.

Raccomandazione TF13 - *La prescrizione di AAI è indicata in pazienti con disordini mastocitari, con reazione anafilattica e test per IgE specifiche negativi.* **(I14, I16, I17)**

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: I pazienti con mastocitosi possono sviluppare una reazione anafilattica, anche in assenza di IgE specifiche (negatività dei test diagnostici).

Descrizione (Attività core): Prescrivere AAI in pazienti con disordini mastocitari e storia di reazione anafilattica anche se con test per IgE specifiche negativi.

Raccomandazione TF14 - *I pazienti affetti da mastocitosi sistemica con anamnesi di anafilassi dovrebbero sempre portare con sé due autoiniettori di adrenalina, tale raccomandazione vale anche per i pazienti in trattamento con immunoterapia specifica per veleno di imenotteri. (I14, I17)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: I pazienti con mastocitosi, anche se in trattamento con VIT, hanno un rischio più elevato di avere reazioni allergiche gravi da puntura di imenotteri. Pertanto in tali pazienti si raccomanda la prescrizione di due AAI.

Descrizione (Attività core): Prescrivere ai pazienti affetti da mastocitosi sistemica con anamnesi di anafilassi, anche se in trattamento con VIT, due iniettori di adrenalina.

Raccomandazione TF17 - *La prescrizione di AAI dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con precedente lieve reazione (cutanea) alla puntura e lontananza da un Pronto Soccorso. (I17)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Nelle reazioni cutanee lievi, il rischio di una successiva reazione sistemica viene ritenuto tale da non indicare la prescrizione di adrenalina; tuttavia in soggetti che hanno manifestato una precedente reazione cutanea ed hanno maggiori probabilità (per lavoro/hobby) di trovarsi lontano da un Pronto Soccorso al momento della ripuntura, può essere presa in considerazione la prescrizione di adrenalina.

Descrizione (Attività core): Considerare la prescrizione di AAI in pazienti con precedente reazione cutanea e lontananza da un Pronto Soccorso.

Raccomandazione TF15 - *I pazienti con mastocitosi devono portare con sé un kit di emergenza per l'auto-somministrazione di farmaci, che includa antistaminici orali e corticosteroidi nonché adrenalina autoiniettabile. (I14, I17)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: I pazienti con mastocitosi sono a maggior rischio di sviluppare una reazione anafilattica a seguito di una puntura di imenottero, pertanto è importante che portino sempre con sé un kit di emergenza che comprenda adrenalina autoiniettabile, corticosteroidi ed antistaminici.

Descrizione (Attività core): Prescrivere a pazienti con mastocitosi adrenalina autoiniettabile, corticosteroidi ed antistaminici.

Raccomandazione TF18 - *Durante e dopo la VIT, l'adrenalina autoiniettabile non può essere raccomandata in pazienti con reazioni iniziali lievi-moderate senza fattori di rischio per gravità della reazione sistemica alla ripuntura. (I17, I18)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Durante e dopo la VIT la maggior parte dei pazienti è protetta dopo aver raggiunto la dose standard di mantenimento. Pertanto, l'AAI non è raccomandato in pazienti che stanno effettuando la VIT o l'hanno terminata se la loro reazione iniziale è stata lieve-moderata e non hanno fattori di rischio per gravità della reazione alla ripuntura.

Descrizione (Attività core): Non prescrivere adrenalina autoiniettabile in pazienti con reazione d'esordio lieve-moderata e senza fattori di rischio per gravità della reazione alla ripuntura, che stanno effettuando la VIT o l'hanno terminata.

Raccomandazione TF16 - *L'autoinietttore di adrenalina dovrebbe essere prescritto a bambini e adulti con reazioni sistemiche più gravi della reazione sistemica cutanea o con elevato rischio di riesposizione alla puntura di imenottero (es. apicoltori), prima della VIT. (I17)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: L'autoinietttore di adrenalina deve essere prescritto a bambini e adulti con reazioni più gravi della sistemica cutanea o comunque in caso di rischio espositivo elevato.

Descrizione (Attività core): Prescrivere l'autoinietttore di adrenalina a bambini e adulti con reazioni sistemiche o con elevato rischio di riesposizione.

Raccomandazione TF19 - *Gli esperti italiani non escludono la possibilità di prescrivere adrenalina ai pazienti con reazioni locali estese a rischio di punture multiple (ad es. apicoltori) e a coloro che hanno sviluppato una singola reazione locale estesa, poiché in questi soggetti non si può escludere completamente il rischio di una successiva reazione sistemica alla ripuntura rispetto a pazienti che abbiano già manifestato ripetute reazioni locali estese. (I17)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: In soggetti con reazioni locali estese (RLE) a rischio di punture multiple (es. apicoltori) o a quelli che hanno sviluppato una singola RLE non si può escludere completamente il rischio di una successiva reazione sistemica alla ripuntura, rispetto a pazienti che abbiano già manifestato RLE ripetute nel tempo. In questi soggetti può trovare indicazione la prescrizione di AAI.

Descrizione (Attività core): L'adrenalina autoiniettabile può essere prescritta in soggetti con reazioni locali estese se a rischio di punture multiple (es. apicoltori) ed in quelli che hanno sviluppato un'unica RLE.

Raccomandazione TF20 - *I pazienti che manifestano anafilassi devono essere informati sugli altri interventi necessari per gestire la reazione. Ad essi dovrebbe essere consigliato di chiedere aiuto, se possibile, e assumere la posizione più idonea in base ai sintomi principali: quando prevale la difficoltà respiratoria, dovrebbero stare seduti, quando prevalgono i sintomi di instabilità circolatoria, dovrebbero sdraiarsi sul dorso con gli arti inferiori elevati. (I16)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: L'educazione del paziente è un elemento chiave per la gestione corretta dei sintomi di anafilassi. Se prevale la difficoltà respiratoria la posizione seduta aiuta la respirazione, se prevalgono sintomi di instabilità circolatoria la posizione supina con arti inferiori sollevati aiuta il ritorno venoso al cuore.

Descrizione (Attività core): Educare i pazienti con storia di anafilassi agli interventi necessari per gestire la reazione anafilattica, in particolare alla corretta postura.

Raccomandazione TF21 - *Consigliare al paziente di trattare le reazioni sistemiche acute da punture di imenotteri come qualsiasi reazione anafilattica, con tempestivo trasporto in Pronto Soccorso. (I1, I2, I16)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Ogni reazione sistemica da puntura di imenottero può evolvere in tempi brevi in grave anafilassi, pertanto vanno prese tutte le precauzioni necessarie per gestirla, incluso il rapido accesso al Pronto Soccorso.

Descrizione (Attività core): Trattare le reazioni sistemiche acute da puntura di imenottero come potenziali reazioni anafilattiche, con rapido accesso al PS.

Raccomandazione TF22 - *Non somministrare routinariamente antistaminici o corticosteroidi al posto dell'adrenalina. Non esiste sostituto all'adrenalina nel trattamento dell'anafilassi. La somministrazione di antistaminici H1 e/o H2 e corticosteroidi può essere considerata una terapia aggiuntiva. (I2, I16, I17)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: L'adrenalina è il farmaco di prima linea nel trattamento dell'anafilassi; non esistono studi controllati che confermino l'efficacia di antistaminici e steroidi nel trattamento della reazione anafilattica in acuto

Descrizione (Attività core): Non somministrare antistaminici o corticosteroidi in sostituzione dell'adrenalina nella reazione anafilattica, ma solo come terapia aggiuntiva di seconda linea.

Raccomandazione TF23 - *I glucocorticoidi potenzialmente alleviano i sintomi prolungati di anafilassi e si pensa che prevengano l'anafilassi bifasica, sebbene questi effetti non siano mai stati provati. (I2)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Per i loro effetti antinfiammatori, antiedemigeni ed immunoregolatori i glucocorticoidi potenzialmente sono in grado di alleviare alcuni dei sintomi dell'anafilassi (es. broncospasmo, edema laringeo). Non vi sono evidenze provenienti da studi randomizzati-controllati che confermino la loro efficacia nel trattamento della reazione anafilattica acuta e una revisione della letteratura sull'argomento del 2017 (Alqurashi W, et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017; 5:1194-1205) non conferma il loro effetto sulle reazioni bifasiche.

Descrizione (Attività core): Somministrare i glucocorticoidi per alleviare i sintomi prolungati di anafilassi (comunque non in sostituzione dell'adrenalina) e probabilmente per prevenire l'anafilassi bifasica, sebbene questa ultima capacità non sia stata finora dimostrata in studi randomizzati controllati.

Gruppo 4. Immunoterapia specifica con veleni (VIT)

Raccomandazione TF24 - *I pazienti possono ricevere un set di compresse contenenti una dose adeguata di un antistaminico orale non sedativo rapidamente efficace (ad esempio levocetirizina 10 mg, cetirizina 20 mg o doppia dose per i bambini in base all'età) e corticosteroidi (ad esempio prednisone: per adulti 50-100 mg e 1-2 mg/kg di peso corporeo nei bambini). Per una reazione sistemica lieve, antistaminici orali e corticosteroidi sono sufficienti come trattamento. Tuttavia, il loro uso non dovrebbe ritardare l'auto-iniezione di adrenalina. (I2, I16)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Antistaminici e corticosteroidi sono utili e sufficienti per il trattamento di reazioni sistemiche lievi.

Descrizione (Attività core): Prescrivere ai pazienti antistaminici e corticosteroidi, da utilizzare per via orale solo per reazioni sistemiche lievi.

Raccomandazione TF25 - *Trattare le reazioni locali estese con sintomatici (antistaminici, impacchi freddi e analgesici secondo necessità). Nei casi più gravi può essere utile un breve ciclo di corticosteroidi orali. Gli antibiotici di solito non sono necessari e dovrebbero essere prescritti solo se specificamente indicato. (I16)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Le reazioni locali estese (RLE) possono essere trattate con crioterapia, eventualmente associata a terapia farmacologica con antistaminici ed analgesici se necessario; in caso di reazioni particolarmente estese e persistenti può essere utile un breve ciclo di corticosteroidi per os. L'utilizzo di antibiotici non è indicato ed andrebbe prescritto solo in particolari condizioni cliniche.

Descrizione (Attività core): Trattare le RLE con crioterapia, eventualmente associata a terapia farmacologica con antistaminici ed analgesici per os. Nei casi di particolare gravità utilizzare steroidi per os; normalmente non è necessaria una terapia antibiotica.

Raccomandazione TF26 - *I pazienti con asma dovrebbero essere avvisati di portare con sé un beta2-agonista a breve durata d'azione e praticare tante inalazioni quante ne sono necessarie in caso di difficoltà respiratoria a seguito di una puntura. (I16)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: I pazienti asmatici, se allergici al veleno di imenotteri, sono a maggior rischio di crisi asmatica in seguito alla puntura; i farmaci beta-2-agonisti a breve durata d'azione sono utili per il controllo del broncospasmo in fase acuta.

Descrizione (Attività core): Educare i pazienti asmatici ad effettuare inalazioni di beta-2-agonista a breve durata d'azione in caso di difficoltà respiratoria in seguito ad una puntura.

Raccomandazione VIT1 - *Iniziare l'immunoterapia specifica con veleno di imenotteri (VIT) con una dose iniziale fino a 1 µg e aumentare fino al dosaggio di mantenimento di almeno 100 µg di ogni veleno. (I19)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Vi sono evidenze secondo cui si può iniziare con sicurezza il trattamento partendo da una dose iniziale di 1 µg; la dose di mantenimento di 100 µg è il gold standard in quanto ben tollerato ed in grado di proteggere da successive ripunture (all'incirca la puntura contemporanea di 1-2 api o 5 vespidi).

Descrizione (Attività core): La VIT può essere iniziata a partire dalla dose di 1 µg da aumentare gradualmente fino al dosaggio di mantenimento di almeno 100 µg di ogni veleno necessario.

Raccomandazione VIT2 - *È raccomandato somministrare una dose standard di mantenimento di 100 µg di veleno. (I19)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Considerando la quantità di veleno inoculato da singole punture di api o di Vespidi, la dose di mantenimento di 100 µg di veleno viene considerata il gold standard in quanto sicura ed in grado di offrire protezione da circa 1-2 punture contemporanee di api o 5 di vespidi.

Descrizione (Attività core): Somministrare come dose di mantenimento standard 100 µg di veleno.

Raccomandazione VIT3 - *Gli estratti acquosi purificati di veleno possono essere raccomandati in quanto hanno una frequenza più bassa di eventi avversi locali e sistemici rispetto alle preparazioni acquose non purificate. (I19)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Alcuni studi hanno dimostrato che gli estratti acquosi purificati di veleno hanno una frequenza più bassa di eventi avversi locali e sistemici rispetto alle preparazioni acquose non purificate, a parità di efficacia.

Descrizione (Attività core): Raccomandare l'utilizzo degli estratti acquosi purificati di veleno rispetto alle preparazioni acquose non purificate perché meglio tollerati e con minor rischio di reazioni sistemiche in corso di immunoterapia.

Raccomandazione VIT4 - *Si raccomanda che i pazienti trattati con veleno d'ape e quelli in cui si utilizzano protocolli di incremento rapido siano tenuti in osservazione in quanto sono a maggior rischio di sviluppare eventi avversi. (I19)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: I pazienti trattati con veleno di ape e con protocolli di incremento rush ed ultra-rush sono a maggior rischio di comparsa di reazioni sistemiche in corso di VIT, pertanto devono essere tenuti sotto stretta osservazione.

Descrizione (Attività core): Tenere sotto stretta osservazione i pazienti sottoposti ad immunoterapia con veleno di ape e in caso di utilizzo di protocolli di incremento rapido o ultra-rapido.

Raccomandazione VIT5 - *In caso di reazione sistemica durante la fase di build-up della AIT, può essere raccomandata una riduzione temporanea della dose di veleno (ad es. uno o due step precedenti) per evitare ulteriori eventi avversi. (I19)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: La riduzione della dose di veleno somministrata (ad. es. uno o due step precedenti) permette di prevenire lo sviluppo di ulteriori effetti avversi; tale precauzione va pertanto osservata in caso di reazione sistemica in fase di build-up.

Descrizione (Attività core): In caso di reazione sistemica durante la fase di build-up ridurre temporaneamente la dose di veleno somministrata di uno - due step.

Raccomandazione VIT6 - *È opportuno raccomandare di evitare punture di imenotteri durante la fase di build-up e di attenersi a misure preventive (ad esempio interrompere l'apicoltura) fino a che non sia stata raggiunta la dose di mantenimento. (I16, I19)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Durante la fase di build-up, in cui la protezione clinica non è ancora instaurata, eventuali punture sul campo potrebbero costituire un fattore di rischio per reazioni sistemiche gravi.

Descrizione (Attività core): Consigliare al paziente di evitare le punture di imenotteri durante la fase di build-up e attenersi a misure preventive (ad es. interrompere l'apicoltura) fino a che non sia stata raggiunta la dose protettiva di mantenimento.

Raccomandazione VIT7 - *In caso di ripetute reazioni avverse sistemiche durante la fase di incremento della VIT, può essere raccomandato il pretrattamento con Omalizumab. (I19)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: In pazienti che presentano reazioni sistemiche in corso di VIT e nei quali la premedicazione con antistaminici e steroidi non sia sufficiente a prevenirle, è possibile impiegare la premedicazione, off-label, con Omalizumab (anticorpo monoclonale murino umanizzato ricombinante che si lega alle IgE libere, impedendo il loro legame ai recettori presenti sui mastociti e sui basofili). Esistono infatti dati in letteratura (case report) che ne dimostrano l'efficacia.

Descrizione (Attività core): Pretrattare con Omalizumab in caso di ripetute reazioni avverse sistemiche durante l'incremento della VIT, tenendo presente che si tratta di una terapia "off-label".

Raccomandazione VIT8 - *Diversi case report hanno dimostrato che il pretrattamento con anticorpi monoclonali anti-IgE può consentire una immunoterapia più rapida e con dosaggi più elevati: pazienti con mastocitosi sistemica indolente (ISM) che hanno presentato reazioni sistemiche durante immunoterapia, hanno tollerato la VIT dopo il pre-trattamento con omalizumab. (I14, I19)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: L'omalizumab è un anticorpo monoclonale che si lega alle IgE libere, impedendo il loro legame ai recettori presenti sui mastociti e sui basofili; il suo utilizzo consente di eseguire, sulla base di case report, una immunoterapia con protocolli più rapidi e con dosaggi più elevati. In pazienti con mastocitosi che hanno manifestato reazioni sistemiche in corso di VIT, l'omalizumab è in grado di indurre la tolleranza verso la VIT e il raggiungimento della dose standard di mantenimento. Tale terapia è tuttavia off-label.

Descrizione (Attività core): Effettuare pretrattamento "off-label" con omalizumab in pazienti con mastocitosi che hanno presentato reazioni sistemiche durante la VIT.

Raccomandazione VIT9 - *Se i pazienti, con un dosaggio di mantenimento della VIT di 100 µg, continuano a reagire a punture sul campo o al challenge, può essere raccomandato aumentare la dose di veleno a 200 µg. (I19)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Nei pazienti non protetti dalla dose di 100 µg, alcuni studi, anche mediante utilizzo dello sting challenge, dimostrano la capacità protettiva della VIT aumentando il dosaggio fino a 200 µg di veleno.

Descrizione (Attività core): Aumentare la dose di veleno a 200 µg in caso di pazienti non protetti dal dosaggio di 100 µg.

Raccomandazione VIT10 - *Nei pazienti con allergia al veleno di imenotteri e mastocitosi sistemica che non sono completamente protetti alla ripuntura, potrebbe essere raccomandato un aumento della dose di mantenimento a 200 µg. (I19)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: La VIT è riconosciuta come un trattamento sicuro ed efficace nei pazienti con mastocitosi, tuttavia il dosaggio normalmente consigliato di 100 µg può non essere completamente protettivo. Pertanto, in caso di incompleta o assente protezione alla ripuntura è possibile aumentare la dose di mantenimento a 200 µg.

Descrizione (Attività core): Aumentare la dose di mantenimento a 200 µg di veleno nei pazienti con mastocitosi sistemica non completamente protetti con il dosaggio standard di 100 µg.

Raccomandazione VIT11 - *Il trattamento con veleni diversi può non essere necessario se la reattività crociata può essere dimostrata da un test di inibizione. (I11, I19)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Il test di inibizione in vitro tra diversi veleni è in grado di discriminare la doppia sensibilizzazione dalla cross-reattività in pazienti con doppia positività ai test diagnostici, consentendo allo specialista di scegliere il veleno più idoneo per la VIT e quindi evitando l'inappropriatezza di un trattamento con doppio veleno.

Descrizione (Attività core): Non è necessario un trattamento con più veleni, in caso di dimostrata reattività crociata.

Raccomandazione VIT12 - *La VIT è indicata nelle seguenti circostanze: a) bambini e adulti che hanno sviluppato una reazione sistemica che coinvolga altri apparati oltre a quello cutaneo b) reazioni cutanee sistemiche ad alto rischio di esposizione e/o compromissione della qualità della vita negli adulti. c) pazienti con malattie dei mastociti e storia di una reazione sistemica, anche se la sensibilizzazione può essere debole o talvolta transitoria. (I18)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: L'immunoterapia specifica per veleno di imenotteri è la terapia di elezione in soggetti (adulti e bambini) che dopo puntura di imenottero abbiano presentato una reazione sistemica grave o abbiano avuto reazioni cutanee sistemiche e siano ad alto rischio di ripuntura e/o con un peggioramento della qualità della vita o infine in pazienti con malattie dei mastociti, poiché induce una tolleranza nei confronti del veleno e quindi previene successive reazioni sistemiche alla ripuntura.

Descrizione (Attività core): Indicare la VIT in a) bambini e adulti che hanno sviluppato una reazione sistemica che coinvolga altri apparati oltre a quello cutaneo b) reazioni cutanee sistemiche ad alto rischio espositivo e/o compromissione della qualità della vita. c) pazienti con malattie dei mastociti e anamnesi di reazione sistemica, anche se la sensibilizzazione può essere debole o talvolta transitoria.

Raccomandazione VIT13 - *Nei bambini con reazioni sistemiche solo cutanee, la VIT non viene abitualmente effettuata. Vi possono essere situazioni particolari quali aumentato rischio di ripuntura (es. figli di apicoltori), eventualmente associato a stato d'ansia sia dei genitori sia del bambino, lontananza dal Pronto Soccorso, mancata disponibilità da parte del personale scolastico di farmaci d'emergenza, che possono rendere indicata la VIT anche nei casi di sola orticaria. (I18)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Nei bambini con reazioni sistemiche solo cutanee, la VIT non viene in genere effettuata in quanto il rischio di ripresentare alla ripuntura una reazione sistemica più grave è considerato trascurabile. Tuttavia, la VIT può essere presa in considerazione in condizioni particolari (aumentato rischio di ripuntura, stato d'ansia sia dei genitori sia del bambino, lontananza dal Pronto Soccorso, mancata disponibilità da parte del personale scolastico di farmaci d'emergenza).

Descrizione (Attività core): Considerare di effettuare la VIT in bambini con reazioni sistemiche solo cutanee se sussistono situazioni particolari (es. aumentato rischio di ripuntura, stato d'ansia o lontananza da un pronto soccorso, ecc.).

Raccomandazione VIT14 - *Spiegare sia a bambini che adulti che hanno sperimentato dopo una puntura di insetto solo reazioni sistemiche cutanee senza altre manifestazioni sistemiche che la VIT generalmente non è indicata ma potrebbe essere considerata quando ci sono circostanze speciali. Questa dovrebbe essere una decisione condivisa in considerazione dei fattori ad alto rischio (esposizione frequente, patologie cardiovascolari o respiratorie, o farmaci specifici) e degli effetti sulla qualità della vita. (I18)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: La VIT non è indicata nelle reazioni sistemiche cutanee senza altre manifestazioni a carico degli altri apparati target di anafilassi in quanto il rischio di future reazioni sistemiche è basso. Tuttavia potrebbe essere presa in considerazione se presenti fattori di rischio per gravità della reazione alla ripuntura e/o compromissione della qualità della vita. In questi pazienti, la decisione riguardante l'avvio della VIT è basata su una discussione rischio-beneficio con il paziente o i familiari.

Descrizione (Attività core): Spiegare sia a bambini (e loro familiari) sia agli adulti che hanno sperimentato dopo una puntura di insetto solo reazioni sistemiche cutanee senza altre manifestazioni sistemiche che la VIT generalmente non è indicata ma potrebbe essere presa in considerazione qualora vi siano circostanze particolari (condizioni cardiovascolari o respiratorie, compromissione della qualità della vita).

Raccomandazione VIT15 - *Nei pazienti allergici al veleno di imenotteri, nei quali una successiva reazione allergica potrebbe essere più grave o addirittura fatale, la VIT ha una indicazione elettiva anche se vi è stato un infarto del miocardio o una grave aritmia ventricolare. (I18, I19)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: La presenza di malattie cardiovascolari costituisce un importante fattore di rischio per gravità dell'anafilassi da ripuntura in pazienti allergici al veleno di imenotteri non trattati. In pazienti cardiopatici in cui vi è stato un infarto del miocardio o grave aritmia ventricolare la VIT si è dimostrata sicura ed efficace purché effettuata in ambiente idoneo.

Descrizione (Attività core): Consigliare la VIT in pazienti cardiopatici allergici a veleno di imenotteri con anamnesi di reazione sistemica.

Raccomandazione VIT16 - *La VIT dovrebbe essere presa in considerazione negli anziani, anche se hanno avuto una reazione sistemica non grave, in presenza di fattori di rischio quali: malattie vascolari concomitanti, trattamento con ACE-inibitori e/o beta-bloccanti, severa BPCO, ridotta qualità della vita. (I18, I19, I20)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: La VIT viene comunemente eseguita nel paziente anziano ed è consigliata anche per reazioni sistemiche lievi qualora siano presenti fattori di rischio per gravità della reazione da ripuntura. Non vi sono dati che dimostrino un aumento del rischio di effetti collaterali o un aumento di trattamenti d'emergenza in tali pazienti sottoposti a VIT.

Descrizione (Attività core): Consigliare la VIT anche in caso di reazioni sistemiche non gravi in anziani con fattori di rischio per gravità della reazione alla ripuntura, come malattie vascolari, terapie con ACE-inibitori e/o beta-bloccanti, severa BPCO.

Raccomandazione VIT17 - *Per la maggior parte dei pazienti, può essere raccomandata la VIT con un solo veleno perché sufficiente per indurre protezione. In pazienti con storia di reazioni sistemiche a punture di insetti non riconosciuti o con gravi reazioni iniziali e test chiaramente con doppia positività, è consigliato eseguire la VIT con due veleni (cioè, Ape+Vespula, Vespula+Polistes, Ape+Polistes). (I18, I19)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: La sensibilizzazione al veleno di più specie di imenotteri è riscontro comune nei pazienti allergici e può essere difficile determinare se questo rifletta una doppia sensibilizzazione o una cross-reattività tra epitopi presenti su allergeni omologhi oppure la presenza di IgE specifiche verso determinanti carboidratici (CCD). Nella maggior parte dei casi il trattamento con un solo veleno risulta sufficiente. Tuttavia, nei casi di reazioni sistemiche a punture di insetti non identificati o con reazioni gravi e test ugualmente positivi a due specie di imenotteri, se non si dispone di test diagnostici aggiuntivi (es. CRD, CAP-inibizione, BAT), è necessario eseguire la VIT per entrambi i veleni.

Descrizione (Attività core): In pazienti con storia di reazioni sistemiche a punture di insetti non riconosciuti o con grave reazione iniziale e test diagnostici con doppia positività, in mancanza di test diagnostici di secondo e terzo livello, consigliare la VIT con due veleni.

Raccomandazione VIT18 - *La VIT può essere raccomandata in adulti con ricorrenti e fastidiose reazioni locali estese per ridurre la durata e l'intensità di future reazioni locali estese. (I18, I19)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: La VIT può essere considerata un'opzione di trattamento in pazienti con ricorrenti e gravi reazioni locali estese, poiché si è dimostrata efficace nel ridurre la durata e l'intensità delle stesse.

Descrizione (Attività core): Considerare l'immunoterapia specifica in soggetti adulti con anamnesi di ricorrenti e fastidiose reazioni locali estese.

Raccomandazione VIT19 - *La VIT non è raccomandata in soggetti con sensibilizzazione a veleno di imenotteri rilevata casualmente, senza sintomi clinici. (I18)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: È possibile individuare una sensibilizzazione al veleno di imenotteri nel 10-30% dei soggetti con anamnesi negativa per reazioni allergiche alla puntura. Il rischio di manifestare reazioni allergiche a seguito di una puntura in presenza di sensibilizzazione asintomatica è stato valutato in pochi studi, ed è tale da non indicare la prescrizione della VIT.

Descrizione (Attività core): Non prescrivere la VIT in soggetti con sensibilizzazione al veleno di imenotteri ed anamnesi negativa per reazioni alla puntura (sensibilizzazione asintomatica).

Raccomandazione VIT20 - *La VIT può essere raccomandata in pazienti con una concomitante mastocitosi sistemica in quanto è sicura ed efficace. (I13, I14, I15, I18)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale Le punture di imenotteri sono una delle cause più frequenti di anafilassi nei pazienti con mastocitosi. Esistono diversi studi che confermano che la VIT è un trattamento sicuro ed efficace nei pazienti con mastocitosi e che costituisce pertanto un'efficace protezione dalle reazioni allergiche gravi a successive punture.

Descrizione (Attività core): Raccomandare la VIT in pazienti allergici al veleno di imenotteri con concomitante mastocitosi sistemica.

Raccomandazione VIT21 - *Nei pazienti affetti da mastocitosi l'immunoterapia con veleno dovrebbe essere eseguita in centri allergologici specializzati a causa del rischio di gravi effetti collaterali, tra cui l'anafilassi, e la necessità di aggiustamenti del dosaggio e dei trattamenti concomitanti. (I19)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: La mastocitosi è un fattore di rischio per comparsa di reazioni sistemiche in corso di VIT, pertanto la somministrazione dell'immunoterapia nei pazienti affetti da mastocitosi deve avvenire in centri allergologici adeguati a trattare l'anafilassi e specializzati nella gestione del dosaggio della VIT e dei trattamenti concomitanti.

Descrizione (Attività core): Nei pazienti affetti da mastocitosi effettuare la somministrazione dell'immunoterapia in centri allergologici specializzati.

Raccomandazione VIT22 - *La presenza di una concomitante malattia cardiovascolare, il suo trattamento farmacologico e il rischio di anafilassi con relativa somministrazione di adrenalina dovrebbe essere valutato attentamente nel singolo paziente, preferibilmente con il consulente cardiologo, prima di iniziare la VIT. (I17, I18)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: La presenza di malattie cardiovascolari con l'utilizzo di farmaci antipertensivi come beta-bloccanti ed ACE-inibitori e la probabilità di dover utilizzare adrenalina, potrebbe richiedere la consulenza di un cardiologo prima di iniziare la VIT.

Descrizione (Attività core): Valutare nel singolo paziente, preferibilmente con il consulente cardiologo, la condizione della malattia cardiovascolare e il suo trattamento farmacologico (soprattutto se a base di beta-bloccanti o ACE-inibitori) prima di iniziare la VIT in previsione di una possibile somministrazione di adrenalina.

Raccomandazione VIT23 - *La VIT può essere raccomandata nei pazienti con malattie cardiovascolari ma la malattia di base dovrebbe essere stabilizzata prima dell'inizio del trattamento. (I18, I19)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: La presenza di malattie cardiovascolari costituisce un fattore di rischio in pazienti allergici al veleno di imenotteri per gravità dell'anafilassi da puntura, pertanto la VIT è consigliata in tali pazienti purché la malattia di base sia stabilizzata in quanto una malattia cardiologica non stabilizzata può costituire un ulteriore fattore di rischio per gravità della reazione in corso di VIT.

Descrizione (Attività core): Stabilizzare una eventuale malattia cardiologica di base prima di iniziare VIT.

Raccomandazione VIT24 - *La terapia con beta-bloccanti può essere continuata durante la VIT, ma il paziente dovrebbe essere informato sui possibili rischi. (I18, I19, I20)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Pazienti in terapia con beta-bloccanti, qualora abbiano una reazione da ripuntura “sul campo” o da VIT, potrebbero sviluppare una reazione più grave e il trattamento con adrenalina potrebbe essere meno efficace. Tuttavia, sulla base del profilo rischio/beneficio, non vi sono controindicazioni per la VIT in pazienti trattati con beta-bloccanti, purché questi siano adeguatamente informati di tali potenziali rischi.

Descrizione (Attività core): Informare il paziente dei possibili rischi dell'utilizzo di beta-bloccanti durante VIT.

Raccomandazione VIT25 - *La terapia con ACE-inibitori può essere continuata durante la VIT, ma il paziente dovrebbe essere informato sui possibili rischi. (I18, I19, I20)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Gli ACE-inibitori rappresentano un fattore di rischio per gravità della reazione in pazienti non trattati con VIT, mentre non sembrano aumentare il rischio di reazioni sistemiche in corso di VIT. Un unico studio indica negli ACE-inibitori un potenziale fattore di rischio per incompleta protezione della VIT, pertanto in caso di impossibilità della sua sostituzione con molecole alternative la terapia può essere proseguita purché il paziente ne sia informato.

Descrizione (Attività core): Informare il paziente dei possibili rischi dell'utilizzo degli ACE-inibitori durante VIT, in particolare della potenziale ridotta efficacia del trattamento.

Raccomandazione VIT26 - *Il trattamento con inibitori delle MAO non è una controindicazione alla VIT ma è raccomandata cautela nell'utilizzo dell'adrenalina. (I17, I18)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Le monoammine-ossidasi (MAO) sono enzimi che metabolizzano le catecolamine, tra cui l'adrenalina. La principale preoccupazione in pazienti che assumono inibitori delle MAO in corso di VIT è che, poiché tali farmaci impediscono il metabolismo dei simpatico-mimetici quale l'adrenalina, il trattamento con adrenalina potrebbe comportare grave ipertensione e tachicardia. Si raccomanda, pertanto, cautela nell'utilizzo dell'adrenalina.

Descrizione (Attività core): Raccomandare cautela nell'utilizzo dell'adrenalina in pazienti in trattamento con inibitori delle MAO in corso di VIT.

Raccomandazione VIT27 - *Anche in presenza di neoplasia la VIT appare indicata per prevenire eventi fatali in pazienti allergici al veleno degli imenotteri con un rischio elevato di gravi reazioni alle punture successive (es. pazienti con pregressa reazione a rischio per la vita o pazienti affetti da malattie clonali dei mastociti). (I18)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: In caso di patologia neoplastica non può essere completamente escluso il rischio di esacerbazione della stessa per interazioni immunologiche tra neoplasia, trattamenti oncologici e immunoterapia. Tuttavia, nei pazienti allergici a veleno di imenotteri con rischio aumentato di gravi reazioni alle punture o nei pazienti affetti da malattia clonale dei mastociti, la VIT è comunque indicata in quanto in grado di prevenire eventi fatali.

Descrizione (Attività core): Suggestire la VIT in pazienti con patologia neoplastica, stabile o in remissione, con rischio elevato di gravi reazioni alle ripunture o malattia clonale dei mastociti.

Raccomandazione VIT28 - *La VIT non è indicata nelle reazioni inusuali come ad esempio nelle manifestazioni simili alle reazioni da siero, nelle manifestazioni del sistema nervoso centrale, in reazioni ematologiche, muscolari e renali. (I18)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: La VIT è indicata solo nelle reazioni a patogenesi IgE-mediata. La VIT non è indicata nelle reazioni inusuali dove il meccanismo d'azione è tutt'ora poco noto.

Descrizione (Attività core): Non prescrivere VIT per reazioni inusuali, non IgE-mediate.

Raccomandazione VIT29 - *Si consiglia di non iniziare l'immunoterapia in gravidanza. Tuttavia, nelle pazienti che già stanno praticando una VIT ben tollerata, visto il basso rischio di effetti collaterali e la capacità protettiva della VIT, si consiglia di non interromperla al sopraggiungere della gravidanza. (I18, I19)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Dal momento che è segnalato un caso di complicanza fetale durante la fase di incremento della VIT si consiglia di non iniziare l'immunoterapia in gravidanza. Per la VIT in fase di mantenimento il rischio di complicanze materno-fetali nelle donne gravide è sovrapponibile a quello delle donne non sottoposte al trattamento. Pertanto una VIT in fase di mantenimento, se ben tollerata, non va interrotta al sopraggiungere della gravidanza, visto il basso rischio di effetti collaterali della stessa e la sua elevata capacità protettiva.

Descrizione (Attività core): Non iniziare l'immunoterapia in gravidanza ma, nelle pazienti che già stanno praticando una VIT ben tollerata, non interromperla al sopraggiungere della gravidanza.

Raccomandazione VIT30 - *La VIT non è raccomandata in pazienti con disordini autoimmuni sistemici in fase attiva. (I18)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: In caso di patologia autoimmune sistemica in fase attiva non può essere completamente escluso il rischio di esacerbazione della stessa per interazioni immunologiche tra la patologia, eventuali trattamenti immunosoppressori e VIT. Pertanto, in pazienti con disordini autoimmuni sistemici in fase attiva la VIT non è raccomandata.

Descrizione (Attività core): Non somministrare VIT in pazienti con disordini autoimmuni sistemici in fase attiva.

Raccomandazione VIT31 - *La VIT non è controindicata in pazienti con malattie autoimmuni organo-specifiche (ad esempio diabete mellito, tiroidite di Hashimoto, malattia di Crohn, colite ulcerosa, artrite reumatoide), purché la malattia sia stabilizzata prima di iniziare il trattamento. (I18)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: La coesistenza di una malattia autoimmune multiorgano in remissione viene considerata una controindicazione relativa alla VIT in alcune linee guida, assoluta se la malattia è in fase attiva. Viceversa in caso di malattie autoimmuni organo-specifiche in fase di stabilità la VIT può essere eseguita.

Descrizione (Attività core): Iniziare la VIT in pazienti con malattie autoimmuni organo-specifiche solo se in fase di stabilità clinica.

Raccomandazione VIT32 - *L'infezione da HIV rappresenta una controindicazione relativa per la VIT che può essere valutata su base individuale. (I18)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: La tolleranza e l'efficacia della VIT in pazienti con infezione da HIV può dipendere dall'assetto immunitario del soggetto, pertanto l'inizio dell'immunoterapia deve essere valutato su base individuale.

Descrizione (Attività core): Considerare la VIT in pazienti con infezione da HIV su base individuale.

Raccomandazione VIT33 - *La presenza di AIDS con stadio di malattia conclamato di categoria C (secondo CDC 1993 della Classificazione di Atlanta) costituisce una controindicazione assoluta alla VIT. (I18)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: La presenza di AIDS in stadio conclamato è una controindicazione alla VIT in quanto non si può prevedere la tolleranza e l'efficacia della VIT in uno stato di immunodeficienza grave.

Descrizione (Attività core): Non eseguire la VIT in pazienti con AIDS in stato di malattia conclamato di categoria C. (sec. CDC 1993)

Raccomandazione VIT34 - *Nei pazienti che non abbiano specifici fattori di rischio è indicata una durata della VIT di 5 anni. (I18, I19)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Diversi studi dimostrano che 5 anni di VIT forniscono un'efficacia prolungata dopo la sospensione, maggiore rispetto ad una VIT di 3 anni.

Descrizione (Attività core): Nei pazienti senza fattori di rischio proseguire la VIT per 5 anni.

Raccomandazione VIT35 - *Può essere raccomandato di somministrare la VIT ogni 4 settimane nel primo anno di trattamento, ogni 6 settimane nel secondo anno e in caso di trattamento di 5 anni ogni 8 settimane dal terzo al quinto anno. (I19, I20)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Una volta raggiunto il dosaggio di mantenimento, gli intervalli tra le somministrazioni vanno mantenuti a 4 settimane nel primo anno, aumentabili a 6 settimane nel secondo anno; ogni 8 settimane dal terzo al quinto anno. Tali intervalli non riducono l'efficacia della VIT, purché l'incremento dell'intervallo venga eseguito gradualmente.

Descrizione (Attività core): Somministrare la VIT ogni 4 settimane nel primo anno di trattamento, ogni 6 settimane nel secondo anno e ogni 8 settimane dal terzo al quinto anno.

Raccomandazione VIT36 - *In caso di terapia protratta per tutta la vita, intervalli di 12 settimane possono essere ancora sicuri ed efficaci. (I19, I20)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Nel caso di VIT protratta per più di 5 anni, l'intervallo tra le somministrazioni può essere allungato progressivamente a 12 settimane senza che ne venga ridotta l'efficacia; diversi studi ne confermano la sicurezza e l'efficacia.

Descrizione (Attività core): In caso di terapia protratta oltre i 5 anni è possibile allungare progressivamente gli intervalli tra le somministrazioni fino a 12 settimane.

Raccomandazione VIT37 - *Si suggerisce anche in età pediatrica una durata della VIT di almeno 5 anni. (I18, I19)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: La durata raccomandata della VIT nei bambini è di almeno 5 anni, in quanto, se da un lato i bambini hanno una prognosi migliore rispetto agli adulti relativamente alla persistenza dell'efficacia terapeutica alla sospensione della VIT, dall'altro studi recenti hanno mostrato un 50% di possibilità di reazioni anafilattiche alla ripuntura in bambini che avevano effettuato solo 3 anni di VIT; pertanto si suggerisce anche nei bambini una durata di almeno 5 anni.

Descrizione (Attività core): Suggerire una durata della VIT in età pediatrica per almeno 5 anni.

Raccomandazione VIT38 - *Incoraggiare la prosecuzione della VIT per un tempo prolungato o indefinitamente, in pazienti con fattori ad alto rischio, come reazione molto grave prima della VIT (sincope, ipotensione, importante distress respiratorio), reazione sistemica durante VIT, allergia alle api e livelli di triptasi sierica basale elevati. (I19, I20)*

Raccomandazione VIT39 - *Considerare la prosecuzione della VIT per più di 5 anni nei pazienti con elevato rischio di puntura ricorrente o gravi reazioni, sottostanti malattie cardiovascolari o respiratorie, assunzione di determinati farmaci antipertensivi, frequenti esposizioni e limitazione dell'attività a causa di ansia da punture inaspettate. (I19, I20)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Fattori di rischio come gravi reazioni (sincope, ipotensione, importante distress respiratorio), reazione sistemica durante la VIT, allergia al veleno di ape, frequenti esposizioni, livelli di triptasi sierica basale elevati, sottostanti malattie cardiovascolari o respiratorie, assunzione di determinati farmaci antipertensivi e limitazione dell'attività a causa di ansia, potrebbero compromettere la protezione alle ripunture dopo la sospensione della VIT, pertanto quest'ultima andrebbe continuata oltre i 5 anni.

Descrizione (Attività core): Considerare la prosecuzione della VIT per un tempo prolungato (più di 5 anni) o indefinitamente, in pazienti con fattori ad alto rischio per relapse.

Raccomandazione VIT40 - *Ai pazienti con anafilassi da imenottero IgE-mediata dovrebbe essere proposta l'immunoterapia specifica con veleno di ape o vespa o entrambi; nei pazienti con mastocitosi, questa dovrebbe essere proseguita a vita. (I14, I18, I20)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Le punture di imenotteri sono una delle cause più frequenti di anafilassi nei pazienti con mastocitosi. La VIT è riconosciuta come un trattamento sicuro ed efficace in tali pazienti e costituisce un'efficace protezione dalle reazioni allergiche gravi in seguito a successive punture. Secondo la maggior parte degli esperti la mastocitosi costituirebbe un fattore di rischio in grado di compromettere la protezione alle ripunture dopo la sospensione della VIT, pertanto in questi pazienti è prudente proseguire la VIT per tutta la vita.

Descrizione (Attività core): Nei pazienti affetti da malattie dei mastociti proseguire la VIT per tutta la vita.

Raccomandazione VIT41 - *In caso di lavoratori altamente a rischio di ripunture, alcuni esperti raccomandano di protrarre il trattamento almeno per tutta la durata della professione a rischio. (I18, I19, I20)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: I lavoratori altamente esposti alle punture (es. apicoltori) hanno un rischio più elevato di recidiva dopo la sospensione della VIT, pertanto è raccomandato proseguire la VIT almeno per tutta la durata della professione a rischio.

Descrizione (Attività core): Protrarre la VIT almeno per tutta la durata della professione a rischio di frequenti punture.

Raccomandazione VIT45 - *Se non è possibile eseguire un challenge, può essere raccomandato registrare i risultati della puntura sul campo per valutare l'efficacia della VIT. (I20)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: La pratica del challenge con insetto vivo, seppur in corso di VIT, è una pratica non sempre accettata dal punto di vista etico (per lo meno in Italia); pertanto per valutare l'efficacia della VIT, e quindi la sua possibile interruzione, è necessario basarsi sui risultati della puntura sul campo.

Descrizione (Attività core): Registrare i risultati della puntura sul campo per valutare l'efficacia della VIT.

Raccomandazione VIT42 - *La VIT può essere raccomandata per tutta la vita in pazienti che hanno presentato una nuova reazione sistemica dopo l'interruzione della VIT. (I19, I20)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: La recidiva di reazione sistemica alla puntura dopo sospensione della VIT è indice di precoce perdita della protezione, pertanto è indicata la ripresa dell'immunoterapia da eseguire per tutta la vita.

Descrizione (Attività core): Riprendere e continuare VIT per tutta la vita in pazienti che hanno recidivato dopo l'interruzione della VIT.

Raccomandazione VIT46 - *Non è raccomandabile determinare il livello di IgE specifiche e di IgG, la risposta al BAT e la capacità di blocco degli allergeni per stimare il rischio individuale di recidiva. (I11, I20)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: I livelli di IgG e IgE nel sangue, risposta al BAT e CAP-inibizione non sono metodiche appropriate per stimare il rischio di recidiva di reazione anafilattica alla ripuntura, in quanto non hanno valore predittivo e non vi è correlazione tra la gravità della reazione e i risultati dei test diagnostici.

Descrizione (Attività core): Non utilizzare il livello di IgE e di IgG specifiche, la risposta al BAT e la CAP inibizione per stimare il rischio individuale di recidiva.

Raccomandazione VIT43 - *Da un punto di vista pratico, a prescindere dal valore della triptasi, vorremmo suggerire un accurata indagine ematologica prima di interrompere l'immunoterapia in quei pazienti con reazioni molto gravi con ipotensione e senza orticaria e angioedema per escludere disordini clonali dei mastociti. (I10, I13, I15, I19, I20)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Soggetti con anamnesi di reazioni molto gravi con ipotensione e senza orticaria/angioedema potrebbero avere una mastocitosi misconosciuta. In questi soggetti è raccomandata l'esecuzione di indagini per la ricerca dei criteri maggiori e minori di mastocitosi sistemica, indipendentemente dal livello della triptasi sierica basale, prima dell'interruzione della VIT. La presenza di mastocitosi potrebbe compromettere la protezione alla ripuntura dopo la sospensione della VIT.

Descrizione (Attività core): Prima della sospensione della VIT nei soggetti con anamnesi di reazione molto grave, con ipotensione e senza orticaria/angioedema, eseguire indagini ematologiche per escludere la presenza di mastocitosi.

Raccomandazione VIT47 - *Dopo interruzione della VIT nei pazienti a rischio di punture multiple o in quelli con fattori di rischio per recidiva si suggerisce un controllo in caso di ripuntura e raccolta anamnestica ad ogni riordino dell'adrenalina con nuovo training sull'utilizzo del device. (I20)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: È consigliabile seguire il paziente con controlli nel tempo. Nei pazienti che hanno sospeso la VIT ma hanno fattori di rischio per recidiva si suggerisce di eseguire controlli in caso di ripuntura che permettano di rivalutare l'assetto allergologico e terapeutico; la raccolta anamnestica al riordino dell'adrenalina (ove indicata) consente di monitorare il paziente e valutarne i fattori di rischio (per gravità della reazione, per utilizzo di adrenalina) eventualmente sopraggiunti; il training sull'utilizzo del device può migliorare l'aderenza.

Descrizione (Attività core): Dopo l'interruzione della VIT effettuare controlli in caso di ripuntura con raccolta anamnestica soprattutto nei pazienti a rischio di punture multiple o con fattori di rischio per recidiva; ad ogni riordino dell'adrenalina verrà effettuato un nuovo training sull'utilizzo del device.

Gruppo 5. Mastocitosi ed allergia al veleno di imenotteri (M)

Raccomandazione M1 - Il Network Europeo per lo studio della mastocitosi raccomanda l'uso del punteggio REMA come strumento clinicamente utile per prevedere la presenza di Malattia Clonale dei Mastociti prima di sottoporre il paziente alla biopsia midollare. Il punteggio REMA si basa sui dati demografici (sesso), sui sintomi e segni osservati durante gli episodi acuti e sui livelli di triptasi basale. Un punteggio REMA di almeno 2 è predittivo, con elevata sensibilità e specificità, di una ISM (o c-MCAS), mentre un punteggio REMA inferiore a 2 non è indicativo di una malattia clonale dei mastociti.

Il punteggio REMA è uno strumento particolarmente utile poiché si basa su dati clinici e può essere utilizzato su una base clinica di routine, è associato a costi piuttosto bassi ed evita studi sul midollo osseo.

(I13, I14, I15)

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Il REMA SCORE si basa su dati demografici (sesso), sui sintomi e segni osservati durante gli episodi acuti (assenza o presenza di orticaria, prurito e/o angioedema, presenza di pre-sincope e/o sincope) e sui livelli di triptasi basale. Un punteggio ≥ 2 ha alto valore predittivo per malattia clonale dei mastociti, quindi è d'ausilio allo specialista nel decidere se sottoporre il paziente ad uno studio più approfondito per mastocitosi. Può essere utilizzato nella pratica clinica perché semplice, economico ed affidabile.

Descrizione (Attività core): Utilizzare il punteggio REMA per sospettare la presenza di una malattia clonale dei mastociti prima di sottoporre il paziente alla biopsia osteomidollare.

Raccomandazione M2 - Soggetti con anafilassi da punture di vespe o di api e negatività dei test allergologici potrebbero avere una mastocitosi misconosciuta. In questi soggetti è raccomandata l'esecuzione di indagini per la ricerca dei criteri maggiori e minori di mastocitosi sistemica, indipendentemente dal livello della triptasi sierica basale o dalla presenza di lesioni cutanee. **(I11, I13, I14)**

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: L'anafilassi può essere una manifestazione clinica della mastocitosi e le punture di imenotteri sono il trigger più frequente. In soggetti con anafilassi da puntura di imenotteri e test allergologici negativi è opportuno ricercare la presenza di mastocitosi misconosciuta, indipendentemente dai livelli di triptasi sierica basale o dalla presenza di lesioni cutanee; quest'ultime sono condizioni sufficienti ma non necessarie per la diagnosi.

Descrizione (Attività core): In soggetti con anafilassi da punture di vespe o di api e negatività dei test allergologici eseguire indagini per la ricerca dei criteri maggiori e minori di mastocitosi.

Raccomandazione M3 - Nei casi con livelli di triptasi sierica basale chiaramente aumentati (> 25 ng/mL), la biopsia midollare è di solito raccomandata, mentre nei pazienti con reazioni sistemiche da allergia a veleno di imenotteri (HVA) e valori di triptasi borderline o normali, il punteggio proposto con il REMA score può essere utile per decidere se i pazienti debbano essere sottoposti a biopsia midollare. **(I11, I13, I14, I15)**

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Valori di triptasi basale >25 ng/mL hanno valore altamente predittivo per la presenza di mastocitosi in soggetti con reazioni sistemiche da puntura di imenotteri; nel caso di valori borderline o normali il punteggio REMA può aiutare a decidere se sottoporre o meno il paziente a biopsia midollare.

Descrizione (Attività core): Nei casi in cui il livello della triptasi sierica basale sia chiaramente aumentato (> 25 ng/mL) è mandatario eseguire la biopsia midollare. Nei pazienti con reazioni sistemiche da allergia al veleno di imenotteri e valori di triptasi basale borderline o normali, calcolare il REMA Score per decidere se debbano essere sottoposti a biopsia midollare.

Raccomandazione M4 - In presenza di un livello estremamente basso di mastociti midollari, dovrebbe essere effettuata l'analisi della mutazione di KIT D816VT con tecnica dotata di elevata sensibilità, come la RT-PCR. **(I13, I15)**

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: La diagnosi di Mastocitosi Sistemica (MS) si basa fondamentalmente sul riconoscimento d'infiltrati compatti e multifocali di mastociti (almeno 15) nel midollo osseo o in altri organi extra cutanei (criterio maggiore). Non infrequentemente il criterio maggiore istologico non è soddisfatto, in quanto a livello midollare possono essere presenti piccoli aggregati sub-diagnostici o mastociti isolati e sparsi. In tali casi sono necessari altri accertamenti dotati di elevata sensibilità per soddisfare i criteri diagnostici di MS, quali la ricerca di mutazione a livello del codone 816 di c-KIT mediante RT-PCR.

Descrizione (Attività core): Per la diagnosi di MS effettuare l'analisi della mutazione di KIT D816VT con tecnica ad elevata sensibilità, come la RT-PCR, in presenza di un livello estremamente basso di mastociti midollari (criterio maggiore).

Raccomandazione M5 - *La valutazione dei livelli di triptasi sierica basale è un test di screening economico, affidabile e semplice per la diagnosi di mastocitosi in soggetti con anamnesi di reazione sistemica alle punture di imenotteri. (I11, I13, I15)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: La triptasi sierica basale è considerata il marcatore delle malattie mediate dai mastociti. Poiché la prevalenza della Mastocitosi Sistemica nei pazienti con allergia al veleno di imenotteri raggiunge il 5-8%, nei soggetti con anamnesi di reazione sistemica alla puntura è utile dosare la triptasi basale come test di screening per mastocitosi.

Descrizione (Attività core): Nei soggetti con anamnesi di reazione sistemica alle punture di imenottero effettuare sempre il dosaggio sierico della triptasi basale.

Raccomandazione M6 - *Nel follow-up e nel monitoraggio dei pazienti con mastocitosi il dosaggio della triptasi sierica è ampiamente usato come marcatore del burden mastocitario. (I20)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: La triptasi sierica basale è considerata il marcatore delle malattie mediate dai mastociti.

Descrizione (Attività core): Dosare i livelli di triptasi sierica basale come marcatore del burden mastocitario nel monitoraggio dei pazienti con mastocitosi.

Raccomandazione M7 - *Nei pazienti con mastocitosi, è molto importante utilizzare una citometria a flusso multiparametrica ad alta sensibilità per colorare le cellule del midollo osseo, utilizzando una combinazione di 5 anticorpi monoclonali (CD45, CD117, CD34, CD25 e CD2) con almeno da 1 a 3 milioni di cellule per rilevare mastociti atipici in quanto questi pazienti hanno un burden mastocitario molto basso. (I13, I15)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: I mastociti si caratterizzano per l'espressione di CD117 e CD45, mentre è assente l'espressione di CD34. I mastociti patologici rispetto ai mastociti normali si distinguono per la caratteristica espressione aberrante di CD25, oltre che di CD2, anche se espresso più debolmente. Dal momento che nei pazienti con mastocitosi la quota di mastociti patologici nel midollo può essere bassa, è necessario utilizzare per la loro identificazione una metodica altamente sensibile con la valutazione di un elevato numero di cellule.

Descrizione (Attività core): Nei pazienti con mastocitosi, utilizzare una citometria a flusso multiparametrica ad alta sensibilità, utilizzando una combinazione di 5 anticorpi monoclonali (CD45, CD117, CD34, CD25 e CD2).

Raccomandazione M8 - *Nei pazienti con allergia al veleno di imenotteri è importante confermare la diagnosi di sindrome clonale da attivazione mastocitaria (c-MCAS):*

- *Prima di decidere l'interruzione della immunoterapia perché, in pazienti con diagnosi di c-MCAS, l'immunoterapia deve essere portata avanti per tutta la vita*
- *Per dare loro un consiglio adeguato sull'uso di adrenalina*
- *Per indagare e gestire altre manifestazioni di c-MCAS, come l'osteoporosi. (I13, I14, I15, I17, I19, I20)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Nei pazienti con allergia al veleno di imenotteri è importante confermare la diagnosi di c-MCAS, in quanto questa rappresenta un fattore di rischio che potrebbe compromettere la protezione alla ripunture dopo sospensione della VIT. Ciò rende necessario prescrivere al paziente due device di adrenalina autoiniettabile anche durante la VIT. E' inoltre una sindrome a presentazione clinica eterogenea che necessita della gestione delle varie manifestazioni cliniche.

Descrizione (Attività core): Nei pazienti con allergia al veleno di imenotteri confermare la diagnosi di c-MCAS per i possibili risvolti decisionali sulla durata della VIT e sulla prescrizione di adrenalina auto iniettabile (due device), nonché per la valutazione di altre manifestazioni cliniche ad essa associate.

Raccomandazione M9 - *Va rilevato che la triptasi sierica non è specifica per la mastocitosi e può essere elevata sia in individui sani sia in altre condizioni, quali orticaria cronica, insufficienza renale, infezioni elmintiche croniche o altre malattie ematologiche mieloidi. Un approccio a step, che includa altri test, tra cui la ricerca della mutazione KIT D816V nell'algoritmo è raccomandato dal Network europeo competente sulla mastocitosi (ECNM). (I13, I15)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: La triptasi è prodotta in maniera pressoché esclusiva dai mastociti. Tuttavia, valori elevati di questa non sono esclusivi della mastocitosi; si ritrovano, infatti, in corso di numerose malattie ematologiche, soprattutto della linea mieloide, ma anche linfoidi, nell'insufficienza renale cronica in fase terminale, nell'oncocercosi in trattamento e nell'orticaria cronica. Di conseguenza, per la diagnosi di mastocitosi è necessario includere, oltre alla misurazione dei livelli di triptasi, altri test tra cui la rilevazione della mutazione KIT D816V, che rappresenta la mutazione somatica più frequentemente riscontrata nei pazienti affetti da mastocitosi.

Descrizione (Attività core): Per la diagnosi di mastocitosi oltre al dosaggio della triptasi includere altri test, tra cui la rilevazione della mutazione KIT D816V.

Raccomandazione M10 - In generale, i centri specializzati raccomandano di eseguire un esame midollare (BM) completo per escludere o per stabilire la diagnosi di mastocitosi sistemica, per valutare il burden mastocitario midollare, e per escludere o dimostrare la presenza di un'altra malattia ematologica (associata). **(I13, I15)**

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: La diagnosi di Mastocitosi Sistemica si basa sul riconoscimento di infiltrati compatti e multifocali di mastociti (almeno 15) nel midollo osseo o in altri organi extracutanei (criterio maggiore), pertanto è importante eseguire la biopsia osteomidollare. Tale indagine permette anche per la valutazione di un'eventuale altra malattia ematologica associata.

Descrizione (Attività core): Per escludere o per stabilire la diagnosi di mastocitosi sistemica (SM), per valutare il burden mastocitario midollare e per escludere o dimostrare la presenza di un'altra malattia ematologica associata deve essere eseguito un esame midollare completo.

Raccomandazione M11 - La diagnosi di SM è formulata sulla presenza del criterio maggiore (riscontro istologico di almeno 15 infiltrati multifocali densi di mastociti nella BM o in altri organi extracutanei) più 1 criterio minore, o almeno 3 su 4 criteri minori (morfologia anormale di MC extracutaneo; triptasi sierica >20 ng/mL; espressione di CD2 e/o CD25 sui mastociti nel BM; rilevazione di una mutazione al codone 816 del gene KIT negli organi extracutanei). Caratteristiche cliniche associate al burden MC (tipo B) o all'aggressività di malattia (tipo C) vengono applicati per sottoclassificare pazienti con SM (La MS viene sottoclassificata in forma indolente, smouldering o aggressiva sulla base della presenza o meno dei cosiddetti reperti B e C in accordo con la classificazione dell'OMS: si definisce indolente quando siano assenti i reperti C e presenti meno di due reperti B, smouldering quando sono presenti almeno due reperti B e assenti i reperti C e aggressiva quando è presente uno o più reperti C). **(I13, I15)**

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: La diagnosi di mastocitosi sistemica è posta sulla base dei criteri WHO, stabiliti nel 2000 da un gruppo internazionale di esperti. La sottoclassificazione in indolente, smoldering ed aggressiva è stabilita dalla presenza o meno dei criteri B e C.

Descrizione (Attività core): Formulare la diagnosi di mastocitosi sistemica in base alla presenza del criterio maggiore più un criterio minore, o almeno 3 criteri minori. Sottoclassificare la MS in indolente, smoldering o aggressiva sulla base della presenza o meno dei criteri B e C.

Raccomandazione M12 - La sindrome da attivazione mastocitaria (MCAS) può essere diagnosticata quando i pazienti hanno sintomi sistemici ricorrenti, di solito gravi, da attivazione dei mastociti. Il coinvolgimento mastocitario può essere documentato preferibilmente dimostrando un aumento transitorio della triptasi sierica o di altro determinato mediatore mastocitario durante (o poco dopo) un evento. Inoltre, i sintomi devono rispondere alla terapia anti-mediatori o a farmaci stabilizzanti i mastociti. Tutti questi criteri dovrebbero essere soddisfatti al fine di confermare la diagnosi di MCAS. **(I13, I14, I15)**

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Nei pazienti con sintomi gravi da rilascio di mediatori in cui sia presente a livello midollare almeno un criterio di clonalità (co-espressione di CD25/CD2 e/o la presenza di mutazione del gene KIT), ma non vi siano criteri sufficienti per una diagnosi di MS, è possibile porre la diagnosi di sindrome da attivazione mastocitaria monoclonale (MCAS).

Descrizione (Attività core): Per confermare la diagnosi di MCAS devono essere soddisfatti tutti i criteri stabiliti: sintomi sistemici ricorrenti responsivi alla terapia anti-mediatori o a farmaci stabilizzanti i mastociti, aumento transitorio della triptasi sierica o di altro mediatore mastocitario durante un evento.

Raccomandazione M13 - Nei bambini la diagnosi di mastocitosi cutanea (CM) è in gran parte clinica e un esame midollare (BM) non è giustificato o raccomandato tranne che per situazioni molto rare in cui il bambino non cresce e, in aggiunta, mostra livelli di triptasi sierica persistentemente alti e crescenti, emocromo anormale o epato- e/o splenomegalia. **(I13, I15)**

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: Nella mastocitosi pediatrica, il sintomo di gran lunga più comune è la presenza di lesioni cutanee maculo-papulari o di un mastocitoma, pertanto la diagnosi è sostanzialmente clinica. L'esame midollare va riservato a casi molto specifici (difetti di accrescimento, anomalie dell'emocromo, organo-megalia, triptasi elevata e in incremento).

Descrizione (Attività core): Nei bambini per la diagnosi di mastocitosi cutanea (CM) basarsi sulla clinica; un esame midollare (BM) non è giustificato o raccomandato tranne che per situazioni molto rare.

Raccomandazione M14 - *In tutti i pazienti adulti e bambini (con sospetta mastocitosi), è indicato eseguire un preciso e completo esame fisico. (I13, I15)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: I quadri clinici della mastocitosi possono essere eterogenei e comprendere lesioni cutanee tipiche, sintomi gastrointestinali non altrimenti spiegabili, cefalea, ipotensione, sintomi neuropsichiatrici, sintomi reumatici/ dolore osseo, fratture osteoporotiche, affaticamento, citopenia, ascite, perdita di peso ed anamnesi positiva per anafilassi da puntura di imenotteri. Pertanto un completo esame fisico è importante ed aiuta nella diagnosi.

Descrizione (Attività core): Nel sospetto di malattie dei mastociti eseguire un preciso e completo esame fisico in tutti i pazienti, adulti e bambini.

Raccomandazione M15 - *Una triptasi sierica basale elevata è tipica della mastocitosi sistemica, anche se un normale livello di triptasi sierica non esclude la presenza di mastocitosi. (I11, I13, I15)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: La triptasi sierica basale è considerata un marcatore delle malattie mediate dai mastociti ma un valore di triptasi elevato non è una condizione necessaria e sufficiente per la diagnosi di mastocitosi. Nella mastocitosi sistemica in genere i livelli di triptasi aumentano nel tempo fino a un quadro di malattia stabilizzata; da quel momento in poi i valori tendono a stabilizzarsi con modeste oscillazioni o addirittura a diminuire leggermente. Viceversa un normale livello di triptasi sierica non esclude la presenza di mastocitosi.

Descrizione (Attività core): Non escludere la diagnosi di mastocitosi sistemica sulla base del riscontro di livelli di triptasi sierica basale normali.

Raccomandazione M16 - *La presenza di episodi di grave anafilassi con ipotensione in assenza di orticaria/angioedema potrebbe rappresentare il fattore più rilevante per identificare i pazienti con anafilassi e disturbi clonali mastocitari, indipendentemente dal livello basale della triptasi. A questi pazienti, che sono estremamente rari, dovrebbe essere offerta una diagnosi corretta ed adeguata senza ritardi. (I13, I14, I15)*

INTERVENTO CHIAVE

Razionale: L'anafilassi grave con ipotensione in assenza di orticaria/ angioedema da puntura di imenotteri può essere una manifestazione clinica della mastocitosi; in questi pazienti bisogna ricercare la presenza di mastocitosi misconosciuta, indipendentemente dai livelli di triptasi sierica basale.

Descrizione (Attività core): Effettuare indagini diagnostiche per mastocitosi in soggetti con anamnesi di grave anafilassi con ipotensione ed assenza di orticaria/angioedema e non escludere la diagnosi di mastocitosi sistemica sulla base del riscontro di livelli di triptasi sierica basale normali.

Indicatori e standard

Indicatori di processo e di esito per la gestione del paziente affetto da allergia al veleno di imenotteri in base alla valutazione del gruppo di lavoro.

ID	Indicatore	Tipologia	Unità di misura	Valore di riferimento
1	% di pazienti con anafilassi grave che ricevono trattamento con adrenalina in fase acuta in PS.	Processo	Percentuale	90%
2	% di pazienti dimessi dal P.S. con indicazione alla valutazione allergologica.	Processo	Percentuale	90%
3	% di pazienti a cui viene prescritto un secondo autoiniettore di adrenalina (pazienti con malattie dei mastociti e / o con livelli basali di triptasi sierica aumentati, precedente necessità di più di una dose di adrenalina prima di raggiungere l'ospedale, precedente anafilassi quasi fatale, mancanza di rapido accesso all'assistenza medica).	Processo	Percentuale	90%
4	% di pazienti con positività multiple in cui è stata effettuata la CRD completa.	Processo	Percentuale	95%
5	% di pazienti con grave reazione anafilattica con episodio sincopale senza orticaria e/o angioedema e un punteggio REMA ≥ 2 avviati ad indagini diagnostiche per mastocitosi.	Processo	Percentuale	80%
6	% di pazienti con reazione sistemica al veleno di imenotteri, con pregresso infarto del miocardio o grave aritmia ventricolare sottoposti a VIT.	Processo	Percentuale	90%



APPENDICE

ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI REPERITE DALLA LETTERATURA PER OGNI SPECIFICA FASE DI GESTIONE DEL PAZIENTE E RELATIVO COLLEGAMENTO CON IL PDTA

Raccomandazioni Gruppo 1. Interazione Medico Emergenza/Specialista (ES)

ID	Fonte (Referenza)	Livello di Evidenza/ Grado della raccomandazione	Forza della raccomandazione	Raccomandazione (VERSIONE ORIGINALE)	Raccomandazione (TRADUZIONE IN ITALIANO)	Link al Diagramma di flusso
ES1	NICE (Anaphylaxis: assessment and referral after emergency treatment, 2011)	NA	NA	Document the acute clinical features of the suspected anaphylactic reaction (rapidly developing, life-threatening problems involving the airway [pharyngeal or laryngeal edema] and/or breathing [bronchospasm with tachypnea] and/or circulation [hypotension and/or tachycardia] and, in most cases, associated skin and mucosal changes).	Documentare le manifestazioni cliniche in acuto di sospetta reazione anafilattica (evoluzione rapida, condizioni potenzialmente mortali con coinvolgimento delle vie aeree [edema faringeo o laringeo] e/o respirazione [broncospasmo con tachipnea] e/o circolazione [ipotensione e/o tachicardia] e, in alcuni casi, alterazioni della cute e delle mucose).	I1
ES2	AAAAI 2014 (Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: a practice parameter)	C ²	Raccomandazione forte ²	Base the diagnosis of anaphylaxis on the history and physical examination, using scenarios described by the National Institutes of Allergy and Infectious Disease (NIAID) Panel but recognizing that there is a broad spectrum of anaphylaxis presentations that require clinical judgment. Do not rely on signs of shock for the diagnosis of anaphylaxis.	Basare la diagnosi di anafilassi sulla anamnesi e sull'esame fisico, usando gli scenari descritti dal Panel del National Institutes of Allergy and Infectious Disease (NIAID), ma essere anche consapevoli che l'anafilassi comprende un ampio spettro di presentazioni. Non basarsi sui segni di shock per la diagnosi di anafilassi.	I10, I11

ID	Fonte (Referenza)	Livello di Evidenza/ Grado della raccomandazione	Forza della raccomandazione	Raccomandazione (VERSIONE ORIGINALE)	Raccomandazione (TRADUZIONE IN ITALIANO)	Link al Diagramma di flusso
ES3	Self-medication of anaphylactic reactions due to Hymenoptera stings—an EAACI Task Force Consensus Statement (2016)	NA	NA	For diagnosis of doubtful reactions, collect blood (ideally within 1–2 h but no later than 4 h from the onset of symptoms) for serum tryptase testing (3 ml clotted sample, serum separated and frozen).	Per la diagnosi, nel caso di reazioni dubbie, prelevare il sangue (idealmente entro 1-2 ore ma non oltre le 4 ore dall'esordio dei sintomi) per il dosaggio della triptasi sierica (campione da 3 ml coagulato, siero separato e congelato).	I3
ES4	Self-medication of anaphylactic reactions due to Hymenoptera stings—an EAACI Task Force Consensus Statement (2016)	NA	NA	Record the daily medication and any additional self-medication taken on the day of the sting, in particular ACE inhibitor or beta-blocker.	Registrare la terapia farmacologica giornaliera e ogni altra automedicazione assunta il giorno della puntura, in particolare ACE-inibitori o beta-bloccanti.	I2
ES5	Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice (2019)	NA	D	Glucagon sometimes needed in patients taking a beta-adrenergic blocker who have hypotension and bradycardia and who do not optimally respond to adrenaline. Glucagon can be administered in adult patients intravenously at a dose of 1 mg as an initial IV bolus, repeatable every 5 minutes, increasing the dosage to 3-5 mg if necessary. The administration for continuous infusion in syringe pump should be carried out at the dose of 1-5 mg/hour.	Il glucagone può essere necessario in pazienti in terapia con beta-bloccanti che manifestano ipotensione e bradicardia e che non rispondono in maniera ottimale all'adrenalina. Il glucagone può essere somministrato nei soggetti adulti per via endovenosa al dosaggio di 1 mg come bolo EV iniziale, ripetibile ogni 5 minuti, aumentando il dosaggio a 3-5 mg se necessario. La somministrazione per infusione continua in pompa siringa va effettuata al dosaggio di 1-5 mg/ora.	I2

ID	Fonte (Referenza)	Livello di Evidenza/ Grado della raccomandazione	Forza della raccomandazione	Raccomandazione (VERSIONE ORIGINALE)	Raccomandazione (TRADUZIONE IN ITALIANO)	Link al Diagramma di flusso
ES6	Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice (2019)		D	The patient, after receiving the appropriate therapies and obtained the resolution of clinical picture, should be kept under observation and monitored for at least 6-8 hours up to 24 hours depending on severity and characteristics of the reaction at onset, comorbidity and risk factors.	Il paziente, dopo aver ricevuto le adeguate terapie ed ottenuto la risoluzione del quadro clinico, deve essere tenuto in osservazione e monitorato per almeno 6-8 ore fino a 24 ore, in relazione alla gravità e alle caratteristiche della reazione all'esordio, alle comorbidità e ai fattori di rischio.	14, 15, 16, 17, 18
ES7	Self-medication of anaphylactic reactions due to Hymenoptera stings—an EAACI Task Force Consensus Statement (2016)	D ²	NA	After emergency treatment for suspected ISA, prescribe the patient (or, as appropriate, their parent and/or caregivers) an AAI that is appropriate for age and body mass. Patients must receive a referral to a specialist allergy service.	Dopo il trattamento di emergenza per sospetta anafilassi da puntura di insetto, prescrivere al paziente (o, se necessario, al genitore e/o a chi se ne prende cura) un autoiniettore di adrenalina appropriato per età e massa corporea. I pazienti devono essere inviati ad un servizio di allergologia specializzato.	19, 117

ID	Fonte (Referenza)	Livello di Evidenza/ Grado della raccomandazione	Forza della raccomandazione	Raccomandazione (VERSIONE ORIGINALE)	Raccomandazione (TRADUZIONE IN ITALIANO)	Link al Diagramma di flusso
ES8	NICE (Anaphylaxis: assessment and referral after emergency treatment, 2011)	NA	NA	Before discharge a healthcare professional with the appropriate skills and competencies should offer people (or, as appropriate, their parent and/or carer) the following: • information about anaphylaxis, including the signs and symptoms of an anaphylactic reaction • information about the risk of a biphasic reaction • information on what to do if an anaphylactic reaction occurs (use the adrenaline injector and call emergency services) • a demonstration of the correct use of the adrenaline injector and when to use it • advice about how to avoid the suspected trigger (if known) • information about the need for referral to a specialist allergy service and the referral process • information about patient support groups.	Prima della dimissione un sanitario con appropriate competenze ed abilità deve offrire al paziente (o, se appropriato, ai familiari o chi se ne prende cura) le seguenti informazioni: •informazioni riguardanti l'anafilassi, inclusi segni e sintomi della reazione anafilattica; • informazioni riguardanti il rischio di reazione bifasica; •informazioni su come comportarsi in caso di reazione anafilattica (utilizzo dell'autoiniettore di adrenalina e chiamata ai servizi di emergenza); • dimostrazione del corretto utilizzo dell'autoiniettore di adrenalina ed informazioni su quando usarlo;• consigli su come evitare gli agenti causali sospetti (se conosciuti); •informazioni riguardanti la necessità di essere indirizzato ad un servizio di allergologia •informazioni riguardanti gruppi di supporto al paziente.	19, 116, 117

ID	Fonte (Referenza)	Livello di Evidenza/ Grado della raccomandazione	Forza della raccomandazione	Raccomandazione (VERSIONE ORIGINALE)	Raccomandazione (TRADUZIONE IN ITALIANO)	Link al Diagramma di flusso
ES9	NICE (Anaphylaxis: assessment and referral after emergency treatment, 2011)	NA	NA	After emergency treatment for suspected anaphylaxis, offer people a referral to a specialist allergy service (age-appropriate where possible) consisting of healthcare professionals with the skills and competencies necessary to accurately investigate, diagnose, monitor and provide ongoing management of, and patient education about, suspected anaphylaxis.	In seguito al trattamento d'emergenza per sospetta anafilassi, indirizzare il paziente ad una struttura specialistica di allergologia (ove possibile appropriata all'età del paziente), che comprenda professionisti sanitari con competenze necessarie ad un'accurata diagnosi, monitoraggio e che provveda al management ed all'educazione del paziente con sospetta anafilassi	I9
ES10	Stinging insect hypersensitivity A practice parameter update 2016	NA	NA	Referral to an allergist-immunologist is recommended for patients who might be candidates for VIT	Il riferimento a un allergologo-immunologo è raccomandato per i pazienti che potrebbero essere candidati alla VIT.	I9, I18

Raccomandazioni Gruppo 2. Diagnosi di allergia al veleno di imenotteri (D)

ID	Fonte (Referenza)	Livello di Evidenza/ Grado della raccomandazione	Forza della raccomandazione	Raccomandazione (VERSIONE ORIGINALE)	Raccomandazione (TRADUZIONE IN ITALIANO)	Link al Diagramma di flusso
D1	Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice (2019)	NA	NA	History includes the description of the symptoms and of the course of the reaction (possibly documented by a medical report), the number of stings, the characteristics of the culprit insect (where possible) and the identification of specific risk factors for the severity of reaction.	L'anamnesi comprende la descrizione dei sintomi e del decorso della reazione (possibilmente documentato da certificazione medica), il numero di punture, le caratteristiche dell'insetto pungitore (laddove possibile) e l'individuazione di specifici fattori di rischio per gravità della reazione.	I1, I10
D2	Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice (2019)	NA	NA	Since it is possible to document a sensitization to the venoms in 10-30% of subjects with negative history, only patients with a history of previous systemic reaction should be investigated.	Dal momento che è possibile individuare una sensibilizzazione a veleni nel 10-30% di soggetti con anamnesi negativa per reazione, dovrebbero essere indagati solo i pazienti con anamnesi di pregressa reazione sistemica.	I10, I11
D3	Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice (2019)	NA	NA	In patients with a history of LLR, skin tests (as well as specific IgE determination) may be considered as optional, at the discretion of the clinician in specific cases, like in patients at a greater risk of re-sting with recurrent and bothersome LLRs (e.g. beekeepers, farmers) who could benefit from immunotherapy	Nei soggetti con anamnesi di reazioni locali estese (RLE) i test cutanei sono facoltativi, a discrezione del clinico e in casi specifici, come in pazienti con maggior rischio di ripuntura e con RLE ricorrenti (es. apicoltori e agricoltori) che potrebbero trarre beneficio dall'immunoterapia.	I11, I18
D4	Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice (2019)	NA	NA	Sting challenge with a live insect should not be used for diagnostic purposes, due to the risk of systemic, potentially severe reactions and low negative predictive value.	Il challenge con l'insetto vivo non deve essere utilizzato a scopo diagnostico, sia per il rischio di reazioni sistemiche anche gravi sia per il suo basso valore predittivo negativo.	I11

ID	Fonte (Referenza)	Livello di Evidenza/ Grado della raccomandazione	Forza della raccomandazione	Raccomandazione (VERSIONE ORIGINALE)	Raccomandazione (TRADUZIONE IN ITALIANO)	Link al Diagramma di flusso
D5	Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice (2019)	NA	NA	Allergy to bumble bees, due to its low aggressiveness, concerns a limited number of subjects, in particular professionally exposed individuals [8], and it should therefore be investigated on the basis of a specific anamnestic suspicion, provided that a suitable extract is commercially available for diagnosis.	L'allergia al bombo, a causa della sua bassa aggressività, interessa un limitato numero di soggetti, in particolare quelli esposti professionalmente. Dovrebbe essere indagata quando vi sia un sospetto anamnestico considerando che è a disposizione un valido estratto commerciale per la diagnosi (e la terapia).	I10, I11
D6	Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice (2019)	NA	NA	In Europe standardized venoms of Apis mellifera, Vespula spp., Polistes spp., Vespa crabro are currently, available. The venoms of Vespula and Polistes consist of a mix of clinically relevant species. Because of low cross-reactivity between European and American Polistes venoms, extracts of Polistes dominula are now available for both diagnosis and VIT.	In Europa sono comunemente disponibili veleni standardizzati di Apis mellifera, Vespula spp., Polistes spp. e Vespa crabro. I veleni di Vespula e Polistes sono costituiti da una miscela delle specie clinicamente rilevanti. A causa della bassa cross-reattività tra i veleni di Polistini europei e americani, sono ora disponibili estratti di Polistes dominula sia per la diagnosi sia per l'immunoterapia	I11, I19
D7	Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice (2019)	NA	NA	The prick test is carried out at the 100 µg/mL concentration.	Il prick test si esegue alla concentrazione di 100 µg/mL.	I11
D8	Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice (2019)	NA	NA	Intradermal tests should be performed even in case of positive prick test to identify correctly the cutaneous end-point which will be useful in VIT follow-up.	I test intradermici dovrebbero essere eseguiti anche in caso di positività del prick test per individuare correttamente l'end-point cutaneo, utile nel follow-up della VIT.	I11

ID	Fonte (Referenza)	Livello di Evidenza/ Grado della raccomandazione	Forza della raccomandazione	Raccomandazione (VERSIONE ORIGINALE)	Raccomandazione (TRADUZIONE IN ITALIANO)	Link al Diagramma di flusso
D9	Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice (2019)	NA	NA	Intradermal tests should be carried out by the administration of 0.02 mL of the allergenic extract into the dermis, causing the development of a wheal approximately of 3 mm in diameter. The reading should be performed after 15-20 minutes; the positivity is documented by an increase of at least 3 mm of the average diameter of the initial wheal, with associated erythema. To allow comparison of results, a morphological score should be used, which consists in drawing, on transparent cellophane, the area injected and the area of the reaction after 15-20 minutes of time.	Il test intradermico dovrebbe essere eseguito mediante la somministrazione di 0,02 mL dell'estratto allergenico nel derma, provocando la comparsa di un pomfo di circa 3 mm di diametro. La lettura dovrebbe essere eseguita dopo 15-20 minuti; la positività è documentata da un aumento di almeno 3 mm del diametro medio del pomfo iniziale, con associato eritema. Per permettere una comparazione dei risultati, si dovrebbe utilizzare uno score morfologico, che consiste nel disegnare, su cellophane trasparente, l'area iniettata e l'area della reazione dopo 15-20 minuti di tempo.	I11
D10	Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice (2019)	NA	NA	The panel of Italian experts, considering that available data are insufficient, recommends a preliminary step where the same concentration of more venoms is simultaneously used for skin testing. Only after reading the reactions to this first set, a higher concentration should be used. This caution is to be maintained specially in patients with severe anaphylactic reaction or suffering from mast cells disorders.	Il panel di esperti, in mancanza di dati sufficienti, consiglia l'esecuzione simultanea della stessa concentrazione di più veleni e, solo dopo la lettura di questa, di passare alla successiva concentrazione, soprattutto nei pazienti con grave reazione anafilattica o affetti da malattie dei mastociti.	I11
D11	AAAAI 2015 (Anaphylaxis practice parameter update 2015)	B ¹	Raccomandazione ¹	Do not rely on the degree of sensitivity on skin or in vitro testing because it does not reliably predict the severity of a sting reaction.	Non basarsi sul grado di sensibilità dei test cutanei o in vitro dal momento che non sono in grado di predire la severità della reazione alla puntura.	I11

ID	Fonte (Referenza)	Livello di Evidenza/ Grado della raccomandazione	Forza della raccomandazione	Raccomandazione (VERSIONE ORIGINALE)	Raccomandazione (TRADUZIONE IN ITALIANO)	Link al Diagramma di flusso
D12	Stinging insect hypersensitivity A practice parameter update 2016	C ¹	Raccomandazione forte ¹	If initial test results are negative in a patient with a clear history of systemic sting reaction, further testing (in vitro testing, repeat skin testing, or both) should be performed, as well as basal serum tryptase measurement.	Se i risultati del test iniziale sono negativi in un paziente con una chiara storia di reazione sistemica alla puntura, devono essere eseguiti ulteriori test (test in vitro, ripetizione del test cutaneo, o entrambi) così come la misurazione della triptasi sierica basale.	I11, I13
D13	Hymenoptera Allergy and Mast Cell Activation Syndromes (2016)	NA	NA	If the allergic reaction in mastocytosis patients occurred many years before, the negativity of test could depend from this physiologic decrease and it could be useful to repeat further tests in order to detect a possible sensitization.	Se la reazione allergica in pazienti affetti da mastocitosi si è verificata molti anni prima, la negatività dei test potrebbe dipendere dalla riduzione fisiologica delle IgE specifiche e potrebbe essere utile eseguire ulteriori test per rilevare una possibile sensibilizzazione.	I11, I13
D14	Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice (2019)	NA	NA	IgE to CCD can explain multiple in vitro positive results; serum determination for CCD (bromelain or MUXF3) allows greater diagnostic accuracy.	La presenza di IgE specifiche verso i determinanti carboidrati cross-reattivi (CCD) è responsabile di positività multiple ai test in vitro; la possibilità di ricercare le IgE sieriche specifiche verso CCD (bromelina o MUXF3) contribuisce ad una maggiore precisione diagnostica.	I11
D15	Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice(2019)	NA	NA	Api m 1, the most relevant allergen of bee venom, is not sensitizing in up to 43% of cases. The combination of 2 allergens (Api m 1 and 10) allows diagnosis in 86.8% of cases; the combination of 6 allergens (Api m 1- 5, Api m 10) has a sensitivity of 94.4%.	Sebbene Api m1 rappresenti l'allergene più importante, fino al 43% dei pazienti non è sensibilizzato verso tale allergene. La combinazione di 2 allergeni (Api m 1 e Api m 10) consente la diagnosi nell'86,8% dei casi; la combinazione di 6 allergeni (Api m 1-5, Api m 10) raggiunge una sensibilità del 94,4%.	I11

ID	Fonte (Referenza)	Livello di Evidenza/ Grado della raccomandazione	Forza della raccomandazione	Raccomandazione (VERSIONE ORIGINALE)	Raccomandazione (TRADUZIONE IN ITALIANO)	Link al Diagramma di flusso
D16	Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice (2019)	NA	NA	Patients with Vesputa spp. venom allergy are sensitized mainly to Ves v 1 and Ves v 5. The combined search of specific IgE toward these two recombinant allergens allows the identification of 92-94% of patients allergic to Vesputa.	Nell'allergia al veleno di Vesputa spp., i pazienti sono sensibilizzati prevalentemente a Ves v 1 e Ves v 5. La ricerca combinata di IgE specifiche verso questi due allergeni ricombinanti permette l'individuazione del 92-94% dei pazienti allergici al veleno di Vesputa.	I11
D17	Hymenoptera Anaphylaxis as a Clonal Mast Cell Disorder (2018)	NA	NA	More recently, some authors used Ves v 1 and Ves v 5 (Immulate system) to diagnose 27 patients with yellow jacket venom allergy and 53 patients with yellow jacket venom allergy and mastocytosis and/or elevated baseline serum tryptase. This study confirmed that the analyses of sIgE reactivity on a component-resolved level revealed no obvious differences in the reactivity profiles of Hymenoptera venom-allergic patients of 2 groups; in contrast, it showed that a diagnostic sensitivity of 100% was reached in the mastocytosis group using the recombinant allergens at the cutoff of 0.10 kUA/L, instead of the cutoff of 0.35 kUA/L.	Un recente studio, confrontando pazienti allergici al veleno di Vesputa spp con o senza mastocitosi e/o elevati livelli di triptasi sierica, ha evidenziato nel gruppo con mastocitosi una sensibilità diagnostica di Ves v 1 e Ves v 5 del 100% utilizzando un cut-off di 0,10kUA/L rispetto ad un cut-off di 0.35 kUA/L.	I11, I13, I15

ID	Fonte (Referenza)	Livello di Evidenza/ Grado della raccomandazione	Forza della raccomandazione	Raccomandazione (VERSIONE ORIGINALE)	Raccomandazione (TRADUZIONE IN ITALIANO)	Link al Diagramma di flusso
D18	Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice (2019)	NA	NA	Another method to distinguish the double sensitization from cross-reactivity is CAP inhibition, although it may be relatively expensive and difficult to interpret. Its use, where available, appears to be very useful in case of double Vespula-Polistes cosensitization, when CRD does not suffice to discriminate the different possibilities.	Altro metodo per distinguere la doppia sensibilizzazione della cross-reattività è la CAP-inibizione, test tuttavia costoso e di difficile interpretazione. Il suo utilizzo, dove disponibile, appare molto utile in caso di doppia positività Vespula-Polistes, quando la CRD non è dirimente.	I11
D19	Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice (2019)	NA	NA	The Basophil Activation Test (BAT) is the most widely used in Europe for diagnostic purposes, in selected situations. If performed in highly specialized laboratories, it can identify approximately two thirds of patients with positive history and negative skin and serological tests.	Il test di attivazione dei basofili (BAT), purché eseguito in laboratori con elevata competenza, è in grado di identificare circa 2/3 dei pazienti con anamnesi di reazioni sistemiche e test cutanei e sierologici negativi.	I11
D20	Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice (2019)	NA	NA	BAT is also recommended in patients with double positive results and inconclusive results of in vivo or in vitro tests with recombinant allergens.	Il Test di Attivazione dei Basofili (BAT) viene suggerito in pazienti con doppie positività e test in vivo o in vitro con allergeni ricombinanti non conclusivi.	I11
D21	Hymenoptera Anaphylaxis as a Clonal Mast Cell Disorder (2018)	NA	NA	In patients with HVA, the BAT was proposed as a third-level test for selected cases, and it can be useful in polysensitization patients.	Nei pazienti con allergia al veleno di imenotteri, il BAT è stato proposto come test di terzo livello per casi selezionati e può essere utile in pazienti con polisensibilizzazione.	I11

ID	Fonte (Referenza)	Livello di Evidenza/ Grado della raccomandazione	Forza della raccomandazione	Raccomandazione (VERSIONE ORIGINALE)	Raccomandazione (TRADUZIONE IN ITALIANO)	Link al Diagramma di flusso
D22	Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice (2019)	NA	NA	The role of BAT as a diagnostic tool in patients with mastcell disorders and negative venom-specific IgE and skin test results is still controversial.	Il ruolo del BAT come strumento diagnostico in pazienti affetti da malattie dei mastociti e test allergologici negativi è tuttora controverso.	I11, I13
D23	Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice (2019)	NA	NA	It should be pointed out that patients should be investigated for mastocytosis even in the absence of cutaneous manifestations compatible with mast cell pathology and increased tryptase levels, in case a severe anaphylactic reaction with syncopal episode without urticaria and/or angioedema and a REMA score ≥ 2 .	I pazienti dovrebbero essere studiati per mastocitosi anche in assenza di manifestazioni cutanee compatibili con la patologia mastocitaria e di livelli aumentati di triptasi, in presenza di grave reazione anafilattica con episodio sincopale senza orticaria e/o angioedema e un punteggio REMA ≥ 2 .	I11, I13, I15
D24	Stinging insect hypersensitivity A practice parameter update 2016	B ¹	Raccomandazione ¹	Counsel patients with elevated basal serum tryptase about the clinical significance of potential underlying mast cell disorders.	Informare i pazienti con elevata triptasi basale sul significato clinico dei potenziali disordini mastocitari sottostanti.	I11, I13, I15
D25	Stinging insect hypersensitivity A practice parameter update 2016	B ¹	Raccomandazione ¹	Consider measuring basal serum tryptase in all patients who are candidates for VIT.	Prendere in considerazione la misurazione della triptasi sierica basale in tutti i pazienti che sono candidati alla VIT.	I11, I18
D26	Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (2014)	III/C ²	NA	An anaphylaxis management plan should be used from the time of diagnosis to prevent future reactions, and aid recognition and treatment of any further reactions.	Dovrebbe essere utilizzato un piano di gestione dell'anafilassi dal momento della diagnosi, per prevenire future reazioni e aiutare a riconoscere e trattare eventuali ulteriori reazioni.	I16, I17

ID	Fonte (Referenza)	Livello di Evidenza/ Grado della raccomandazione	Forza della raccomandazione	Raccomandazione (VERSIONE ORIGINALE)	Raccomandazione (TRADUZIONE IN ITALIANO)	Link al Diagramma di flusso
D27	AAAAI 2015 (Anaphylaxis practice parameter update 2015)	D ¹	Raccomandazione ²	Individualize avoidance measures taking into consideration factors such as the patient's age, activity, occupation, hobbies, residential conditions, access to medical care, and level of personal anxiety.	Personalizzare i comportamenti da evitare, prendendo in considerazione fattori come età del paziente, professione, attività, hobby, residenza, accesso ai servizi sanitari e livello personale di ansia.	I16

Raccomandazioni Gruppo 3. Terapia farmacologica e prescrizione di Adrenalina (TF)

ID	Fonte (Referenza)	Livello di Evidenza/ Grado della raccomandazione	Forza della raccomandazione	Raccomandazione (VERSIONE ORIGINALE)	Raccomandazione (TRADUZIONE IN ITALIANO)	Link al Diagramma di flusso
TF1	Self-medication of anaphylactic reactions due to Hymenoptera stings—an EAACI Task Force Consensus Statement (2016)	IV/C ²	NA	Adrenaline is potentially lifesaving and must therefore promptly be administered as the first-line treatment for the emergency management of anaphylaxis.	L'adrenalina è potenzialmente un salvavita e deve quindi essere immediatamente somministrata come trattamento di prima linea per la gestione dell'emergenza da anafilassi.	I2, I17
TF2	Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice (2019)	NA	C	Adrenaline slows the progression of symptoms and can prevent the development of fatal or biphasic reactions.	L'adrenalina rallenta la progressione dei sintomi e può prevenire lo sviluppo di reazioni fatali o bifasiche.	I2, I17
TF3	World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: Summary 2011	NA	NA	Epinephrine should be injected by the intramuscular route in the mid-antrolateral thigh as soon as anaphylaxis is diagnosed or strongly suspected, in a dose of 0.01 mg/kg of a 1:1,000 (1 mg/mL) solution, to a maximum of 0.5 mg in adults (0.3 mg in children). Depending on the severity of the episode and the response to the initial injection, the dose can be repeated every 5-15 minutes, as needed.	L'adrenalina dovrebbe essere iniettata per via i.m. e preferenzialmente nel medio-antrolaterale della coscia non appena l'anafilassi viene diagnosticata o fortemente sospettata, alla dose di 0,01 mg/kg di soluzione 1:1000 (1 mg/mL), fino ad un massimo di 0,5 mg negli adulti (0,3 mg nei bambini). In base alla severità dell'episodio ed alla risposta alla somministrazione, può essere ripetuta ogni 5-15 minuti se necessario.	I2, I17

ID	Fonte (Referenza)	Livello di Evidenza/ Grado della raccomandazione	Forza della raccomandazione	Raccomandazione (VERSIONE ORIGINALE)	Raccomandazione (TRADUZIONE IN ITALIANO)	Link al Diagramma di flusso
TF4	Self-medication of anaphylactic reactions due to Hymenoptera stings—an EAACI Task Force Consensus Statement (2016)	D ²	NA	Aspiration of adrenaline from a vial is time-consuming and the delay may prevent the beneficial effects of the drug; therefore, AAI is recommended.	L'aspirazione di adrenalina dalla fiala richiede tempo e il ritardo potrebbe impedire l'effetto del farmaco, pertanto sono raccomandati i dispositivi di adrenalina auto-iniettabili (AAI).	I17
TF5	Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice (2019)	NA	NA	In obese or overweight patients, the reduced length of the needle does not always ensure the intramuscular administration, therefore the patient should be advised to press well the autoinjector on fatty thigh, to compress it and allow the penetration of the needle into the muscle.	In pazienti obesi o in sovrappeso, la ridotta lunghezza dell'ago non sempre garantisce la somministrazione intramuscolare di adrenalina, pertanto si deve raccomandare al paziente di attuare una buona pressione dell'auto-iniettore sul pannicolo adiposo della coscia, e permettere la penetrazione dell'ago nel muscolo.	I16, I17
TF6	Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice (2019)	NA	NA	If a correct dosage is administered, it can be used, without absolute contraindications, in pediatric and geriatric populations and in cardiopathic patients, except for some cardiac pathologies such as for example long QT syndrome (in this case, the administration should be performed with extreme caution, in case of real need and in the presence of the cardiologist).	L'adrenalina non ha controindicazioni assolute per l'utilizzo in età pediatrica o geriatrica e nei pazienti cardiopatici, se somministrata nei dosaggi corretti, ad eccezione di alcune patologie cardiache quali ad esempio la sindrome del QT lungo, dove la somministrazione deve essere effettuata con estrema cautela, in caso di effettiva necessità e con la presenza di personale specialistico cardiologico.	I2, I17

ID	Fonte (Referenza)	Livello di Evidenza/ Grado della raccomandazione	Forza della raccomandazione	Raccomandazione (VERSIONE ORIGINALE)	Raccomandazione (TRADUZIONE IN ITALIANO)	Link al Diagramma di flusso
TF7	Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice (2019)	NA	D	Adrenaline remains the drug of choice for the treatment of anaphylaxis also for pregnant women.	L'adrenalina rimane il farmaco di scelta per il trattamento dell'anafilassi anche per le donne in gravidanza.	I2, I17
TF8	AAAAI 2015 (Anaphylaxis practice parameter update 2015)	C ¹	Raccomandazione forte ¹	Supply any patient who has experienced an episode of anaphylaxis for which the allergen cannot be easily and completely avoided with an AIE and instructions as to when and how to administer this injector and emphasize that they should carry 2 AIEs with them at all times.	Fornire adrenalina auto-iniettabile a qualsiasi paziente che ha sperimentato un episodio di anafilassi per il quale l'allergene non può essere facilmente e completamente evitato, istruirlo riguardo a quando e come somministrarla, ed enfatizzare di portare sempre con sé 2 autoiniettori.	I16, I17
TF9	Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice (2019)	V	D	Adrenaline autoinjector should be prescribed to the following categories of patients: children and adults undergoing VIT, but with risk factors for incomplete clinical protection (very severe onset reaction, adverse reactions during immunotherapy, lack of sting protection during VIT, bee venom allergy).	L'autoiniettore di adrenalina dovrebbe essere prescritto a bambini e adulti sottoposti all'immunoterapia specifica, ma con fattori di rischio per incompleta protezione clinica (reazione di esordio molto grave, reazioni avverse durante l'immunoterapia, mancata protezione dalla puntura durante la VIT, allergia al veleno di ape).	I17, I19
TF10	Self-medication of anaphylactic reactions due to Hymenoptera stings—an EAACI Task Force Consensus Statement (2016)	NA	NA	AAI prescription It is also indicated in healthy subjects with a documented anaphylactic sting reaction and negative testing for Venom Specific IgE until second allergy work-up within 6 weeks to 3 months later is not performed.	La prescrizione di AAI è indicata in soggetti sani con una documentata reazione anafilattica da puntura e IgE specifiche per veleno negative fino a quando non viene eseguito il secondo work-up allergologico da 6 settimane a 3 mesi dopo la prima valutazione.	I9, I11, I12, I13, I17

ID	Fonte (Referenza)	Livello di Evidenza/ Grado della raccomandazione	Forza della raccomandazione	Raccomandazione (VERSIONE ORIGINALE)	Raccomandazione (TRADUZIONE IN ITALIANO)	Link al Diagramma di flusso
TF11	Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (2014)	IV/C ²	NA	Underlying mast cell disorders or elevated baseline serum tryptase concentrations together with any previous systemic allergic reactions to insect stings, even in VIT-treated patients are an absolute indications for prescription at least one adrenaline auto-injector.	Malattie dei mastociti o concentrazioni elevate di triptasi sierica basale insieme a qualsiasi precedente reazione allergica sistemica alle punture di insetti, anche nei pazienti trattati con VIT, sono indicazioni assolute per prescrivere almeno un autoiniettore di adrenalina.	I14, I17
TF12	Self-medication of anaphylactic reactions due to Hymenoptera stings—an EAACI Task Force Consensus Statement (2016)	NA	NA	The prescription of a second AAI is indicated in patients with mast cell diseases and/or raised BST, previous requirement for more than one dose of adrenaline prior to reaching hospital, previous near-fatal anaphylaxis, lack of rapid access to medical assistance to manage an episode of anaphylaxis due to geographical or language barriers.	La prescrizione di un secondo device di AAI è indicata in pazienti con malattie dei mastociti e/o con livelli basali sierici di triptasi aumentati, precedente necessità di più di una dose di adrenalina prima di raggiungere l'ospedale, precedente anafilassi quasi fatale, mancanza di rapido accesso all'assistenza medica per gestire un episodio di anafilassi a causa di barriere geografiche o linguistiche.	I14, I17
TF13	Self-medication of anaphylactic reactions due to Hymenoptera stings—an EAACI Task Force Consensus Statement (2016)	NA	NA	The prescription of an AAI is indicated in patients with underlying mast cell disorders and anaphylactic sting reactions and negative testing for venom-specific IgE.	La prescrizione di AAI è indicata in pazienti con disordini mastocitari, con reazione anafilattica e test per IgE specifiche negativi.	I14, I16, I17

ID	Fonte (Referenza)	Livello di Evidenza/ Grado della raccomandazione	Forza della raccomandazione	Raccomandazione (VERSIONE ORIGINALE)	Raccomandazione (TRADUZIONE IN ITALIANO)	Link al Diagramma di flusso
TF14	Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice (2019)	NA	NA	Patients affected by SM with a history of anaphylaxis should always carry two adrenaline autoinjectors, a recommendation also valid for patients receiving VIT.	I pazienti affetti da mastocitosi sistemica con anamnesi di anafilassi dovrebbero sempre portare con sé due autoiniettori di adrenalina, tale raccomandazione vale anche per i pazienti in trattamento con immunoterapia specifica per veleno di imenotteri.	I14, I17
TF15	Hymenoptera Anaphylaxis as a Clonal Mast Cell Disorder (2018)	NA	NA	These patients should carry a self-administration emergency kit that includes oral antihistamines and corticosteroids as well as self-injectable epinephrine.	I pazienti con mastocitosi devono portare con sé un kit di emergenza per l'autosomministrazione di farmaci, che includa antistaminici orali e corticosteroidi nonché adrenalina autoiniettabile.	I14, I17
TF16	Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice (2019)	IV/C ²	NA	Adrenaline autoinjector should be prescribed to the following categories of patients: children and adults with systemic reactions more severe than systemic skin reaction or with a high risk of re-exposure to sting (e.g. beekeepers), before VIT.	L'autoiniettore di adrenalina dovrebbe essere prescritto a bambini e adulti con reazioni sistemiche più gravi della reazione sistemica cutanea o con elevato rischio di riesposizione alla puntura di imenottero (es. apicoltori), prima della VIT.	I17
TF17	Self-medication of anaphylactic reactions due to Hymenoptera stings—an EAACI Task Force Consensus Statement (2016)	V/D2	NA	AAI prescription should be considered in patients with previous mild (cutaneous) sting reaction and remote from medical help.	La prescrizione di AAI dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con precedente lieve reazione (cutanea) alla puntura e lontananza da un Pronto Soccorso.	I17

ID	Fonte (Referenza)	Livello di Evidenza/ Grado della raccomandazione	Forza della raccomandazione	Raccomandazione (VERSIONE ORIGINALE)	Raccomandazione (TRADUZIONE IN ITALIANO)	Link al Diagramma di flusso
TF18	EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy (2018)	V2	Raccomandazione debole D2	During and after VIT, AAI cannot be recommended in patients with mild-to-moderate initial sting reactions without risk factors for relapse.	Durante e dopo la VIT, l'adrenalina autoiniettabile non può essere raccomandata in pazienti con reazioni iniziali lievi-moderate senza fattori di rischio per reazione sistemica alla ripuntura.	I17, I18
TF19	Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice (2019)	NA	NA	The Italian experts do not rule out the possibility of prescribing adrenaline to patients at risk of multiple stings (e.g. beekeepers) and to those who have developed a single LLR, since in these subjects the risk of a subsequent systemic reaction to a re-sting cannot be completely excluded compared to patients who have already shown repeated LLR.	Gli esperti italiani non escludono la possibilità di prescrivere adrenalina ai pazienti con reazioni locali estese a rischio di punture multiple (ad es. apicoltori) e a coloro che hanno sviluppato una singola reazione locale estesa, poiché in questi soggetti non si può escludere completamente il rischio di una successiva reazione sistemica alla ripuntura rispetto a pazienti che abbiano già manifestato ripetute reazioni locali estese.	I17
TF20	Self-medication of anaphylactic reactions due to Hymenoptera stings—an EAACI Task Force Consensus Statement (2016)	D ²	NA	Patients experiencing anaphylaxis should be advised of other interventions needed to manage the reaction. They should be advised to call for help, if possible, and adjust their position according to their leading symptoms: When respiratory distress is leading, they should sit or remain seated, and when symptoms of circulatory instability are leading, they should lie down on their back with the lower extremities elevated.	I pazienti che manifestano anafilassi devono essere informati sugli altri interventi necessari per gestire la reazione. Ad essi dovrebbe essere consigliato di chiedere aiuto, se possibile, e assumere la posizione più idonea in base ai sintomi principali: quando prevale la difficoltà respiratoria, dovrebbero stare seduti, quando prevalgono i sintomi di instabilità circolatoria, dovrebbero sdraiarsi sulla schiena con gli arti inferiori elevati.	I16

ID	Fonte (Referenza)	Livello di Evidenza/ Grado della raccomandazione	Forza della raccomandazione	Raccomandazione (VERSIONE ORIGINALE)	Raccomandazione (TRADUZIONE IN ITALIANO)	Link al Diagramma di flusso
TF21	Stinging insect hypersensitivity A practice parameter update 2016	C ¹	Raccomandazione forte ¹	Advise the patient to treat acute systemic reactions to insect stings like any anaphylactic reaction, with timely transport to an emergency department.	Consigliare al paziente di trattare le reazioni sistemiche acute da punture di imenotteri come qualsiasi reazione anafilattica, con tempestivo trasporto in Pronto Soccorso.	I1, I2, I16
TF22	AAAAI 2014 (Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: a practice parameter)	B ¹	Raccomandazione forte ¹	Do not routinely administer antihistamines or corticosteroids instead of epinephrine. There is no substitute for epinephrine in the treatment of anaphylaxis. Administration of H1 and/or H2 antihistamines and corticosteroids should be considered adjunctive therapy	Non somministrare routinariamente antistaminici o corticosteroidi al posto dell'adrenalina. Non esiste sostituto all'adrenalina nel trattamento dell'anafilassi. La somministrazione di antistaminici H1 e/o H2 e corticosteroidi può essere considerata una terapia aggiuntiva.	I2, I16, I17
TF23	Self-medication of anaphylactic reactions due to Hymenoptera stings—an EAACI Task Force Consensus Statement (2016)	D2	NA	Glucocorticoids in the treatment of anaphylaxis potentially relieve protracted anaphylaxis symptoms and are thought to prevent biphasic anaphylaxis, although these effects have never been proven.	I glucocorticoidi potenzialmente alleviano i sintomi prolungati di anafilassi e si pensa che prevengano l'anafilassi bifasica, sebbene questi effetti non siano mai stati provati.	I2

ID	Fonte (Referenza)	Livello di Evidenza/ Grado della raccomandazione	Forza della raccomandazione	Raccomandazione (VERSIONE ORIGINALE)	Raccomandazione (TRADUZIONE IN ITALIANO)	Link al Diagramma di flusso
TF24	Self-medication of anaphylactic reactions due to Hymenoptera stings—an EAACI Task Force Consensus Statement (2016)	D ²	NA	Patients may receive a set of tablets containing an adequate dose of a rapidly effective non-sedating oral antihistamine (e.g. levocetirizine 10 mg, cetirizine 20 mg, or double dose for children according to the age) and corticosteroids (e.g. prednisone: for adults 50–100 mg and 1– 2 mg/kg body weight in children). For mild SARs, oral antihistamines and corticosteroids are a sufficient treatment. However, their use should not delay self-treatment with an AAI if one is carried and extracutaneous symptoms occur.	I pazienti possono ricevere un set di compresse contenenti una dose adeguata di un antistaminico orale non sedativo rapidamente efficace (ad esempio levocetirizina 10 mg, cetirizina 20 mg o doppia dose per i bambini in base all'età) e corticosteroidi (ad esempio prednisone: per adulti 50-100 mg e 1-2 mg/kg di peso corporeo nei bambini). Per reazione sistemica lieve, antistaminici orali e corticosteroidi sono sufficienti come trattamento. Tuttavia, il loro uso non dovrebbe ritardare l'auto-iniezione di adrenalina.	I2, I16
TF25	Stinging insect hypersensitivity A practice parameter update 2016	D1	Raccomandazione 1	Treat large local reactions symptomatically, with antihistamines, cold compresses, and analgesics as needed. In severe cases a short course of oral corticosteroids may be useful. Antibiotics are usually not necessary and should be prescribed only if specifically indicated.	Trattare le reazioni locali estese con sintomatici (antistaminici, impacchi freddi e analgesici secondo necessità). Nei casi più gravi può essere utile un breve ciclo di corticosteroidi orali. Gli antibiotici di solito non sono necessari e dovrebbero essere prescritti solo se specificamente indicato.	I16
TF26	Self-medication of anaphylactic reactions due to Hymenoptera stings—an EAACI Task Force Consensus Statement (2016)	D ²	NA	Patients with asthma should be advised to carry their inhaled short-acting beta-2-agonist and to use as many inhalations as needed if respiratory difficulty follows a sting.	I pazienti con asma dovrebbero essere avvisati di portare con sé un beta2-agonista a breve durata d'azione e fare tante inalazioni quante ne sono necessarie in caso di difficoltà respiratoria a seguito di una puntura.	I16

Raccomandazioni Gruppo 4. Immunoterapia specifica (AIT)

ID	Fonte (Referenza)	Livello di Evidenza/Grado della raccomandazione	Forza della raccomandazione	Raccomandazione (VERSIONE ORIGINALE)	Raccomandazione (TRADUZIONE IN ITALIANO)	Link al Diagramma di flusso
VIT1	Stinging insect hypersensitivity A practice parameter update 2016	B ¹	Raccomandazione ¹	Begin VIT with initial dose of up to 1 µg and increase to maintenance dose of at least 100 µg of each venom.	Iniziare l'immunoterapia specifica con veleno di imenotteri (VIT) con una dose iniziale fino a 1 µg e aumentare fino al dosaggio di mantenimento di almeno 100 µg di ogni veleno.	I19
VIT2	EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy (2018)	II/B ²	Raccomandazione da debole a moderata ²	It is recommended to administer a standard maintenance dose of 100 µg venom.	E' raccomandato somministrare una dose standard di mantenimento di 100 µg di veleno.	I19
VIT3	EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy (2018)	I/B ²	Raccomandazione da debole a moderata ²	Purified venom preparations can be recommended as they have a lower frequency of local and systemic adverse events than non-purified aqueous preparations.	Gli estratti acquosi purificati di veleno possono essere raccomandati in quanto hanno una frequenza più bassa di eventi avversi locali e sistemici rispetto alle preparazioni acquose non purificate.	I19
VIT4	EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy (2018)	IV/C ²	Raccomandazione debole ²	It may be recommended that patients treated with bee venom and those on rapid up dosing protocols should be closely observed for side-effects as they are at a higher risk of experiencing adverse events.	Si raccomanda che i pazienti trattati con veleno d'ape e quelli in cui si utilizzano protocolli di incremento rapido siano tenuti in osservazione in quanto sono a maggior rischio di sviluppare eventi avversi.	I19
VIT5	EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy (2018)	IV/C ²	Raccomandazione debole ²	In case of VIT-related systemic adverse events during build-up phase, a temporary reduction of the venom dose (e.g. going one to two steps back in the protocol) may be recommended to avoid further adverse events.	In caso di reazione sistemica durante la fase di build-up della VIT, può essere raccomandata una riduzione temporanea della dose di veleno (ad es. uno o due step precedenti) per evitare ulteriori eventi avversi	I19

ID	Fonte (Referenza)	Livello di Evidenza/Grado della raccomandazione	Forza della raccomandazione	Raccomandazione (VERSIONE ORIGINALE)	Raccomandazione (TRADUZIONE IN ITALIANO)	Link al Diagramma di flusso
VIT6	EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy (2018)	V/D ²	Raccomandazione debole ²	It may be recommended to avoid insect stings during build-up phase by abiding by preventive measures (e.g stop beekeeping) until maintenance dose is reached.	E' opportuno raccomandare di evitare punture di imenotteri durante la fase di build-up e di attenersi a misure preventive (ad esempio interrompere l'apicoltura) fino a che non sia stata raggiunta la dose di mantenimento.	I16, I19
VIT7	EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy (2018)	V/D ²	Raccomandazione debole ²	In case of repeated systemic adverse events during up dosing, pretreatment with Omalizumab may be recommended.	In caso di ripetute reazioni avverse sistemiche durante l'incremento, può essere raccomandato il pretrattamento con Omalizumab.	I19
VIT8	Hymenoptera Anaphylaxis as a Clonal Mast Cell Disorder (2018)	NA	NA	Several case reports showed that pretreatment with anti-IgE monoclonal antibodies may permit more rapid and higher doses of allergen immunotherapy: patients with ISM who experienced SRs to VIT were able to tolerate immunotherapy after pretreatment with Omalizumab.	Diversi case report hanno dimostrato che il pretrattamento con anticorpi monoclonali anti-IgE può consentire una immunoterapia più rapida e con dosaggi più elevati: pazienti con mastocitosi sistemica indolente (ISM) che hanno presentato reazioni sistemiche durante immunoterapia, hanno tollerato la VIT dopo il pre-trattamento con Omalizumab.	I14, I19
VIT9	EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy (2018)	IV/C ²	Raccomandazione debole ²	If patients still react to field stings or sting challenges, a dose increase to 200 µg of venom can be recommended	Se i pazienti, con un dosaggio di mantenimento della VIT di 100 µg, continuano a reagire a punture sul campo o al challenge, può essere raccomandato aumentare la dose di veleno a 200 µg.	I19

ID	Fonte (Referenza)	Livello di Evidenza/Grado della raccomandazione	Forza della raccomandazione	Raccomandazione (VERSIONE ORIGINALE)	Raccomandazione (TRADUZIONE IN ITALIANO)	Link al Diagramma di flusso
VIT10	Hymenoptera Anaphylaxis as a Clonal Mast Cell Disorder (2018)	NA	NA	In patients with HVA and SM not fully protected at field re-stings, an increase of the maintenance dose to 200 µg of venom could be recommended.	Nei pazienti con allergia al veleno di imenotteri e mastocitosi sistemica che non sono completamente protetti alla ripuntura, potrebbe essere raccomandato un aumento della dose di mantenimento a 200 µg.	I19
VIT11	Stinging insect hypersensitivity A practice parameter update 2016	C ¹	Raccomandazione ¹	Treatment with some venoms may not be needed if cross-reactivity can be demonstrated by a radioallergosorbent inhibition test	Il trattamento con veleni diversi può non essere necessario se la reattività crociata può essere dimostrata da un test di inibizione.	I11, I19
VIT12	Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice (2019)	NA	NA	VIT is indicated in the following circumstances: a) Children and adults with a systemic reaction involving other apparatus besides the skin. b) Systemic skin reactions at high risk of exposition and/or impairment of quality of life in adults. c) Patients with clonal mast cell disorder and a history of a systemic reaction, even though sensitization can be weak or sometimes transitory.	La VIT è indicata nelle seguenti circostanze: a) bambini e adulti che hanno sviluppato una reazione sistemica che coinvolga altri apparati oltre a quello cutaneo b) reazioni cutanee sistemiche ad alto rischio di esposizione e/o compromissione della qualità della vita negli adulti. c) pazienti con malattie dei mastociti e storia di una reazione sistemica, anche se la sensibilizzazione può essere debole o talvolta transitoria.	I18

ID	Fonte (Referenza)	Livello di Evidenza/Grado della raccomandazione	Forza della raccomandazione	Raccomandazione (VERSIONE ORIGINALE)	Raccomandazione (TRADUZIONE IN ITALIANO)	Link al Diagramma di flusso
VIT13	Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice (2019)	NA	NA	In children with only cutaneous systemic reactions, VIT is not routinely performed. However, there may be particular situations of increased risk of re-sting (e.g., children of beekeepers), possibly associated with parents' and children's concern or with distance from the emergency room, or unavailability of school staff administering antiallergic drugs. These conditions warrant VIT also in cases of urticarial alone.	Nei bambini con reazioni sistemiche solo cutanee, la VIT non viene abitualmente effettuata. Vi possono essere situazioni particolari quali aumentato rischio di ripuntura (es. figli di apicoltori), eventualmente associato a stato d'ansia sia dei genitori sia del bambino, lontananza dal Pronto Soccorso, mancata disponibilità da parte del personale scolastico di farmaci d'emergenza, che possono rendere indicata la VIT anche nei casi di sola orticaria.	I18
VIT14	Stinging insect hypersensitivity A practice parameter update 2016	C ¹	Raccomandazione ¹	In a change from previous recommendations, advise both children and adults who have experienced only cutaneous systemic reactions without other systemic manifestations after an insect sting that VIT is generally not required but may be considered when there are special circumstances. This should be a shared decision with consideration of high-risk factors (frequent exposure, cardiovascular or respiratory conditions, or selected medications) and the effects on quality of life.	Spiegare sia a bambini che adulti che hanno sperimentato dopo una puntura di insetto solo reazioni sistemiche cutanee senza altre manifestazioni sistemiche che la VIT generalmente non è indicata ma potrebbe essere considerata quando ci sono circostanze speciali. Questa dovrebbe essere una decisione condivisa in considerazione dei fattori ad alto rischio (esposizione frequente, condizioni cardiovascolari o respiratorie, o farmaci specifici) e gli effetti sulla qualità della vita.	I18
VIT15	Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice (2019)	NA	NA	In patients allergic to Hymenoptera venom, in whom a subsequent allergic reaction may be more severe or even fatal, VIT has an elective indication even if there has been a myocardial infarction or a severe ventricular arrhythmia.	Nei pazienti allergici al veleno di imenotteri, nei quali una successiva reazione allergica potrebbe essere più grave o addirittura fatale, la VIT ha una indicazione elettiva anche se vi è stato un infarto del miocardio o una grave aritmia ventricolare.	I18, I19

ID	Fonte (Referenza)	Livello di Evidenza/Grado della raccomandazione	Forza della raccomandazione	Raccomandazione (VERSIONE ORIGINALE)	Raccomandazione (TRADUZIONE IN ITALIANO)	Link al Diagramma di flusso
VIT16	Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice (2019)	NA	D	VIT should be taken into consideration in older adults, even if they have experienced a non-severe systemic reaction, provided that they have risk factors such as: concomitant vascular diseases, treatment with ACE inhibitors and/or beta-blockers, severe COPD pictures, reduced quality of life due to the previous anaphylactic event.	La VIT dovrebbe essere presa in considerazione negli anziani, anche se hanno avuto una reazione sistemica non grave, in presenza di fattori di rischio quali: malattie vascolari concomitanti, trattamento con ACE-inibitori e/o beta-bloccanti, severa BPCO, ridotta qualità della vita.	I18, I19, I20
VIT17	EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy (2018)	IV/C ²	Raccomandazione debole ²	For the majority of patients, VIT with one venom may be recommended as sufficient for protection. In patients with a history of systemic sting reactions to different insects or with severe initial reactions and clearly double positive tests, VIT with two venoms (i.e, Apis mellifera and Vespula or Vespula and Polistes) is recommended.	Per la maggior parte dei pazienti, può essere raccomandata la VIT con un solo veleno per indurre protezione. In pazienti con storia di reazioni sistemiche a punture di insetti non riconosciuti o con gravi reazioni iniziali e test chiaramente con doppia positività, è consigliato eseguire la VIT con due veleni (cioè, Ape+Vespula, Vespula+Polistes, Ape+Polistes)	I18, I19
VIT18	EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy (2018)	II/B2	Raccomandazione da moderata a bassa ²	VIT can be recommended in adults with recurrent, troublesome LLR to reduce the duration and size of future LLR.	La VIT può essere raccomandata in adulti con ricorrenti e fastidiose reazioni locali estese per ridurre la durata e l'intensità di future reazioni locali estese.	I18, I19
VIT19	EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy (2018)	IV/C2	Raccomandazione debole ²	VIT is not recommended in individuals with incidentally detected sensitization to insect venom and no clinical symptoms.	La VIT non è raccomandata in soggetti con sensibilizzazione a veleno di imenotteri rilevata casualmente, senza sintomi clinici.	I18

ID	Fonte (Referenza)	Livello di Evidenza/Grado della raccomandazione	Forza della raccomandazione	Raccomandazione (VERSIONE ORIGINALE)	Raccomandazione (TRADUZIONE IN ITALIANO)	Link al Diagramma di flusso
VIT20	EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy (2018)	IV/C ²	Raccomandazione debole ²	VIT may be recommended in patients with underlying systemic mastocytosis as it is safe and effective.	La VIT può essere raccomandata in pazienti con una sottostante mastocitosi sistemica in quanto è sicura ed efficace.	I13, I14, I15, I18
VIT21	Multidisciplinary Management of Mastocytosis: Nordic Expert Group Consensus (2016)	NA	NA	VIT in mastocytosis patients should be performed by experienced allergy centers due to the risk of severe side-effects, including anaphylaxis, and the need for dosage adjustments and concomitant treatments.	Nei pazienti affetti da mastocitosi l'immunoterapia con veleno dovrebbe essere eseguita in centri allergologici specializzati a causa del rischio di gravi effetti collaterali, tra cui l'anafilassi, e la necessità di aggiustamenti del dosaggio e dei trattamenti concomitanti.	I19
VIT22	Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice (2019)		D	Status of cardiovascular disease, its pharmacological treatment and the risk of anaphylaxis with consequent adrenaline administration should be carefully evaluated on an individual basis, preferably in concert with the consulting cardiologist, before starting VIT.	Lo stato della malattia cardiovascolare, il suo trattamento farmacologico e il rischio di anafilassi con relativa somministrazione di adrenalina dovrebbe essere valutato attentamente nel singolo paziente, preferibilmente con il consulente cardiologo, prima di iniziare la VIT.	I17, I18
VIT23	EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy (2018)	V/D ²	Raccomandazione debole ²	VIT can be recommended in patients with cardiovascular disease but the underlying disease should be stabilized before initiation	La VIT può essere raccomandata nei pazienti con malattie cardiovascolari ma la malattia di base dovrebbe essere stabilizzata prima dell'inizio del trattamento.	I18, I19

ID	Fonte (Referenza)	Livello di Evidenza/Grado della raccomandazione	Forza della raccomandazione	Raccomandazione (VERSIONE ORIGINALE)	Raccomandazione (TRADUZIONE IN ITALIANO)	Link al Diagramma di flusso
VIT24	EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy (2018)	IV/C ²	Raccomandazione debole ²	Beta-blocker therapy may be continued during VIT but the patient should be informed about possible risks.	La terapia con beta-bloccanti può essere continuata durante la VIT, ma il paziente dovrebbe essere informato sui possibili rischi.	I18, I19, I20
VIT25	EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy (2018)	IV/C ²	Raccomandazione debole ²	ACE inhibitor therapy may be continued during VIT but the patient should be informed about possible risks.	La terapia con ACE-inibitori può essere continuata durante la VIT, ma il paziente dovrebbe essere informato sui possibili rischi	I18, I19, I20
VIT26	EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy (2018)	V/D ²	Raccomandazione debole ²	Treatment with MAOIs is not a contraindication for VIT but caution is recommended with the use of adrenaline.	Il trattamento con inibitori delle MAO non è una controindicazione alla VIT ma è raccomandata cautela nell'utilizzo dell'adrenalina.	I17, I18
VIT27	Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice (2019)		D	In patients allergic to Hymenoptera venom with a high risk of severe reactions to subsequent stings (e.g., previous life-threatening reaction or clonal mast cell diseases), VIT appears to prevent fatal events even in the presence of neoplasia.	Anche in presenza di neoplasia la VIT appare indicata per prevenire eventi fatali in pazienti allergici al veleno degli imenotteri con un rischio elevato di gravi reazioni alle punture successive (es. pazienti con pregressa reazione a rischio per la vita o pazienti affetti da malattie clonali dei mastociti).	I18

ID	Fonte (Referenza)	Livello di Evidenza/Grado della raccomandazione	Forza della raccomandazione	Raccomandazione (VERSIONE ORIGINALE)	Raccomandazione (TRADUZIONE IN ITALIANO)	Link al Diagramma di flusso
VIT28	Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice (2019)	NA	NA	VIT is not generally indicated in unusual reactions (i.e. serum-like sickness manifestations, manifestations of central nervous system, hematological, muscle and renal reactions).	La VIT non è indicata nelle reazioni inusuali come ad esempio nelle manifestazioni simili alle reazioni da siero, nelle manifestazioni del sistema nervoso centrale, in reazioni ematologiche, muscolari e renali.	I18
VIT29	Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice (2019)	NA	NA	Immunotherapy should not be started during pregnancy. However, VIT should not be interrupted in case of pregnancy if patients are already undertaking and well tolerating VIT, considering the low risk of side effects.	Si consiglia di non iniziare l'immunoterapia in gravidanza. Tuttavia, nelle pazienti che già stanno praticando una VIT ben tollerata, visto il basso rischio di effetti collaterali e la capacità protettiva della VIT, si consiglia di non interromperla al sopraggiungere della gravidanza.	I18, I19
VIT30	EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy (2018)	V/D2	Raccomandazione debole2	VIT cannot be recommended in patients with active, multisystem autoimmune disorders.	La VIT non è raccomandata in pazienti con disordini autoimmuni sistemici in fase attiva.	I18
VIT31	Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice (2019)	NA	D	VIT is not contraindicated in patients with organ-specific autoimmune diseases (e.g., diabetes mellitus, Hashimoto's thyroiditis, Crohn's disease, ulcerative colitis, rheumatoid arthritis), provided the disease is stabilized before starting treatment.	La VIT non è controindicata in pazienti con malattie autoimmuni organo-specifiche (ad esempio diabete mellito, tiroidite di Hashimoto, malattia di Crohn, colite ulcerosa, artrite reumatoide), purché la malattia sia stabilizzata prima di iniziare il trattamento.	I18

ID	Fonte (Referenza)	Livello di Evidenza/Grado della raccomandazione	Forza della raccomandazione	Raccomandazione (VERSIONE ORIGINALE)	Raccomandazione (TRADUZIONE IN ITALIANO)	Link al Diagramma di flusso
VIT32	Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice (2019)	NA	D	HIV infection is a relative contraindication to VIT that can be assessed on an individual basis.	L'infezione da HIV rappresenta una controindicazione relativa per la VIT che può essere valutata su base individuale.	I18
VIT33	Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice (2019)	NA	NA	AIDS with a confirmed category C disease (according to CDC 1993 Atlanta Classification) is an absolute contraindication to VIT.	La presenza di AIDS con stadio di malattia conclamato di categoria C (secondo CDC 1993 Classificazione di Atlanta) costituisce una controindicazione assoluta alla VIT.	I18
VIT34	Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice (2019)	NA	NA	In patients without specific risk factors VIT should be continued for 5 years.	Nei pazienti che non abbiano specifici fattori di rischio è indicata una durata della VIT di 5 anni.	I18, I19
VIT35	EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy (2018)	V/D ²	Raccomandazione debole ²	It may be recommended to give injections every 4 weeks in the first year of treatment, every 6 weeks in the second year, and in case of a 5 year treatment every 8 weeks from year 3-5.	Può essere raccomandato di somministrare la VIT ogni 4 settimane nel primo anno di trattamento, ogni 6 settimane nel secondo anno e in caso di trattamento di 5 anni ogni 8 settimane dal terzo al quinto anno.	I19, I20
VIT36	EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy (2018)	II/C ²	Raccomandazione moderata ²	In the case of lifelong therapy, 12-week intervals may be still safe and effective.	In caso di terapia per tutta la vita, intervalli di 12 settimane possono essere ancora sicuri ed efficaci.	I19, I20

ID	Fonte (Referenza)	Livello di Evidenza/Grado della raccomandazione	Forza della raccomandazione	Raccomandazione (VERSIONE ORIGINALE)	Raccomandazione (TRADUZIONE IN ITALIANO)	Link al Diagramma di flusso
VIT37	Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice (2019)	NA	NA	The panel of experts suggests that VIT duration should be at least 5 years also in pediatric patients.	Si suggerisce anche in età pediatrica una durata della VIT di almeno 5 anni.	I18, I19
VIT38	Stinging insect hypersensitivity A practice parameter update 2016	C ¹	Raccomandazione forte ¹	Encourage continuation of VIT for an extended time, or indefinitely, in patients with high-risk factors, such as very severe reaction before VIT (syncope, hypotension, severe respiratory distress), systemic reaction during VIT, honeybee allergy, and increased basal serum tryptase levels.	Incoraggiare la prosecuzione della VIT per un tempo prolungato o indefinitamente, in pazienti con fattori ad alto rischio, come reazione molto grave prima della VIT (sincope, ipotensione, importante distress respiratorio), reazione sistemica durante VIT, allergia al veleno di api e livelli di triptasi sierica basale elevate.	I19, I20
VIT39	Stinging insect hypersensitivity A practice parameter update 2016	A ¹	Raccomandazione forte ¹	Consider continuation of VIT for more than 5 years in patients with other high-risk factors for recurrent or severe sting reactions, such as underlying cardiovascular or respiratory conditions, select anti-hypertensive medications, frequent exposure, and limitation of activity due to anxiety about unexpected stings.	Considerare la prosecuzione della VIT per più di 5 anni nei pazienti con elevato rischio di puntura ricorrente o gravi reazioni, sottostanti malattie cardiovascolari o respiratorie, assunzione di determinati farmaci antipertensivi, frequenti esposizioni e limitazione dell'attività a causa di ansia da punture inaspettate.	I19, I20
VIT40	Multidisciplinary Management of Mastocytosis: Nordic Expert Group Consensus (2016)	NA	NA	Patients with IgE-mediated anaphylaxis to Hymenoptera should be offered venom immunotherapy (VIT) to honeybee or wasp or both and should be performed life-long in patients with mastocytosis.	Ai pazienti con anafilassi da imenottero IgE-mediata dovrebbe essere proposta immunoterapia specifica (VIT) con veleno di ape o vespa o entrambi; nei pazienti con mastocitosi, questa dovrebbe essere proseguita a vita.	I14, I18, I20

ID	Fonte (Referenza)	Livello di Evidenza/Grado della raccomandazione	Forza della raccomandazione	Raccomandazione (VERSIONE ORIGINALE)	Raccomandazione (TRADUZIONE IN ITALIANO)	Link al Diagramma di flusso
VIT41	Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice (2019)	NA	NA	Since workers highly exposed to stings have a higher risk of relapse after VIT discontinuation, some experts recommend to continue the treatment until the profession risk is maintained.	In caso di lavoratori altamente a rischio di ripunture, alcuni esperti raccomandano di protrarre il trattamento almeno per tutta la durata della professione a rischio.	I18, I19, I20
VIT42	EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy (2018)	V/D ²	Raccomandazione debole ²	Lifelong VIT may be recommended in patients who relapsed after stopping VIT.	La VIT può essere raccomandata per tutta la vita in pazienti che hanno presentato una nuova reazione sistemica dopo l'interruzione della VIT.	I19, I20
VIT43	Hymenoptera Anaphylaxis as a Clonal Mast Cell Disorder (2018)	NA	NA	From a practical point of view, regardless of the tryptase value, we would suggest an accurate hematologic workup be performed before stopping immunotherapy in those patients with very severe reactions with hypotension and without urticaria and angioedema to exclude CMD.	Da un punto di vista pratico, a prescindere dal valore della triptasi, vorremmo suggerire un'accurata indagine ematologica prima di interrompere l'immunoterapia in quei pazienti con reazioni molto gravi con ipotensione e senza orticaria e angioedema per escludere disordini clonali dei mastociti.	I10, I13, I15, I19, I20
VIT44	Anaphylactic Reactions After Discontinuation of Hymenoptera Venom Immunotherapy: A Clonal Mast Cell Disorder Should Be Suspected (2017)	NA	NA	Patients with HVA-induced anaphylaxis who lose protection after a proper course of VIT should be investigated for mastocytosis.	Pazienti con allergia al veleno di imenotteri che abbiano perso la protezione clinica dopo un corretto ciclo di immunoterapia dovrebbero essere studiati per mastocitosi.	I13, I15, I20

ID	Fonte (Referenza)	Livello di Evidenza/Grado della raccomandazione	Forza della raccomandazione	Raccomandazione (VERSIONE ORIGINALE)	Raccomandazione (TRADUZIONE IN ITALIANO)	Link al Diagramma di flusso
VIT45	EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy (2018)	V/D ²	Raccomandazione debole ²	If no sting challenge can be performed, it may be recommended to record outcomes of field stings to evaluate effectiveness of VIT.	Se non è possibile eseguire un challenge, può essere raccomandato registrare i risultati della puntura sul campo per valutare l'efficacia della VIT.	I20
VIT46	EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy (2018)	IV/C ²	Raccomandazione debole ²	It may not be recommended to determine venom specific IgE, IgG levels, BAT response and allergen blocking capacity to estimate the individual risk for relapse.	Non è raccomandabile determinare il livello di IgE specifiche e di IgG, la risposta al BAT e la capacità di blocco degli allergeni per stimare il rischio individuale di recidiva.	I11, I20
VIT47	Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice (2019)	NA	NA	Patients at risk of multiple stings or with risk factors for relapse after VIT interruption: follow up visit in case of re-sting and anamnestic history collection at each re-order of adrenaline including a refresh in the training on device use.	Dopo interruzione della VIT nei pazienti a rischio di punture multiple o in quelli con fattori di rischio per recidiva si suggerisce un controllo in caso di ripuntura e raccolta anamnestica ad ogni riordino dell'adrenalina con nuovo training sull'utilizzo del device.	I20

Raccomandazioni Gruppo 5. Mastocitosi ed allergia al veleno di imenotteri (M)

ID	Fonte (Referenza)	Livello di Evidenza/Grado della raccomandazione	Forza della raccomandazione	Raccomandazione (VERSIONE ORIGINALE)	Raccomandazione (TRADUZIONE IN ITALIANO)	Link al Diagramma di flusso
M1	Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mastocytosis: a proposal of the European Competence Network on Mastocytosis. (2016)	NA	NA	The European Competence Network on Mastocytosis recommends using the REMA score as a clinically useful tool to predict for the presence of clonal MCs prior to a BM study; the REMA score is based only on demographic data (gender), the symptoms and signs observed during the acute episodes, and serum baseline tryptase levels. A REMA score of at least 2 predicts with a high sensitivity and specificity for ISMs—(or c-MCAS), whereas a REMA score of less than 2 usually indicates non-clonal disease. The REMA score is a particularly helpful tool since it is based on clinical data and can be used on a routine clinical basis, it is associated with rather low costs, and it avoids unnecessary BM studies.	Il Network Europeo per lo studio della mastocitosi raccomanda l'uso del punteggio REMA come strumento clinicamente utile per prevedere la presenza di Malattia Clonale dei Mastociti prima di sottoporre il paziente alla biopsia midollare. Il punteggio REMA si basa solo su dati demografici (sesso), sui sintomi e segni osservati durante gli episodi acuti e sui livelli di triptasi basale. Un punteggio REMA di almeno 2 è predittivo, con elevata sensibilità e specificità, di una ISM (o c-MCAS), mentre un punteggio REMA inferiore a 2 non è indicativo di una malattia clonale dei mastociti. Il punteggio REMA è uno strumento particolarmente utile poiché si basa su dati clinici e può essere utilizzato su una base clinica di routine, è associato a costi piuttosto bassi ed evita studi sul midollo osseo.	I13, I14, I15

ID	Fonte (Referenza)	Livello di Evidenza/ Grado della raccomandazione	Forza della raccomandazione	Raccomandazione (VERSIONE ORIGINALE)	Raccomandazione (TRADUZIONE IN ITALIANO)	Link al Diagramma di flusso
M2	Clonal mast cell disorders in patients with severe Hymenoptera venom allergy and normal serum tryptase levels (2015)	NA	NA	Subjects with anaphylaxis after wasp or bee stings and negative allergy test results might have unrecognized mastocytosis. In these subjects, investigations for major and minor SM criteria are recommended, regardless of Serum baseline tryptase (sBT) level or the presence of skin lesions.	Soggetti con anafilassi da punture di vespe o di api e negatività dei test allergologici potrebbero avere una mastocitosi misconosciuta. In questi soggetti è raccomandata l'esecuzione di indagini per la ricerca dei criteri maggiori e minori di mastocitosi sistemica, indipendentemente dal livello della triptasi sierica basale o dalla presenza di lesioni cutanee.	I11, I13, I14
M3	Anaphylactic Reactions After Discontinuation of Hymenoptera Venom Immunotherapy: A Clonal Mast Cell Disorder Should Be Suspected (2017)	NA	NA	In cases with a clearly raised SBT level (>25 ng/mL), BM biopsy is usually recommended, whereas in patients with systemic HVA reactions and borderline or normal tryptase, the scoring system proposed by REMA (score) can be useful to decide whether patients should undergo BM biopsy.	Nei casi con un livello di triptasi sierica basale chiaramente aumentati (>25ng/mL), la biopsia midollare è di solito raccomandata, mentre nei pazienti con reazioni sistemiche da allergia a veleno di imenotteri (HVA) e valori di triptasi borderline o normali, il punteggio proposto con il REMA score può essere utile per decidere se i pazienti debbano essere sottoposti a biopsia midollare.	I11, I13, I14, I15
M4	Clonal mast cell disorders in patients with severe Hymenoptera venom allergy and normal serum tryptase levels (2015)	NA	NA	In the presence of a very low BM MC burden, KIT D816V mutation analysis should be performed with very sensitive techniques, such as quantitative RT-PCR.	In presenza di un livello estremamente basso di mastociti midollari, dovrebbe essere effettuata l'analisi della mutazione di KIT D816VT con tecnica con elevata sensibilità, come la RT-PCR.	I13, I15

ID	Fonte (Referenza)	Livello di Evidenza/ Grado della raccomandazione	Forza della raccomandazione	Raccomandazione (VERSIONE ORIGINALE)	Raccomandazione (TRADUZIONE IN ITALIANO)	Link al Diagramma di flusso
M5	Clonal mast cell disorders in patients with severe Hymenoptera venom allergy and normal serum tryptase levels (2015)	NA	NA	Assessment of sBT levels is an inexpensive, reliable, and simple screening test for mastocytosis in subjects with a positive history of a systemic reaction to Hymenoptera stings.	La valutazione dei livelli di triptasi sierica basale è un test di screening economico, affidabile e semplice per la diagnosi di mastocitosi in soggetti con anamnesi di reazione sistemica alle punture di imenotteri.	I11, I13, I15
M6	Multidisciplinary Management of Mastocytosis: Nordic Expert Group Consensus (2016)	NA	NA	In the follow-up and monitoring of patients with mastocytosis s-tryptase is a widely used marker of MC burden.	Nel follow-up e nel monitoraggio dei pazienti con mastocitosi il dosaggio della triptasi sierica è ampiamente usato come marcatore del burden mastocitario.	I20
M7	Hymenoptera Anaphylaxis as a Clonal Mast Cell Disorder (2018)	NA	NA	In these patients, it is very important to use a highly sensitive multiparameter flow cytometry approach to stain BM cells, using a combination of 5 monoclonal antibodies— CD45, CD117, CD34, CD25, and CD2— and with at least 1 to 3 million events acquired to detect atypical MC in these patients who have a very low MC burden.	Nei pazienti con mastocitosi, è molto importante utilizzare una citometria a flusso multiparametrica ad alta sensibilità per colorare le cellule del midollo osseo, utilizzando una combinazione di 5 anticorpi monoclonali (CD45, CD117, CD34, CD25 e CD2) con almeno da 1 a 3 milioni di cellule per rilevare mastociti atipici in quanto questi pazienti hanno un burden mastocitario molto basso.	I13, I15

ID	Fonte (Referenza)	Livello di Evidenza/ Grado della raccomandazione	Forza della raccomandazione	Raccomandazione (VERSIONE ORIGINALE)	Raccomandazione (TRADUZIONE IN ITALIANO)	Link al Diagramma di flusso
M8	Hymenoptera Allergy and Mast Cell Activation Syndromes (2016)	NA	NA	It is important to confirm the diagnosis of c-MCAS in patients with HVA: – Before to decide to stop VIT because, in patients with a diagnosis of c-MCAS, VIT must be continued life-long – In order to give them a proper advice on the use of adrenaline – To investigate and manage other manifestations of c-MCAS, such as osteoporosis.	Nei pazienti con allergia al veleno di imenotteri è importante confermare la diagnosi di sindrome clonale da attivazione mastocitaria (c-MCAS): - Prima di decidere l'interruzione della immunoterapia perché, in pazienti con diagnosi di c-MCAS, l'immunoterapia deve essere portata avanti per tutta la vita - Per dare loro un consiglio adeguato sull'uso di adrenalina - Per indagare e gestire altre manifestazioni di c-MCAS, come l'osteoporosi.	I13, I14, I15, I17, I19, I20
M9	Multidisciplinary Management of Mastocytosis: Nordic Expert Group Consensus (2016)	NA	NA	Of note, s-tryptase is not disease-specific for mastocytosis and may be elevated in healthy individuals, and in other conditions, such as chronic urticaria, kidney failure, chronic helminth infections, or other myeloid hematological diseases. A similar, step-wise approach, including KIT D816V testing in the algorithm is recommended by the ECNM (European Competence Network on Mastocytosis).	Va rilevato che la triptasi sierica non è specifica per la mastocitosi e può essere elevata sia in individui sani sia in altre condizioni, quali orticaria cronica, insufficienza renale, infezioni elmintiche croniche o altre malattie ematologiche mieloidi. Un analogo approccio a fasi subentranti, incluso il test KIT D816V nell'algoritmo è raccomandato dal Network europeo competente sulla mastocitosi (ECNM).	I15, I15

ID	Fonte (Referenza)	Livello di Evidenza/ Grado della raccomandazione	Forza della raccomandazione	Raccomandazione (VERSIONE ORIGINALE)	Raccomandazione (TRADUZIONE IN ITALIANO)	Link al Diagramma di flusso
M10	Multidisciplinary Management of Mastocytosis: Nordic Expert Group Consensus (2016)	NA	NA	In general, these centres recommend and perform a thorough BM examination in order to exclude or to establish the diagnosis of SM, to assess the BM MC burden, and to rule out or demonstrate the presence of another (associated) hematological disease.	In generale, i centri specializzati raccomandano di eseguire un esame midollare (BM) completo per escludere o per stabilire la diagnosi di mastocitosi sistemica (SM), per valutare il burden mastocitario midollare, e per escludere o dimostrare la presenza di un'altra malattia ematologica (associata).	I13, I15

ID	Fonte (Referenza)	Livello di Evidenza/ Grado della raccomandazione	Forza della raccomandazione	Raccomandazione (VERSIONE ORIGINALE)	Raccomandazione (TRADUZIONE IN ITALIANO)	Link al Diagramma di flusso
M11	Hymenoptera Allergy and Mast Cell Activation Syndromes (2016)	NA	NA	The diagnosis of SM is made upon the presence of the major criterion (histological finding of at least 15 multifocal dense MC infiltrates in BM or other extracutaneous organs) plus 1 minor criterion, or at least 3 out of 4 minor criteria (abnormal morphology of extracutaneous MC; serum tryptase >20 ng/m; expression of CD2 and/or CD25 on BM MC; detection of a mutation at codon 816 of the KIT gene in extracutaneous organs). Clinical features associated with MC burden (B findings) or aggressiveness of disease (C findings) are also applied to subclassify patients with SM.	La diagnosi di SM è formulata sulla presenza del criterio maggiore (riscontro istologico di almeno 15 infiltrati multifocali densi di mastociti nella BM o in altri organi extracutanei) più 1 criterio minore, o almeno 3 su 4 criteri minori (morfologia anormale di MC extracutaneo; triptasi sierica >20 ng/mL; espressione di CD2 e/o CD25 sui mastociti nel BM; rilevazione di una mutazione al codone 816 del gene KIT negli organi extracutanei). Caratteristiche cliniche associate al burden MC (tipo B) o all'aggressività di malattia (tipo C) vengono applicati per sottoclassificare pazienti con SM (La MS viene sottoclassificata in forma indolente, smouldering o aggressiva sulla base della presenza o meno dei cosiddetti reperti B e C in accordo con la classificazione dell'OMS: si definisce indolente quando siano assenti i reperti C e presenti meno di due reperti B, smouldering quando sono presenti almeno due reperti B e assenti i reperti C e aggressiva quando è presente uno o più reperti C).	I13, I15

ID	Fonte (Referenza)	Livello di Evidenza/ Grado della raccomandazione	Forza della raccomandazione	Raccomandazione (VERSIONE ORIGINALE)	Raccomandazione (TRADUZIONE IN ITALIANO)	Link al Diagramma di flusso
M12	Hymenoptera Allergy and Mast Cell Activation Syndromes (2016)	NA	NA	MCAS can be diagnosed when patients have recurrent systemic, usually severe, symptoms of MC activation, and involvement of MC can be documented preferably by demonstrating a transient increase of serum tryptase or another established MC mediator during (or shortly after) an event; moreover, symptoms need to respond to anti-mediator-type or MC-stabilizing medications. All these criteria should be fulfilled in order to confirm the diagnosis of MCAS.	La sindrome da attivazione mastocitaria (MCAS) può essere diagnosticata quando i pazienti hanno sintomi sistemici ricorrenti, di solito gravi, da attivazione dei mastociti. Il coinvolgimento mastocitario può essere documentato preferibilmente dimostrando un aumento transitorio della triptasi sierica o di altro determinato mediatore mastocitario durante (o poco dopo) un evento. Inoltre, i sintomi devono rispondere alla terapia anti-mediatori o a farmaci stabilizzanti i mastociti. Tutti questi criteri dovrebbero essere soddisfatti al fine di confermare la diagnosi di MCAS.	I13, I14, I15
M13	Multidisciplinary Management of Mastocytosis: Nordic Expert Group Consensus (2016)	NA	NA	In children the diagnosis of CM is largely clinical and a BM examination is not warranted or recommended except for the very rare situation where the child does not thrive and, in addition, shows persistently high and rising s-tryptase levels, abnormal blood count, or hepato-/splenomegaly	Nei bambini la diagnosi di mastocitosi cutanea (CM) è in gran parte clinica e un esame midollare (BM) non è giustificato o raccomandato tranne che per situazioni molto rare in cui il bambino non cresce e, in aggiunta, mostra livelli di triptasi sierica persistentemente alti e crescenti, emocromo anormale o epato e/o splenomegalia.	I13, I15
M14	Multidisciplinary Management of Mastocytosis: Nordic Expert Group Consensus (2016)	NA	NA	In all adult patients and all childhood patients, a precise and complete physical examination is standard.	In tutti i pazienti adulti e bambini (con sospetta mastocitosi), è indicato eseguire un preciso e completo esame fisico.	I13, I15

ID	Fonte (Referenza)	Livello di Evidenza/ Grado della raccomandazione	Forza della raccomandazione	Raccomandazione (VERSIONE ORIGINALE)	Raccomandazione (TRADUZIONE IN ITALIANO)	Link al Diagramma di flusso
M15	Multidisciplinary Management of Mastocytosis: Nordic Expert Group Consensus (2016)	NA	NA	Elevated baseline serum tryptase is characteristically found in SM, although a normal serum tryptase level does not rule out the presence of mastocytosis.	Una triptasi sierica basale elevata è tipica della mastocitosi sistemica, anche se un normale livello di triptasi sierica non esclude la presenza di mastocitosi.	I11, I13, I15
M16	Clonal mast cell disorders in patients with severe Hymenoptera venom allergy and normal serum tryptase levels (2015)	NA	NA	The characteristics of severe HVA episodes with hypotension in the absence of urticaria/ angioedema might represent the most relevant factor to identify those patients with HVA and CMDs, regardless of baseline tryptase levels. In such patients, who are indeed very rare, a proper and adequate diagnosis should be offered without delay.	La presenza di episodi di grave anafilassi con ipotensione in assenza di orticaria/ angioedema potrebbe rappresentare il fattore più rilevante per identificare i pazienti con anafilassi e disturbi clonali mastocitari, indipendentemente dal livello basale delle triptasi. A questi pazienti, che sono estremamente rari, dovrebbe essere offerta una diagnosi corretta ed adeguata senza ritardi.	I13, I14, I15

LIVELLO DI EVIDENZA/GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE;
FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE

1: Classification of recommendations and evidence by the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; the American College of Allergy, Asthma and immunology and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology.

2: Oxford Centre for Evidence-based Medicine.

NA: non applicabile

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

ampbell RL, James TC Li, Richard Aet al Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: a practice parameter Ann Allergy Asthma Immunol 2014;113:599-608.

Golden DBK, Demain J, Freeman T et al. Stinging insect hypersensitivity A practice parameter update 2016 Ann Allergy Asthma Immunol 2017;118:28-54.

Muraro A, Roberts G, Bilò MB et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Allergy 2014;69:1026–1045.

Simons FER, Arduzzo LRF, Bilò MB et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: Summary J Allergy Clin Immunol 2011;127:587-93.

Anaphylaxis: assessment and referral after emergency treatment NICE 2018. Clinical guideline Published: 14 December 2011.

Sturm GJ, Varga EM, Roberts G et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy Allergy 2018;73:744–764.

Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C et al. Anaphylaxis: a practice parameter update 2015 Ann Allergy Asthma Immunol 2015;115:341-384.

Bilò MB, Cichocka-Jarosz E, Oude-Elberink JN et al. Self-medication of anaphylactic reactions due to Hymenoptera stings—an EAACI Task Force Consensus Statement Allergy 2016;71:931–943.

Bilò MB, Pravettoni V, Bignardi D et al. Hymenoptera Venom Allergy: Management of children and adults in clinical practice J Investig Allergol Clin Immunol 2019;29(3) doi: 10.18176/jiaci.0310

Bonadonna P, Zanotti R, Pagani M et al. Anaphylactic Reactions After Discontinuation of Hymenoptera Venom Immunotherapy: A Clonal Mast Cell Disorder Should Be Suspected J Allergy Clin Immunol 2017 <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.11.025>

Bonadonna P, Bonifacio M, Lombardo C, Zanotti R. Hymenoptera Allergy and Mast Cell Activation Syndromes Curr Allergy Asthma Rep 2016;16:5.

Bonadonna P, Scaffidi L. Hymenoptera Anaphylaxis as a Clonal Mast Cell Disorder Immunol Allergy Clin N Am 2018;38:455–468.

Bonadonna P, Perbellini O, Passalacqua G et al. Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels J Allergy Clin Immunol 2009;123(3):680-6.

Zanotti R, Lombardo C, Passalacqua G et al. Clonal mast cell disorders in patients with severe Hymenoptera venom allergy and normal serum tryptase levels J Allergy Clin Immunol 2015;136:135-9.

Greenhawt M, Akin C. Mastocytosis and allergy Curr Opin Allergy Clin Immunol 2007;7:387–392.

Broesby-Olsen S, Dybedal I, Gülen T et al. Multidisciplinary Management of Mastocytosis: Nordic Expert Group Consensus Acta Derm Venereol 2016;96:602–612.

Valent P, Escribano L, Broesby-Olsen S, et al. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mastocytosis: a proposal of the European Competence Network on Mastocytosis Allergy 2014;69:1267–1274

Documento condiviso con:

Nome	Affiliazione
Alessandro Buonomo	UOC Allergologia, IRCCS Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
Gabriele Cortellini	Allergologia, UO Medicina Interna e Reumatologia, Rimini, Azienda Sanitaria della Romagna
Maria Teresa Costantino	Struttura Dipartimentale Centro Day Hospital, Allergologia ed Immunologia Clinica, Azienda Socio Sanitaria Territoriale di Mantova, Allergologia Interaziendale ATS Val Padana
Fabio Lodi Rizzini	SSVD Allergologia Spedali Civili di Brescia, Dipartimento Scienze Cliniche e Sperimentali, Università di Brescia
Donatella Macchia	SOS Allergologia e Immunologia Clinica, USL Toscana Centro, Ospedale San Giovanni di Dio, Firenze
Luigi Macchia	Scuola e cattedra di Allergologia ed Immunologia Clinica, Università di Bari
Carmen Montera	U.O. di Allergologia e Immunologia Clinica, Ospedale G. Fucito, Azienda Ospedaliero - Universitaria San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno
Francesco Murzilli	UOSD di Allergologia Ospedale S.S. Filippo e Nicola, Avezzano (AQ)
Elide Anna Pastorello	Struttura Complessa Allergologia e Immunologia c/o ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda – Scuola di Specializzazione in Allergologia e Immunologia Clinica c/o Università degli Studi di Milano
Vincenzo Patella	Centro Aziendale Provinciale per la Cura delle Malattie Allergologiche e immunologiche Gravi ASL Salerno, Ospedale Civile di Battipaglia (SA)
Silvia Peveri	UOSD Allergologia, Ospedale G. da Saliceto, AUSL di Piacenza
Federico Reccardini	SOC Pneumologia, Fisiopatologia Respiratoria, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine
Luisa Ricciardi	Unità di Allergologia ed Immunologia Clinica, Ospedale Universitario AOU Policlinico G. Martino, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina
Erminia Ridolo	Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Parma
Antonino Romano	Unità di Allergologia, Presidio Columbus, Roma – IRCCS Oasi Maria S.S., Troina
Livio Simioni	UOSD Allergologia, ULSS 2 Feltre (BL)
Danilo Villalta	SSD di Allergologia e Immunologia Clinica, Ospedale S. Maria degli Angeli, Pordenone

Con il contributo non condizionante di

