

## **REAZIONI ALLERGICHE AI VACCINI A mRNA UTILIZZATI NELLA CAMPAGNA VACCINALE CONTRO IL COVID-19: CONOSCENZE CORRENTI E SUGGERIMENTI PER UN CORRETTO APPROCCIO DIAGNOSTICO E GESTIONALE**

*Banerji A et al. mRNA Vaccines to Prevent COVID-19 Disease and Reported Allergic Reactions: Current Evidence and Approach, The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice (2021)*

Recensione a cura di Francesco PUCCIARINI - Specializzando Allergologia ed Immunologia Clinica - Università di Parma

### **L'INIZIO DELLA CAMPAGNA VACCINALE ANTI-COVID**

In questo periodo ricorre l'anniversario della proclamazione della pandemia da COVID-19; al 31 gennaio 2021 i casi accertati di infezione da SARS-CoV-2 superavano già i 100 milioni, e le morti i due milioni. Mentre siamo nel pieno di una nuova ondata della pandemia, da poco più due mesi è cominciata nei paesi occidentali la campagna vaccinale anti-covid.

Al momento i vaccini che hanno ricevuto l'autorizzazione all'uso in Unione Europea dall'EMA sono due vaccini a mRNA, uno elaborato da Pfizer-BioNTech e l'altro da Moderna, e uno a vettore virale, prodotto da AstraZeneca.

### **REAZIONI ALLERGICHE DA VACCINO**

Le reazioni allergiche a vaccino sono eventi complessivamente rari, la cui incidenza si attesta a 1.31 casi su un milione di dosi somministrate.[1] Nella settimana dal 14 al 23 Dicembre, il CDC americano ha raccolto 21 segnalazioni di anafilassi su 1893360

prime dosi di vaccino Pfizer-BioNTech, con un'incidenza di 11.1 casi su un milione di dosi; più dell'80% delle reazioni sono comparse entro i 30 minuti di osservazione.[2] Al momento non è noto quali delle componenti del vaccino possa essere responsabile della reazione allergica. Generalmente le reazioni allergiche ai vaccini sono causate dagli eccipienti del vaccino,[3] dalle proteine dell'uovo o dalla gelatina, dalla formaldeide, dal timerosal o dalla neomicina. Gli eccipienti contenuti nella formulazione del vaccino hanno diversi scopi: sono utilizzati come adiuvanti per incrementare la risposta del sistema immunitario, per prevenire contaminazioni batteriche o per stabilizzare il vaccino durante i processi di trasporto e deposito.

## IL POSSIBILE RUOLO DEL PEG

Il vaccino Pfizer non contiene nella sua formulazione farmaci, proteine né lattice: è composto da una molecola di mRNA che codifica per la proteina spike (S) del SARS-CoV-2 circondata da un involucro lipidico di fosfolipidi e colesterolo, in aggiunta a sali ed eccipienti usati per aumentare la solubilità della formulazione vaccinale. Sia nel vaccino Pfizer che nel Moderna è utilizzato il polietilen-glicole [PEG], molecola inerte utilizzata in numerose formulazioni di medicinali, tra cui alcune formulazioni di steroidi iniettabili (Depo-medrol), farmaci biologici (Trastuzumab e Riloncept), ma anche lassativi ad azione osmotica (Movicol, Selg Esse). Il PEG utilizzato nella formulazione del vaccino differisce da quello utilizzato nei farmaci sopra citati per il differente peso molecolare (PEG 2000, mentre è tipicamente utilizzato nelle altre formulazioni farmacologiche il PEG 3350 o il PEG 4000). Nonostante sia considerato inerte ed utilizzato nella formulazione di cosmetici e lubrificanti, è stato recentemente osservato che fino al 70% dei pazienti che hanno eseguito preparazione ad indagini endoscopiche con prodotti contenenti PEG, sviluppa IgG anti-PEG,[4] e in misura minore IgM e IgE.[5] La stessa comparsa di reazione allergica a prodotti contenenti PEG alla prima somministrazione suggerisce una pregressa sensibilizzazione al PEG stesso, che in alcuni casi può emergere dall'anamnesi approfondita in pazienti che riferiscono reazioni allergiche numerose e varie, nello specifico reazioni allergiche a

diverse e molteplici classi di farmaci, oppure a cosmetici ed altre sostanze contenenti PEG.

Ci troviamo di fronte alla sfida di organizzare una campagna vaccinale di massa, che deve da una parte permettere di vaccinare più persone possibile nel minor tempo possibile, ma anche garantire la sicurezza dei singoli individui.

Secondo di autori dell'articolo lo screening pre-vaccinale del paziente potrebbe essere così strutturato:

1. Ha una storia di reazione allergica severa a un farmaco iniettivo?
2. Ha una storia di reazione allergica severa ad un vaccino?
3. Ha una storia di reazioni allergiche severe ad altri allergeni (cibi, lattice, veleno di imenotteri)?
4. Ha una storia di reazioni allergiche a farmaci, cosmetici o prodotti contenenti PEG o polisorbato?

In caso di risposta negativa a tutte le domande, l'individuo può essere considerato a basso rischio e mantenuto in osservazione per 15 minuti dopo la somministrazione del vaccino.

In caso vi sia risposta affermativa alle domande 1, 2 o 3, l'individuo è considerato a medio rischio e necessita di almeno 30 minuti di osservazioni; inoltre, se la risposta positiva è alla prima o alla seconda domanda, bisogna approfondire la storia del paziente per capire se la reazione è avvenuta dopo la somministrazione di un farmaco che potrebbe contenere PEG: in questo caso, o in caso il paziente risponda affermativamente alla quarta domanda, il paziente è considerato ad alto rischio ed è indicata l'esecuzione di test cutanei con PEG e polisorbato, per eventualmente dimostrare la presenza di sensibilizzazione al PEG, che qualora confermata rappresenta una controindicazione alla somministrazione dei vaccini Pfizer e Moderna.

Tutti i vaccini al momento autorizzati prevedono la somministrazione di una prima dose e di un richiamo dopo almeno tre settimane.

È quindi fondamentale che i pazienti con reazione allergica insorta dopo la somministrazione della prima dose siano valutati dallo specialista allergologo, che questo dia corretta interpretazione dei sintomi riportati dal paziente, distinguendo tra reazioni avverse da vaccino (sono frequentemente riportati effetti avversi di tipo non allergico come cefalea, parestesie e reazioni locali nel sito di inoculo), reazioni vasovagali che il paziente può interpretare come manifestazione di allergia, e reazioni allergiche vere e proprie, differenziandole tra reazioni di grado lieve e moderato e reazioni anafilattiche. Nei pazienti con reazioni di grado lieve e moderato (comparsa di orticaria, sensazione di chiusura della gola o angioedema) è indicata l'esecuzione di prove cutanee per confermare l'eventuale sensibilizzazione agli eccipienti del vaccino, mentre nei pazienti con anafilassi dopo la prima dose è bene non procedere alla seconda somministrazione, visto l'elevato rischio di nuova reazione.

In tutti i casi, sia per le reazioni allergiche che per le reazioni avverse, è sempre indicato segnalare l'evento, sia da parte del medico vaccinatore che da parte del paziente, per garantire il fondamentale processo di farmacovigilanza ed aumentare la conoscenza sul profilo di sicurezza di queste formulazioni vaccinali.

## BIBLIOGRAFIA

1. McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, Sukumaran L, Jacobsen SJ, Klein NP, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:868-78. doi: 10.1016/j.jaci.2015.07.048. PMID: 26452420
2. Tom Shimabukuro, MD, MPH, MBA; Narayan Nair, MD. Allergic Reactions Including Anaphylaxis after Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *JAMA Insights Clinical Update.* JAMA. Published online January 21, 2021. doi:10.1001/jama.2021.0600



Società Italiana di  
Allergologia, Asma ed  
Immunologia Clinica

3. Stone CA Jr, Rukasin CRF, Beachkofsky TM, Phillips EJ. Immune-mediated adverse reactions to vaccines. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85:2694-706. doi: 10.1111/bcp.14112. PMID: 31472022; PMCID: PMC6955412.
4. Yang Q, Lai SK. Anti-PEG immunity: Emergence, characteristics, and unaddressed questions. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 2015;7:655-77. doi: 10.1002/wnan.1339. PMID: 25707913; PMCID: PMC4515207.
5. Zhou ZH, Stone CA Jr, Jakubovic B, Phillips EJ, Sussman G, Park J, et al. Anti-PEG IgE in anaphylaxis associated with polyethylene glycol. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020. In press. doi: 10.1016/j.jaip.2020.11.011. PMID: 33217616.