SOMMINISTRAZIONE DEL VACCINO ANTI COVID-19 IN PAZIENTI ALLERGICI O CON MALATTIE IMMUNOLOGICHE

A cura del Prof. Eustachio Nino Nettis. Versione del 11.04.2021

Questo documento schematizza "le linee di indirizzo sulla somministrazione del vaccino anti Covid-19 in soggetti con storia di allergia" per la valutazione diretta del rischio allergologico da vaccino anti Covid-19 riportate nei documenti dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), della SIAAIC (Società Italiana di Allergologia Asma e Immunologia Clinica), dell'AAITO (Associazione Allergologi ed Immunologi Italiani Territoriali ed Ospedalieri), della Regione Lombardia, dell'EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) e della WAO (World Allergy Organization). Inoltre schematizza il documento sulla vaccinazione anti Covid-19 della Task Force per le Malattie Autoimmuni/Autoinfiammatorie e Immunodeficienze Primitive e Secondarie della SIAAIC e il relativo documento dell'AIFA.

GENERALITA'

Tutti i soggetti vaccinati anti Covid-19 devono essere tenuti sotto osservazione per almeno 15 minuti dopo l'iniezione, per monitorare eventuali reazioni avverse.

E' fondamentale la valutazione del rischio di sviluppare una reazione allergica da vaccino anti Covid-19

A. per i soggetti che devono sottoporsi alla prima somministrazione di vaccino anti Covid-19;
B. per i soggetti che sviluppano una reazione alla loro prima dose di vaccino anti Covid-19.

PRIMA E SECONDA SOMMINISTRAZIONE DI VACCINO ANTI COVID-19

Prima di effettuare la prima somministrazione ed eventualmente la seconda somministrazione di vaccino anti Covid-19, ai pazienti va sottoposto un questionario allergologico al fine di valutare il rischio di insorgenza di una reazione allergica da vaccino anti Covid-19. Sarebbe preferibile inviare il questionario al paziente in anticipo rispetto alla seduta vaccinale. Si veda il file "QUESTIONARIO da farsi prima della vaccinazione anti Covid-19 versione 11.4.2021".

QUANDO RICHIEDERE LA CONSULENZA ALLERGOLOGICA

Prima di somministrare **la prima dose di vaccino** anti Covid-19, va richiesta la consulenza allergologica per il paziente che

1. riporti una reazione anafilattica severa (manifestazioni respiratorie e/o cardiocircolatorie) ad un farmaco iniettabile (endovena, intramuscolo, sottocute) contenente Polietilenglicole (PEG) o Polisorbati;
2. riporti una reazione grave nella preparazione di una colonscopia o con l'uso di lassativi (spesso contenenti PEG);
3. riporti una reazione anafilattica severa (manifestazioni respiratorie e/o cardiocircolatorie) ad un vaccino somministrato in passato contenente PEG o Polisorbati;
4. sia affetto da Mastocitosi/Sindrome da attivazione dei mastociti o Angioedema ereditario (in alternativa si può inviare il paziente a vaccinarsi in ambiente protetto).

Prima di somministrare **la seconda dose di vaccino** anti Covid-19, va richiesta la consulenza allergologica per il paziente che

1. riporti dopo la prima dose di vaccino una reazione allergica immediata di qualunque gravità (es. pomfi e/o angioedema e/o prurito generalizzato e/o lieve sintomatologia respiratoria, anafilassi).

QUANDO VACCINARE IN AMBIENTE PROTETTO

Ambiente protetto: la sede di vaccinazione in ambiente protetto deve essere ubicata in ospedale, ove sia presente sala adibita o adibibile a manovre rianimatorie. Dovrà essere reperibile il Collega Anestesista - Rianimatore. Si deve vaccinare in ambiente protetto qualora il paziente

- sia affetto da Asma Grave non controllato nonostante terapia ottimale (biologica e/o farmacologica); la vaccinazione va eseguita con osservazione di 60'.
- sia affetto da Mastocitosi/Sindrome da attivazione dei mastociti o Angioedema ereditario (in alternativa si può inviare il paziente a Consulenza Allergologica)

QUANDO SI VACCINANO SOGGETTI CON MALATTIE IMMUNOLOGICHE

Le norme comportamentali da adottare in caso di somministrazione di vaccino per ANTI COVID-19-19 in pazienti con malattie immunologiche sono contenute nel file "QUESTIONARIO da farsi prima della vaccinazione anti Covid-19 versione 11.4.2021".

PRESIDI, FARMACI D'EMERGENZA E GESTIONE DELL'ANAFILASSI

Le reazioni anafilattiche a vaccini anti Covid-19 sono rare. Infatti, fino ad oggi, negli USA, i vaccini anti Covid-19 sono stati responsabili mediamente di 1 reazione anafilattica su 200.000 dosi di Pfizer-BioNTech e di 1 reazione anafilattica su 360.000 dosi di Moderna.

I presidi e i farmaci necessari indispensabili e maggiormente raccomandati per fronteggiare eventuali emergenze che possano manifestarsi in seguito a somministrazione di vaccino anti Covid-19 (Tabella 4) prevedono in particolare:

- Siringhe da tubercolina con ago da intramuscolo già montato;
- Fiale di Adrenalina (fiale da 1mg/1ml, denominata anche adrenalina 1:1000), da tenere in frigo e al riparo dalla luce oppure adrenalina autoiniettabile (Fastjekt® 330);
- Tutto il materiale necessario per accesso venoso periferico;
- Fluidi per via endovenosa (Sodio Cloruro 0,9%);
- Clorfeniramina maleato fiale (Trimeton®);
- Idrocortisone 1000mg emisuccinato sodico fiale (Flebocortid®).

L'anafilassi si manifesta solitamente entro 15 minuti dalla somministrazione del vaccino con orticaria, difficoltà respiratoria e broncospasmo, collasso circolatorio con riduzione della pressione arteriosa. Il

trattamento deve essere iniziato il più presto possibile, appena vi sia il sospetto di anafilassi, senza attenderne l'evoluzione e il pieno sviluppo.

Ricordiamo che i 4 primi momenti "cardine" del trattamento dell'anafilassi sono:

1) Chiamare il Servizio di Emergenza;

2) Disporre il paziente in posizione supina con gambe sollevate a meno che il paziente stia vomitando;

3) Somministrare adrenalina per via intramuscolare profonda nel muscolo vasto laterale della coscia (0,01 mg/kg ossia 0,01 ml/kg per dose - (max 0,5 mg), da ripetere eventualmente dopo 5-15 minuti; in pratica si usi una siringa da tubercolina da 1ml, si tolga l'ago e lo si sostituisca con un ago da intramuscolo. Si aspiri adrenalina (fiale da 1mg/1ml) fino a 0,5 ml ossia si riempia metà siringa. Metà siringa di adrenalina corrisponde alla dose necessaria da somministrare in caso di anafilassi nel soggetto adulto. Si avvolga la siringa in foglio di alluminio per evitare l'esposizione alla luce e metterla in frigo così da averla già pronta per l'uso. È preferibile avere in frigo due siringhe pre-riempite con adrenalina. Non vi sono controindicazioni all'uso dell'adrenalina.

4) Assicurare un accesso venoso con infusione rapida di cristalloidi (soluzione fisiologica in bolo 20 ml/kg, ossia 1,4 litri in un soggetto di 70 kg, quasi 2 sacche da 500 ml nei primi 5 minuti), in caso di ipotensione.

GESTIONE DI UNA ORTICARIA ACUTA ALLERGICA

L'orticaria acuta allergica è caratterizzata dalla comparsa di pomfi o di angioedema o di entrambi. Si sviluppa solitamente entro 30 minuti dalla somministrazione del vaccino. Molto spesso resta tale oppure può essere il primo segno di una anafilassi. I pomfi, simili a punture di insetto, sono lesioni cutanee rosso-rosee rilevate pruriginose e fugaci. L'angioedema, simile ai pomfi ma più sviluppato in profondità, interessa più spesso le labbra e le palpebre, talvolta la laringe dando luogo a sensazione di soffocamento. Nelle forme lievi. l'orticaria acuta può essere trattata nell'adulto con 2 compresse di antistaminico (es. Kestine lio®, 2 compresse da sciogliere sotto la lingua) insieme eventualmente a steroidi orali (es. Deltacortene® 25 mg, una compressa). Le forme moderate-severe richiedono l'uso di Antistaminici e Cortisonici per via intramuscolare (im) o endovenosa (ev). Antistaminici: Trimeton® fiale, per via im oppure nei casi più gravi preferibilmente per via ev; dose da somministrare: 0,30-0,35 mg/kg, equivalente a circa due fiale in un soggetto di 70 kg di peso; per via ev somministrare il farmaco in 3-5 minuti. Cortisonici: Flebocortid Richter® fiale 100mg, 1 o 2 fiale per via im o ev. In ogni caso, l'antistaminico ha un effetto più rapido rispetto al cortisonico.

COMPONENTI DEI VACCINI ANTI COVID-19

Le reazioni allergiche ai componenti dei vaccini anti Covid-19 sono dovute agli eccipienti, in particolare al Polietilenglicole [Sinonimi: PEG, glicole propilenico, Macrogol, ossido di polietilene (PEO), poliossietilene] o ai Polisorbati. I vaccini anti Covid-19 Pfizer-BioNTech e Moderna contengono l'eccipiente PEG 2000. I vaccini anti Covid-19 AstraZeneca e Johnson & Johnson non contengono PEG ma contengono come eccipiente il Polisorbato 80. E' stata evidenziata una cross-reattività tra PEG e polisorbati in quanto strutturalmente simili.

PROF. EUSTACHIO NINO NETTIS
Allergologo, Immunologo Clinico e Dermatologo
Vice Presidente Nazionale della Società Italiana di Allergologia, Asma e Immunologia Clinica (SIAAIC)
Clinica Allergologica Universitaria – Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Bari
Email: ambulatorio.allergologia@uniba.it
Telefono: 347/3577208

Tabella 1: Farmaci iniettivi che contengono PEG [Sinonimi: Polietilenglicole, glicole propilenico, macrogol, ossido di polietilene (PEO), poliossietilene]

Principio Attivo (Nome Commerciale)	Sostanza sensibilizzante	Categoria farmacologica
Metilprednisolone acetato (Depomedrol)	PEG 3350	Corticosteroide
Medrossiprogesterone acetato (Depoprovera)	PEG 3350	Progestinico
Fosfolipidi esafluoruro di zolfo (SonoVue)	PEG 4000	Agente di contrasto per ultrasuoni
Biomatoprost implant (Durysta)	PEG	Riduce la pressione intraoculare nel glaucoma
Trastuzumab (Ogivri)	PEG 3350	Monoclonale per K mammario
Rilonacept (Arcalyst)	PEG 3350	Inibitore dell'interleuchina 1
Liposomi Perfluropropano (Definity)	PEG 5000	Agente di contrasto per ultrasuoni
Paclitaxel (Taxolo)	PEG 80	Antitumorale
Trastuzumab (Herceptin, Herzuma, Kanjinti, Ontruzant)	PEG 3350	Monoclonale per K mammario
Metossipolietilenglicole-epoetina beta (Mircera)	30 kD Metossipolietilenglicole-acido butanoico	Eritropoietina – simile
PEG-asparaginasi (Oncaspar)	Monometossipolietilenglicole	Antitumorale
Peflutren microsfere lipidiche (Optison)	PEG 5000	Agente di contrasto per Ecografia cardiaca
Pegfilgrastim (Neulasta)	20 kD Metossipolietilenglicole	Fattore stimolante granulociti
IFN-α pegilato (PegIntron, Pegasys)	Monometossi polietilenglicole + Polisorbato 80	Immunomodulatore

Si fa presente che si tratta di elenchi che potrebbero essere incompleti per l'ampia diffusione del PEG e dei polisorbati e per l'immissione in commercio di nuovi medicinali non disponibili al momento della preparazione del presente manoscritto

Tabella 2: Farmaci iniettivi che contengono Polisorbato (Sinonimo: tween)

Principio Attivo (Nome Commerciale)	**Tipo di Polisorbato**	**Categoria farmacologica**
Amiodarone Cloridrato (Amiodar)	Polisorbato 80	Antiaritmico
Docetaxel (Taxotere)	Polisorbato 80	Taxano Antitumorale
Exenatide (Bydureon ,Byetta)	Polisorbato 20	Antidiabetico
Insulina Glargine (Lantus)	Polisorbato 20	Insulina
Insulina glulisina (Apidra)	Polisorbato 20	Insulina
Dulaglutide (Trulicity)	Polisorbato 80	Antidiabetico
Interferon beta 1a Pegilato (Avonex, Plegridy)	Polisorbato 20	Interferone
Omalizumab (Xolair)	Polisorbato 20	Anticorpo Monoclonale
Trastuzumab (Herceptin, Herzuma, Kanjinti)	Polisorbato 20	Monoclonale per K mammario
Siltuximab (Sylvant)	Polisorbato 80	Anticorpo monoclonale
Paliperidone palmitato (Invega Trinza)	Polisorbato 20	Antipsicotico
Ialuronidasi (Hylenex recombinante)	Polisorbato 80	Adiuvanti
Adalimumab (Humira,Imraldi) Golimumab (Simponi) Guselkumab (Tremfya) Infiximab (Remsima, Remicade) Ustekinumab (Stelara)	Polisorbato 80	Anticorpi monoclonali per psoriasi
Ibalizumab (Trogarzo)	Polisorbato 80	Antiretrovirale
Interferon alfa-2b (Intron A)	Polisorbate 80	Antivirale
Interferone gamma-1B (Actimmune)	Polisorbato 20	Immunoterapici
Elotuzumab (Empliciti) Atezolizumab (Tecentriq) Avelumab (Bavencio) Bevacizumab (Avastin, Zirabev) Daratumumab (Darzalex) Denosumab (Prolia) Dinutuximab (Unituxin) Enfortumab (Padcev) Olaratumab (Lartruvo) Palifermin (Kepivance) Trastuzumab (Herceptin,Tra zimera) Belantamab (Blenrep) Inotuzumab ozogamicin (Besponsa) Ipilimumab (Yervoy) Isatuximab (Sarclisa)	Polisorbato 80 Polisorbato 20 Polisorbato 20 Polisorbato 20 Polisorbato 20 Polisorbato 20 Polisorbato 20 Polisorbato 20 Polisorbato 20 Polisorbato 20 Polisorbato 20 Polisorbato 80 Polisorbato 80 Polisorbato 80	Anticorpi monoclonali trattamento cancro

Mogamulizumab (Poteligeo) Moxetumomab pasudotox (Lumoxiti) Nivolumab (Opdivo) Ofatumumab (Arzerra) Pembrolizumab (Keytruda) Ramucirumab (Cyramza) Rituximab (Truxima, Rituxan, Ruxience)	Polisorbato 80 Polisorbato 80 Polisorbato 80 Polisorbato 80 Polisorbato 80 Polisorbato 80 Polisorbato 80	
Etoposide (Toposar)	Polisorbato 80	Chemioterapico
Medrossiprogesterone acetato (Depo-Provera)	Polisorbato 80	Contraccettivi
Triamcinolone Acetonide (Kenacort)	Polisorbato 80	Corticosteroidi
Imiglucerase (Cerezyme)	Polisorbato 80	Enzimi
Somatropin (Nutropin AQ Nuspin 5)	Polisorbato 20	Analogo fattore crescita
Ocrelizumab (Ocrevus) Teprotumumab (Tepezza) Remdesivir (Veklury) Romosozumab (Evenity) Burosomab (Crysvita) Canakinumab (Ilaris) Casirivimab /Imdevimab Eptinezumab (Vyepti) Fremanezumab (Ajovy) Inebilizumab (Uplizna) Raxibacumab	Polisorbato 20 Polisorbato 20 Polisorbato 80 Polisorbato 20 Polisorbato 80 Polisorbato 80 Polisorbato 80 Polisorbato 80 Polisorbato 80 Polisorbato 80 Polisorbato 80	Anticorpi monoclonali
Reteplase (Retavase)	Polisorbato 80	Trombolitici
Calcitriolo (Calcijex, Rocaltrol) Doxercalciferolo (Hectorol) Vitamine A, B1, B2, B6, C, D3, E, K (Infuvite)	Polisorbato 20 Polisorbato 20 Polisorbato 80	Vitamine
Fluad Flucelvax Quad	Polisorbato 80	Vaccini Antinfluenzali
Erythropoietin (Retacrit) Pegfilgrastim (Neulasta) Romiplostim (Nplate) Darbepoetina alfa (Aranesp) Filgrastim (Accofil, Nivestim, Granix, Zarzio ecc)	Polisorbato 20 Polisorbato 20 Polisorbato 20 Polisorbato 20 Polisorbato 80	Fattori di crescita ematopoietica
Peginterferon (Pegasys Pegintron)	Polisorbato 80	Antivirali
Interferon beta-1a (Avonex)	Polisorbato 20	Immunomodulatori
Sarilumab (Kevzara) Dupilumab (Dupixent) Mepolizumab (Nucala) Secukinumab (Cosentyx)	Polisorbato 20 Polisorbato 80 Polisorbato 80 Polisorbato 80	Inibitori dell'interleuchina
Aflibercept (Eylea) Ranibizumab (Lucentis) Brolucizumab (Beovu)	Polisorbato 20 Polisorbato 80 Polisorbato 80	Trattamento della degenerazione maculare

Si fa presente che si tratta di elenchi che potrebbero essere incompleti per l'ampia diffusione del PEG e deii polisorbati e per l'immissione in commercio di nuovi medicinali non disponibili al momento della preparazione del presente manoscritto

Tabella 3: Vaccini che contengono PEG e/o Polisorbato

Nome del Vaccino	Tipo di Vaccino	Eccipiente
AVAXIM	Vaccino Epatite A	Polisorbato 80
FLUAD	Vaccino influenzale inattivato	Polisorbato 80
GARDASIL 9	Vaccino del Papillomavirus Umano 9-valente	Polisorbato 80
PREVENAR 13	Vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato	Polisorbato 80
REVAXIS	Vaccino difterico, tetanico e della poliomielite (inattivato).	Polisorbato 80
ROTATEQ	Vaccino del rotavirus (vivo)	Polisorbato 80
TRUMENBA	Vaccino anti meningococco di gruppo B	Polisorbato 80
VAXZEVRIA (Astrazeneca)	Anti Covid-19 (Astrazeneca)	Polisorbato 80
JANSSEN (Johnson&Johnson)	Anti Covid-19 (Johnson&Johnson)	Polisorbato 80
MODERNA	Anti Covid-19 (Moderna)	PEG 2000
COMIRNATY (Pfizer)	Anti Covid-19 (Pfizer)	PEG 2000

Si fa presente che si tratta di elenchi che potrebbero essere incompleti per l'ampia diffusione del PEG e dei polisorbati e per l'immissione in commercio di nuovi medicinali non disponibili al momento della preparazionedel presente manoscritto

Tabella 4 Presidi indispensabili e maggiormente raccomandati per gestione anafilassi

Indispensabili	Maggiormente Raccomandati
Siringa da tubercolina con ago da intramuscolo	Maschera facciale O_2
Adrenalina (fiale da 1mg/1ml, denominata anche adrenalina 1:1000) oppure adrenalina autoiniettabile (Fastjekt® 330)	Saturimetro
Clorfeniramina maleato fiale (Trimeton®)	Salbutamolo spray (Ventolin®)
Stetoscopio	Fluidi per via endovenosa (Sodio Cloruro 0,9%)
Sfigmomanometro	Gel, elettrodi ed Ecg
Defibrillatore	Idrocortisone 1000mg emisuccinato sodico fiale (Flebocortid®)
Materiale per accesso venoso periferico	

Bibliografia essenziale

1. Calogiuri G, Foti C, **Nettis E**, Di Leo E, Macchia L, Vacca A. Polyethylene glycols and polysorbates: Two still neglected ingredients causing true IgE-mediated reactions. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019 Sep-Oct;7(7):2509-2510.
2. Klimek L, Jutel M, Akdis CA, Bousquet J, Akdis M, Torres-Jaen M et al. ARIA-EAACI statement on severe allergic reactions to COVID-19 vaccines - an EAACI-ARIA position paper. Allergy. 2020 Dec 30. doi: 10.1111/all.14726. Epub ahead of print. PMID: 33378789.
3. Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal Y, et al. WAO Anaphylaxis Committee. COVID-19 vaccine-associated anaphylaxis: A statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee. World Allergy Organ J. 2021 Feb;14(2):100517. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100517.
4. Asero R, Bilò B, Bonadonna P, Cortellini G, Di Gioacchino M, Gangemi S, Murzilli F, Senna GE. Linee di indirizzo per la gestione da parte degli allergologi dei pazienti a rischio di reazioni allergiche ai vaccini per COVID-19. http://www.siaaic.org. Documento versione del 15.02.2021.
5. Banerji A, Wickner PG, Saff R, Stone CA Jr, Robinson LB, Long AA, et al. mRNA Vaccines to Prevent COVID-19 Disease and Reported Allergic Reactions: Current Evidence and Suggested Approach. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Dec 31:S2213-2198(20)31411-2.
6. AIFA Guida alla valutazione delle reazioni avverse osservabili dopo vaccinazione http://www.aifa.gov.it/vaccini-covid-19 (accesso 11/4/2021)
7. Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni . Isti.tuto Superiore di Sanità. 2018. https://www.epicentro.iss.it/vaccini/pdf/19_3_web.pdf (accesso 13/1/2021): Ambiente protetto: centro dove la vaccinazione è eseguita con la supervisione di personale medico che sappia intervenire con assistenza cardio-polmonare avanzata.
8. Maggi E, D'Amelio R, Laganà B, Lunardi C, Migliorini P, Parronchi P, Quinti I, Racanelli V, Vacca A. Documento sulla vaccinazione anti-COVID della Task Force per le Malattie Autoimmuni/Autoinfiammatorie e Immunodeficienze Primitive e Secondarie della SIAAIC. http://www.siaaic.org, Documento versione del 28.01.2021.
9. Stone CA Jr, Liu Y, Relling MV, Krantz MS, Pratt AL, Abreo A, et al. Immediate hypersensitivity to polyethylene glycols and polysorbates: More common than we have recognized. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7:1533-40.e8.
10. Institute for Vaccine Safety. Excipients in Vaccines per 0.5 mL Dose. Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. Baltimore, MD. (Accessed December 21, 2020 at https://vaccinesafety.edu/components-excipients.htm).
11. U.S. National Library of Medicine. DailyMed Advanced Search. National Institutes of Health. Washington D.C., USA. (Accessed December 21, 2020 at https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/advanced-search.cfm).
12. Pastorello E, Monaco G, Costantino MT. Guida per la somministrazione del vaccino COVID-19 in soggetti con storia di allergia. Documento Covid della Regione Lombardia, 2020-21.
13. 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.
14. Bibera MAT, Lo KMK, Steele A. Potential cross-reactivity of polysorbate 80 and cremophor: A case report. J Oncol Pharm Pract. 2020;26:1279-81. doi:10.1177/1078155219896848. PMID: 31955702.
15. Winnipeg Regional Health Authority. Anaphylaxis vs Vasovagal Reactions. Winnipeg, Manitoba, CA. (Accessed December 21, 2020 at https://professionals. wrha.mb.ca /old/professionals/immunization/files/Anaphy vs VasReactionTable.pdf.