

## **SI PUO' PRATICARE IL VACCINO ANTINFLUENZALE AI SOGGETTI CON ALLERGIA ALLE UOVA?**

**Renato Ariano**

**A.S.L. n° 1 Imperiese**

Recentemente (durante la recente pandemia globale dell'influenza A virus H1N1 nel 2009-2010) gli studiosi del settore hanno dimostrato un rinnovato interesse per la sicurezza della somministrazione di vaccini contenenti uovo nei soggetti allergici.

Il vaccino contro l'H1N1 Influenza A (H1N1), come il vaccino influenzale stagionale trivalente (TIV), si sviluppa su uova di pollo embrionale; perciò sorge la preoccupazione che la contaminazione residua con ovoalbumina possa provocare reazioni allergiche di tipo I.

Storicamente, anche se è stata raccomandata cautela nella somministrazione di vaccino contro l'influenza in soggetti allergici alle uova, sappiamo dalle precedenti esperienze che molte persone con diagnosi certa o sospetta allergia all'uovo possono ricevere la vaccinazione antinfluenzale con successo, se si adottano delle precauzioni. Esempi di precauzioni che sono state utilizzate sono gli skin tests con i vaccini e la somministrazione in due step del vaccino (una prima dose del 10%, seguita da una dose col 90% dopo un breve periodo di somministrazione), infine una desensibilizzazione graduale.

In alcune circostanze, agli individui allergici all'uovo è stato consigliato di non farsi vaccinare con questi prodotti.

Nello scorso anno, a causa dell'urgenza di proteggere i pazienti dalla pandemia influenzale, gruppi di ricercatori hanno riesaminato la questione della sicurezza di questo vaccino nei soggetti allergici alle uova.

### **RECENTI SVILUPPI**

L'anno scorso, diversi studi hanno contribuito a chiarire la questione della sicurezza del vaccino antinfluenzale.

Due gruppi hanno analizzato separatamente il contenuto ovoalbumina del vaccino prodotti da diverse ditte, sia per H1N1 e TIV. I risultati hanno dimostrato che le partite di TIV analizzate contenevano meno di 1.2µg/mL di ovoalbumina, e H1N1 inferiore a 0,1 µg/mL (1, 2).

Un'indagine precedente nel 1990, aveva dimostrato che i lotti di TIV contenenti meno a 1,2 mg / ml erano ben tollerati nei soggetti allergici all'uovo in EA se somministrati dopo esecuzione di tests cutanei e con una somministrazione graduale in due passaggi (3).

Anche se nessuno studio aveva dimostrato rischio dei vaccini contenenti un livello superiore di ovoalbumina, molti esperti invitano alla prudenza ed, eventualmente, anche a non effettuare la vaccinazione con lotti a maggiore contenuto di ovoalbumina. Molte aziende hanno cominciato ad indicare il contenuto d'ovoalbumina sul foglietto illustrativo(4-6).

Tre studi hanno poi riesaminato il problema. Uno studio retrospettivo di 171 pazienti allergici all'uovo, senza una storia d'anafilassi o di grave reazione, attribuita all'uovo ha suggerito che vaccino dovrebbe essere somministrato con il doppio step graduale, senza eseguire gli skin test col vaccino. Sette pazienti (4%) hanno sviluppato sintomatologia sistemica, e il 17% ha presentato sintomi locali.

Un ampio studio prospettico canadese, utilizzando come adiuvante lo squalene, ed un vaccino H1N1 contenente meno di 0,03 mg / mL ovoalbumina, ha mostrato che il vaccino è stato essere tranquillamente somministrato come una singola dose (secondo l'età), senza previo skin test controllo 758 pazienti allergici all'uovo, senza presentare reazioni. Venivano anche esaminati anche 393 soggetti non allergici di controllo. In questo studio, 17 pazienti (2%) presentarono sintomi lievi rispetto al 3,1% nel gruppo di controllo, e non si verificò alcun caso di anafilassi (7).

In conformità a questi risultati positivi, sono stati quindi vaccinati, secondo lo stesso protocollo, ulteriori 3.640 pazienti con allergia all'uovo auto-riferita; di questi solo 69 (1,9%) presentarono sintomi tipici di una reazione allergica, e tra questi 2 persone necessitarono di un trattamento con adrenalina (8).

Infine, vi è un altro studio prospettico controllato della vaccinazione H1N1 in 105 pazienti allergici all'uovo, di cui 25 con una storia d'anafilassi all'uovo, e 19 soggetti di controllo non allergici all'uovo, ha dimostrato che gli skin tests col vaccino non era predittivo per la tolleranza al vaccino, che l'utilizzo dello schema di terapia in due step non era necessario.

Presentavano sintomi, non sicuramente di natura allergica, solo tre pazienti allergici all'uovo (2,4%) e un soggetto di controllo (5,2%).

Questo gruppo inoltre dimostrato che lo skin test, con contenuto crescente di ovoalbumina, poteva inoltre indurre una risposta di tipo irritativo (9).

Un quarto studio, non ancora pubblicato, e che utilizzava i dati retrospettivi di stagione influenzale dello scorso anno, ha presentato analoghi risultati con le conclusioni che il vaccino può essere somministrato con successo agli individui allergici all'uovo.

## **VALUTAZIONE DELL'ALLERGIA ALL'UOVO**

Le persone con una storia sospetta di allergia all'uovo e che hanno l'indicazione per la vaccinazione antinfluenzale dovrebbero sempre essere valutate da uno specialista in allergologo. La valutazione deve includere una storia dettagliata. Se la storia clinica indica un sospetto per l'allergia all'uovo allergia, occorre eseguire i tests cutanei e RAST per l'uovo. La concordanza di storia clinica e dei risultati dei tests può così confermare la diagnosi ma, in caso di ulteriore dubbio può essere necessaria la prova di tolleranza orale.

## **RACCOMANDAZIONI GENERALI PER LA VACCINAZIONE DEI SOGGETTI ALLERGICI ALL'UOVO CON TIV**

Le recenti ricerche, sopra riassunte, hanno dimostrato che il vaccino antinfluenzale può essere somministrato con successo anche agli individui allergici all'uovo attraverso una serie di approcci.

In generale, anche se non vi è alcuna prova definitiva in merito, è in ogni modo raccomandato l'impiego dei vaccini a più basso contenuto d'ovoalbumina (5, 6).

Per questa stagione influenzale, è più raccomandata il preventivo l'utilizzo dei prick tests col vaccino in quanto, in due studi pubblicati quest'anno, il vaccino è stato somministrato in sicurezza senza l'uso di test cutanei. Il Prick test può tuttavia ancora essere di utilità in casi particolari (ad esempio, il paziente con una storia documentata di una reazione allergica specificamente per TIV o vaccino H1N1), come un ulteriore livello di cautela.

## **PROTOCOLLI DI VACCINAZIONE:**

Siamo a favore di uno dei due approcci per la gestione del TIV in questa stagione, entrambi i quali sono stati utilizzati con successo per fornire TIV agli individui allergici all'uovo: 1) agli individui allergici all'uovo si può somministrare il vaccino TIV in due tempi:

Prima si somministra il 10% della dose (relativa all'età del soggetto), tenendolo in osservazione per un periodo di 30 minuti. Se non insorgono dei sintomi, può essere somministrato il 90% rimanente, sempre con una osservazione di 30 minuti per verificare lo sviluppo di eventuali sintomi.

Per le vaccinazioni di richiamo si utilizzerà lo stesso metodo e la stessa ditta produttrice.

Se la reazione in uno di questi step si verifica una reazione, la vaccinazione deve essere sospesa e il paziente deve essere rivalutata da un allergologo esperto .

2) gli individui allergici all'uovo possono ricevere TIV senza skin test con il vaccino, in singola dose. Il paziente deve essere tenuto in osservazione per 30 minuti dopo l'iniezione.

per lo sviluppo dei sintomi. Per le vaccinazioni di richiamo si utilizzerà lo stesso metodo e la stessa ditta produttrice.

I ricercatori consigliano di adottare uno di questi approcci. Entrambi i protocolli sono supportate da studi recentemente pubblicati che hanno dimostrato che il vaccino è stato con successo somministrato anche a pazienti allergici all'uovo allergici all'uovo e attualmente non vi è evidenza che uno dei due protocolli si sia dimostrato superiore rispetto all'altro.

## **PAZIENTI CON UNA STORIA D'ANAFILASSI DA UOVA**

Non esistono ancora un chiaro consenso su come vaccinare gli individui con una storia di anafilassi o di grave allergia alle uova. Il Red Book edito dall'American Academy of Pediatrics recita, in proposito: "I bambini con gravi reazioni allergiche nei confronti di proteine di pollo o uova (ad esempio, orticaria, angioedema, asma allergica, anafilassi o sistemici) non devono ricevere questi vaccini" (10). Tuttavia, come abbiamo detto in precedenza, molti bambini con storia di allergia all'uovo hanno ricevuto il vaccino in precedenza, senza incidenti (3, 8, 9).

Due studi, che si riferiscono alla stagione influenzale dell'anno scorso, hanno dimostrato che precedenti reazioni gravi non costituiscono un fattore di rischio sia per la vaccinazione H1N1 o vaccinazione TIV, e che entrambi i tipi di vaccino sono stati ben tollerato se somministrato sia in due fasi sia come singola dose.

Il protocollo in due fasi è maggiormente raccomandato dei produttori, ma ricordiamo che non esistono ancora studi controllati che dimostrino la maggiore sicurezza di un protocollo di vaccinazione rispetto all'altro.

Negli anni precedenti era nata la preoccupazione di possibili differenze significative nel contenuto di ovoalbumina tra i diversi lotti. Per questo motivo, si è raccomandava che i pazienti che dovevano effettuare una dose di richiamo la ottenessero dallo stesso lotto. Tuttavia, i dati provenienti da lotti vaccino dello scorso anno non hanno rivelato grandi differenze nel contenuto ovoalbumina, ed in uno studio non ha trovato reazioni prodotte somministrazione intenzionale di una partita diversa. Per questo, anche eseguire il richiamo del vaccino con lo stesso lotto rimane un'opzione possibile, ma solo per coloro che cercano un approccio il più prudente possibile.

Si raccomanda vivamente che il vaccino sia somministrato in ambiente idoneo dotato di tutte le procedure necessarie per un'eventuale rianimazione e di mantenere in osservazione tutti i pazienti per un congruo intervallo di tempo. Diversi studi effettuati negli Stati Uniti hanno utilizzato il periodo di 30 minuti. Un recente studio canadese ha utilizzato un 60 minuti come periodo d'osservazione.

La scelta di 30 minuti costituisce l'intervallo classico d'osservazione attualmente raccomandato per i pazienti sottoposti a immunoterapia specifica per via sottocutanea.

Quest'anno, la maggior parte dei produttori ha indicato un limite massimo di contenuto ovalbumina per 0,5 ml dose di TIV.

## LIVELLI DI CONTENUTO D'OVALBUMINA PRESENTE NEI VACCINI PER INFLUENZA 2010-2011

PRODOTTO	DITTA	FASCIA DI ETA'	CONTENUTO DI OVALBUMINA (dichiarato nel foglietto illustrativo)
Afluria	CSL Biotherapies (Merck)	9 years and older	< 1 µg
Agriflu	Novartis	18 years and older	< 0.4 µg
Fluarix	GlaxoSmithKline	3 years and older	< 0.05 µg
FluLaval	ID Biomedical Corp. of Quebec (GSK)	18 years and older	< 1 µg
FluMist (nasal)	MedImmune	2 years to 49 years	Level not listed
Fluvirin	Novartis	4 years and older	< 1 µg
Fluzone	Sanofi, Pasteur	6 mo and older	Level not listed

\*Livelli per 0.5mL

### Bibliografia

- Li JT, Rank MA, Squillace DL, Kita H. Ovalbumin content of influenza vaccines. *J Allergy Clin Immunol*; 125:1412-3; author reply 3-4.
- Waibel KH, Gomez R. Ovalbumin content in 2009 to 2010 seasonal and H1N1 monovalent influenza vaccines. *J Allergy Clin Immunol*; 125:749-51, 51 e1.
- James JM, Zeiger RS, Lester MR, Fasano MB, Gern JE, Mansfield LE, et al. Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy. *J Pediatr* 1998; 133:624-8.
- Zeiger RS. Current issues with influenza vaccination in egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:834-40.
- Li JT. Administering the H1N1 influenza vaccine in patients with suspected egg allergy. 2009. [http://aaaai.org/media/h1n1/egg\\_allergy\\_li.pdf](http://aaaai.org/media/h1n1/egg_allergy_li.pdf). Accessed August 20, 2010.
- Kelso JM. Administration of influenza vaccines to patients with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol*; 125:800-2.
- Chung EY, Huang L, Schneider L. Safety of influenza vaccine administration in egg-allergic patients. *Pediatrics*; 125:e1024-30.
- Gagnon R, Primeau MN, Des Roches A, Lemire C, Kagan R, Carr S, et al. Safe vaccination of patients with egg allergy with an adjuvanted pandemic H1N1 vaccine. *J Allergy Clin Immunol*; 126:317-23.
- Greenhawt M, Chernin A, Howe L, Li J, Sanders G. The Safety of H1N1 Influenza A Vaccine in Egg Allergic Children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; In Press.
- American Academy of Pediatrics. Influenza. In: Pickering LK, ed. *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009:400-412. Available at: <http://aapredbook.aappublications.org/cgi/content/full/2009/1/3.64>. Accessed June 18, 2010.