

RIAP

Organo Ufficiale della Società Italiana
di Allergologia e Immunologia Pediatrica

In questo numero:

editoriale

allergologia

Immunoterapia Specifica. Oltre i prodotti registrati. Focus sugli NPP

allergologia

Come si eseguono i Test di Provocazione per alimenti nei Centri di Allergologia in Italia?

vaccini

L'adiuvante nei vaccini: è davvero un problema?

vaccini

La prevenzione dell'influenza in età pediatrica

domande frequenti in Immuno-Allergologia:

le Commissioni rispondono

Quiz aerobiologia, inquinamento ambientale e monitoraggio pazienti

letto e commentato

Allergy testing in children with low-risk penicillin allergy symptoms

uno 2018 ■ anno XXXII

www.riaponline.it

PACINI
EDITORE
MEDICINA



Organo Ufficiale della Società Italiana
di Allergologia e Immunologia Pediatrica

RIAP

Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica

Direttore Editoriale e Scientifico

Giampaolo Ricci

Co-Direttore Editoriale e Scientifico

Salvatore Barberi

Comitato di Redazione

Raffaele Badolato, Ahmad Kantar,
Massimo Landi, Alberto Martelli,
Diego Peroni, Caterina Rizzo

Segreteria Scientifica

Carla Mastroilli

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP

Presidente

Marzia Duse

Vice Presidente

Domenico Minasi

Tesoriere

Ahmad Kantar

Consiglieri

Elena Galli, Giovanni Battista Pajno, Diego Peroni,
Mariangela Tosca

Segretario

Enrico Properi

Revisori dei conti

Elisa Anastasio, Lucia Caminiti

Edizione

Pacini Editore Srl
Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa
Tel. 050 31 30 11 • Fax 050 31 30 300
info@pacinieditore.it • www.pacinimedica.it

Marketing Dpt Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli
Medical Project - Marketing Director
Tel. 050 31 30 255 • atognelli@pacinieditore.it

Fabio Poponcini
Sales Manager
Tel. 050 31 30 218 • fpoponcini@pacinieditore.it

Alessandra Crosato
Junior Sales Manager
Tel. 050 31 30 239 • acrosato@pacinieditore.it

Manuela Mori
Advertising Manager
Tel. 050 31 30 217 • mmori@pacinieditore.it

Redazione

Lisa Andreazzi
Tel. 050 31 30 285 • landreazzi@pacinieditore.it

Segreteria scientifica

Tel. 050 31 30 223 • redazione.riap@pacinieditore.it

Grafica e impaginazione

Massimo Arcidiacono
Tel. 050 31 30 231 • marcidiacono@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



Seguici su www.facebook.com/pacinimedica

uno 2018 ■ anno XXXII

www.riaponline.it

**PACINI
EDITORE
MEDICINA**

editoriale

Giampaolo Ricci, Salvatore Barberi 1

allergologia

Immunoterapia Specifica. Oltre i prodotti registrati. Focus sugli NPP

a cura della Commissione Immunoterapia Specifica della SIAIP

Guglielmo Scala, Diego Peroni, Giovanni Traina, Massimo Landi, Giovanna De Castro, Claudia Angelucci, Annalisa di Coste, Salvatore Barberi 2

allergologia

Come si eseguono i Test di Provocazione per alimenti nei Centri di Allergologia in Italia?

a cura della Commissione Diagnostica della SIAIP

Davide Caimmi, Pasquale Comberiati, Stefania Arasi, Simona Barni, Lucia Diaferio, Carla Mastrorilli, Umberto Pelosi, Francesco Paravati 7

vaccini

L'adiuvante nei vaccini: è davvero un problema?

Giovanni Simeone, Bianca Laura Cinicola

e a cura della Commissione Vaccini della SIAIP

Caterina Rizzo, Clementina Canessa, Loredana Chini, Giuliana Giardino, Giovanni Rezza, Viviana Moschese 15

vaccini

La prevenzione dell'influenza in età pediatrica

Susanna Esposito 27

domande frequenti in Immuno-Allergologia: le Commissioni rispondono

a cura di Iride Dello Iacono

Quiz aerobiologia, inquinamento ambientale e monitoraggio pazienti

COMMISSIONE AEROBIOLOGIA, INQUINAMENTO AMBIENTALE E MONITORAGGIO PAZIENTI

(coordinatore Salvatore Tripodi) 35

letto e commentato

da: Ilaria Testa

Allergy testing in children with low-risk penicillin allergy symptoms

D. Vyles, J. Adams, A. Chiu, et al. 40

errata corrige

Impatto della pertosse nella popolazione e strategie di prevenzione vaccinale

Maria Francesca Piazza, Cecilia Trucchi, Chiara Paganino, Andrea Orsi, Filippo Ansaldo 42





Vogliamo aprire questo editoriale con una notizia che non riguarda direttamente il primo fascicolo del 2018 ma il supplemento allegato a questo numero: si tratta del lavoro a cura della Commissione Allergie Alimentari unitamente alla Commissione Diagnostica Allergologica della SIAIP dal titolo "Il test di provocazione orale per alimenti nella pratica clinica". È un ottimo lavoro sia sotto il profilo metodologico che dei risultati. Il fatto di costituire un unicum a parte, permette di tenerlo come vademecum negli ambulatori dove il test di provocazione alimentare viene svolto. L'aver suddiviso il test per "raccomandazioni" vuole dare risposte a delle domande precise che possono presentarsi nella pratica ambulatoriale e/o ospedaliera. Quello che era diffuso in tante pubblicazioni, qui è sintetizzato in modo semplice ma esaustivo. Vi invitiamo a leggerlo! Del resto i centri dove si fanno i test di provocazione alimentare in Italia sono molti, come ben descritto nel lavoro di Davide Caimmi e della Commissione diagnostica.

Il controllo delle malattie infettive attraverso le vaccinazioni di massa, scontro ancora caldo in questi mesi dove nel 2017 abbiamo avuto più di 5000 casi di morbillo in Italia e 4 morti (secondi in Europa dopo la Ucraina), deve indurre a conoscere tutti i risvolti possibili sulle vaccinazioni: il lavoro di Caterina Rizzo e della Commissione Vaccini sul ruolo degli adiuvanti nei vaccini si inserisce in questa logica: quando non si può colpire il vaccino si individuano colpe sugli adiuvanti, colpe che si dimostrano assolutamente assenti. Su questo percorso troviamo anche l'articolo di Susanna Esposito per la prevenzione dell'influenza in età pediatrica; studi recenti hanno chiaramente indicato che, anche *"nel bambino più piccolo, quello di età compresa tra i 6 e i 24-36 mesi di vita, il vaccino contro l'influenza ha ottime capacità preventive"*, del tutto analoghe o addirittura superiori a quelle da tempo dimostrate nell'anziano. L'immunoterapia specifica ha avuto nell'ultimo decennio un passaggio rilevante portando alcuni prodotti nella categoria di farmaci: infatti alcuni estratti per Graminacee sono stati registrati come "farmaci" e dispensati dal SSN in fascia A, con piano terapeutico. Tuttavia, la maggior parte delle nostre terapie viene svolta ancora con le soluzioni acquose o tablet definite come *Named Patient Product (NPP)*. La qualità e quantità di studi che hanno portato alla registrazione non deve costituire una aprioristica condizione negativa per il giudizio sugli NNP. Anche in questi prodotti la qualità degli estratti è mediamente migliorata negli ultimi anni, e le prove di efficacia sono convincenti. L'immunoterapia allergene specifica, anche attraverso i prodotti non registrati, si sta avvicinando al concetto di medicina personalizzata: bisogna però scegliere con attenzione il prodotto da utilizzare conoscendone il contenuto con il maggior dettaglio possibile alla luce della letteratura scientifica pubblicata.

Giampaolo e Salvatore



Immunoterapia Specifica. Oltre i prodotti registrati. Focus sugli NPP

a cura della Commissione
Immunoterapia Specifica
della SIAIP

Guglielmo Scala¹

Diego Peroni²

Giovanni Traina³

Massimo Landi⁴

Giovanna De Castro⁵

Claudia Angelucci²

Annalisa di Coste⁵

Salvatore Barberi⁶ (coordinatore)

¹ UOSD Allergologia Loreto Crispi, Napoli; ² U.O. Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Pisa;

³ ASST-Melegnano-Martesana (Milano) U.O.C. di Pediatria e Neonatologia di Melzo e Cernusco sul Naviglio; ⁴ Pediatra di famiglia - Torino, Collaboratore di ricerca Allergologia e Pneumologia Pediatrica IBIM CNR Palermo;

⁵ Allergologia e Immunologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria e NPI, Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma;

⁶ ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano

Parole chiave:

Immunoterapia specifica, AIT, NPP

Corrispondenza

Guglielmo Scala

UOSD Allergologia Loreto Crispi, Napoli

E-mail: guglielmoscala@gmail.com

Abstract

L'immunoterapia allergene-specifica (AIT) è l'unica terapia etiologica delle allergopatie respiratorie e la sola che abbia un effetto *disease-modifying*. A differenza della farmacoterapia, l'effetto dell'AIT persiste anche dopo la sospensione del trattamento. L'AIT riduce la probabilità di sviluppare asma nei soggetti con rinite allergica e riduce il rischio di nuove sensibilizzazioni. Le vie di somministrazione più spesso impiegate sono la via sottocutanea (SCIT) e la sublinguale (SLIT). L'AIT prodotta per il singolo paziente è detta NPP (Named Patient Product). La qualità degli estratti disponibili ha subito negli anni un deciso e sostanziale miglioramento, anche se ogni azienda produttrice utilizza dei criteri di standardizzazione in-house, il che rende non confrontabili tra loro estratti di aziende diverse.

Oggi sono in commercio in Italia due estratti registrati di graminacee, dispensati dal SSN con piano terapeutico, mentre un estratto di Acari Dermatofagoidi è in corso di registrazione. La maggioranza delle prescrizioni di AIT tuttavia resta nell'ambito NPP. Nei prossimi mesi l'AIFA procederà ad una progressiva regolamentazione dei prodotti NPP.

Introduzione

L'immunoterapia allergene-specifica (AIT) è l'unica terapia etiologica delle allergopatie respiratorie e la sola che abbia un effetto *disease-modifying*, la capacità cioè di incidere favorevolmente sulla storia naturale della malattia¹⁻¹³. L'AIT è utilizzata nei pazienti affetti da rinocongiuntivite allergica e asma bronchiale e può essere somministrata per via iniettiva sottocutanea (SCIT) o per via sublinguale (SLIT). Vie alternative di somministrazione quali quella epicutanea e intralinfatica e indicazioni diverse, quali la dermatite atopica e l'allergia alimentare, esulano dal tema di questa review. A differenza della farmacoterapia, l'effetto dell'AIT persiste anche dopo la sospensione del trattamento. L'AIT riduce la probabilità di sviluppare asma nei soggetti con rinite allergica e riduce il rischio di nuove sensibilizzazioni^{7,8}.

Nonostante i benefici dimostrati nel trattamento delle allergopatie respiratorie, l'AIT è molto sottoutilizzata. Questo può essere dovuto alla complessità degli schemi terapeutici e al timore di possibili reazioni avverse, almeno per quanto riguarda la forma iniettiva¹⁴.

Ancora oggi, benché l'AIT sia utilizzata da oltre un secolo, l'atteggiamento del mondo scientifico nei confronti di questo trattamento non è univoco. Convinti sostenitori e strenui detrattori continuano a confrontarsi sulle riviste scientifiche e nelle sedi congressuali in interminabili "pro & cons". Le profonde differen-

ze che esistono tra i diversi prodotti rendono di fatto impossibile considerare le dimostrazioni di efficacia dell'AIT come un *unicum*, applicabile a qualsiasi paziente allergico. Così come per altre classi di farmaci, anche nel caso dell'AIT è opportuno che le valutazioni di efficacia, indicazioni e sicurezza, non siano tanto rivolte all'AIT nel suo complesso quanto in maniera specifica ad ogni singolo prodotto.

Nella maggioranza dei casi la prescrizione di AIT è specifica e nominale per il singolo paziente ed è spedita direttamente al domicilio, in un rapporto esclusivo azienda-paziente, mutuato e mediato dal medico prescrittore. Questo tipo di prodotto è chiamato Named Patient Product (NPP). Solo alcuni estratti sono invece stati registrati come "farmaci" e dispensati dal SSN in fascia A, con piano terapeutico.

Premesse storiche

L'AIT nasce oltre un secolo fa come terapia empirica dalle esperienze di Noon su pazienti pollinosici. Gli effetti clinici furono convincenti al punto da far decollare la produzione di estratti allergenici a livello industriale. Alla produzione dell'estratto di graminacee seguì quella di altri estratti rilevanti dal punto di vista epidemiologico quali i pollini di ambrosia (ragweed), di betulla, di olivo, di parietaria oltre ad estratti di muffe quali l'alternaria e di acari dermatofagoidi. La produzione industriale di estratti utilizzabili nella clinica richiedeva competenze profonde e diversificate. Entomologi, agronomi e microbiologi lavorarono per il perfezionamento delle metodiche di identificazione, titolazione e purificazione degli estratti rispettivamente di acari, di pollini e di miceti. La composizione proteica dei prodotti non era peraltro precisamente definita né dal punto di vista qualitativo (quali molecole fossero presenti nell'estratto) né quantitativo (le relative concentrazioni). Le procedure di estrazione possono modificare la composizione di un estratto crudo in base alle caratteristiche fisico-chimiche delle singole molecole che lo compongono (punto isoelettrico, peso molecolare, termolabilità). Anche nell'ambito della stessa azienda accadeva che lotti successivi non avessero caratteristiche identiche. Nella pratica clinica era, infatti, buona norma prudenziale dimezzare la prima dose quando si inaugurava un flacone nuovo nel corso di un mante-

nimento. Le prescrizioni erano fatte dagli allergologi, caso per caso, sulla base dell'esperienza personale, utilizzando talora anche miscele di allergeni.

Negli ultimi anni le procedure industriali di produzione e standardizzazione degli estratti sono andate incontro a un significativo miglioramento e, nell'ambito di ciascuna azienda produttrice, i diversi lotti sono oggi ritenuti omogenei per concentrazione proteica e potenza biologica. Purtroppo però ogni azienda continua a utilizzare criteri di standardizzazione interni (*in-house*). Ne deriva che estratti della stessa fonte allergenica provenienti da aziende diverse possono essere molto diversi tra loro, del tutto non comparabili¹⁵ con ovvie ricadute sia sulla pratica clinica che sulla valutazione dei dati scientifici.

Farmaci e "non farmaci"

Dal 2006, sono stati pubblicati una serie di studi effettuati su grandi numeri di pazienti adulti e pediatrici (*big trials*), allergici alle graminacee, in cui è stato utilizzato, come estratto terapeutico, sia il polline della sola codolina (*Phleum Pratense*) (ALK Abellò)¹⁶⁻¹⁹ sia di una miscela di cinque graminacee, mazzolina (*Dactylis glomerata*), paleo odoroso (*Anthoxanthum odoratum*), logliarello (*Lolium perenne L.*), erba dei prati (*Poa pratensis*) e codolina (*Phleum pratense*) (Stallergenes)²⁰⁻²¹. La forma farmaceutica di entrambi i prodotti è quella di compresse sublinguali (*tablets*). Si tratta di un estratto completo, contenente quindi tutte le proteine (allergeniche e non) della fonte primaria, ma per la prima volta l'estratto è titolato in maniera univoca su una molecola specifica (Phl p5), sensibilizzante primario della Codolina, espressa in microgrammi. Questi prodotti sono entrati a pieno titolo nella fascia di prescrivibilità con lo status di "farmaci" e sono dispensati dal SSN in fascia "A", con piano terapeutico. Oltre al polline di graminacee è entrato in commercio in Italia l'estratto di Dermatofagoidi, già presente sul mercato in diverse nazioni europee. Nel frattempo l'FDA ha autorizzato il commercio negli USA delle *tablet* di graminacee, ambrosia (*ragweed*) e dermatofagoidi.

La presenza sul mercato di prodotti per AIT registrati e quindi considerati "farmaci", ha inevitabilmente riaperto la discussione sugli NPP, considerati, per contrasto, "non farmaci" ma che ciononostante continuano a

Tabella I. Confronto tra prodotti registrati e NPP.

	Registrati	NPP
Scheda tecnica ufficiale	Sì	No
Controllo del prezzo	Sì	No
Obbligo di studi registrativi	Sì	No
Attività di farmacovigilanza obbligatoria	Sì	Sì
Definizione chiara indicazioni terapeutiche	Sì	Sì
Posologia modificabile	No*	Sì§
Modifiche in scheda tecnica	No*	Sì§

* previa approvazione AIFA; § a discrezione del produttore

essere largamente utilizzati. In linea teorica un prodotto non registrato è più difficile da valutare in quanto i regolamenti europei fanno riferimento solo ai prodotti registrati (Tab. 1). Non esiste però un'equazione che legghi la registrazione alla "qualità" del prodotto. La grande maggioranza degli studi disponibili sono stati effettuati con prodotti NPP. Basti ricordare, per esempio, gli estratti terapeutici per allergie a veleno di imenotteri che rientrano appunto tra gli NPP e che rappresentano una terapia salvavita e obbligatoria nei pazienti a rischio di anafilassi e sono stati il punto di riferimento storico per lo studio dell'AIT sia per quanto riguarda gli studi sull'efficacia clinica che per la comprensione dei meccanismi immunologici.

I primi cosiddetti *big trials* registrativi sono stati eseguiti su pazienti allergici alle graminacee. Questo è dovuto a diversi fattori: i pollini di graminacee sono ubiquitari e la stagione pollinica è breve ed è di solito lontana dalle epidemie virali dei mesi freddi. Quindi nell'arco di pochi mesi si riesce ad avere un quadro chiaro sull'efficacia di un trattamento, sempre che la stagione pollinica nell'anno dello studio sia stata adeguata ad evocare sintomi. Al contrario, gli studi sugli allergeni perenni, come gli acari, sono mediamente più costosi e indaginosi. Il sovrapporsi, ai sintomi dovuti all'allergia, di quelli legati alle malattie da raffreddamento, inevitabili nei mesi autunnali e invernali, rende più complessa la valutazione statistica dei dati. Questo è ovviamente tanto più vero per gli studi effettuati in età pediatrica.

Evidenze per gli NPP

Nei trial che utilizzano NPP gioca un ruolo chiave la qualità del prodotto utilizzato che può condizionare pesantemente i risultati. Per esempio, in uno studio recente, un gruppo olandese ha valutato la SLIT nel trattamento della rinite da acari in età pediatrica. Tra il gruppo trattato e il gruppo placebo non sono state identificate differenze significative. Gli autori hanno concluso che la "SLIT" in quanto tale si è rivelata non efficace nell'allergia agli acari²². A questa affermazione è stato obiettato che il dato negativo è da riferirsi esclusivamente al prodotto utilizzato (o ad altre variabili proprie di quello specifico studio) e non esportabile *tout court* all'AIT nel suo complesso²³. Ancora, in una review sull'asma lieve, pubblicata sul NEJM nel 2013, l'AIT era citata solo di sfuggita, senza tener conto di tutto il recente corpo sperimentale che andava in direzione opposta²⁴. Anche in questo caso la rivista ha ospitato un confronto di opinioni²⁵. Oggi l'AIT è stata inserita tra le strategie terapeutiche dell'asma bronchiale, anche moderato-severo, purché in fase di controllo clinico.

L'Evidenza in medicina è un concetto complesso. Al gradino più alto (1a) troviamo le metanalisi di studi randomizzati controllati (RCT) (Tab. II). È pacifico, tuttavia, che un'evidenza di efficacia ricavata da studi condotti su larghi gruppi di pazienti sarà applicabile al singolo individuo solo nei limiti una certa probabilità^{26 27}. Il compito del medico è applicare per il suo paziente quell'opzione che, alla luce delle migliori evidenze disponibili, ha le maggiori probabilità di essere la migliore. Nella scelta finale sono da considerare ovviamente anche le preferenze del paziente e la propria personale esperienza.

Tabella II. Livelli di evidenza.

IA	Evidence from meta-analysis of randomized controlled trials
IB	Evidence from at least one randomized controlled trial
IIA	Evidence from at least one controlled study without randomization
IIB	Evidence from at least one other type of quasi-experimental study
III	Evidence from non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies, and case-control studies
IV	Evidence from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities, or both

Una recente revisione sistematica della letteratura ha preso in considerazione solo prodotti NPP (SCIT e SLIT) in età pediatrica per il trattamento della rinite e dell'asma bronchiale allergico. Sono stati selezionati 13 studi per la SCIT per un totale di 920 pazienti trattati e 18 studi per la SLIT con 1583 pazienti. Gli autori hanno considerato che a causa dell'elevata eterogeneità tra gli studi, una metanalisi dei dati numerici non fosse attendibile. Le conclusioni degli autori sono per una evidenza da moderata a forte di efficacia sia della SLIT che della SCIT nei confronti dell'asma e della rinite. Dall'esame dei tre lavori in cui erano confrontati i due sistemi di somministrazione risultava una efficacia lievemente maggiore della SCIT sulla SLIT. La SLIT viceversa presentava un miglior profilo di sicurezza²⁸. Nel caso dell'AIT, le metanalisi si sono spesso rivelate una lama a doppio taglio. Se da un lato ne hanno consacrato l'efficacia (evidenze Ia), al tempo stesso sono spesso gravate da limiti che ne hanno in un certo senso inficiato il valore. I risultati dei diversi studi sono difficilmente confrontabili per numerosi parametri, quali l'età e il numero dei pazienti studiati, il disegno dello studio, gli allergeni utilizzati (pollini, acari, muffe) la via di somministrazione (iniettiva, orale, sublinguale), i criteri d'inclusione e di esclusione dei pazienti, gli outcome primari, la durata e gli schemi di trattamento (pre-costagionale, perenne), la quantità totale di allergene somministrata, e, ovviamente, le aziende produttrici (*brand*). Di conseguenza l'eterogeneità tra gli studi si è spesso rivelata molto alta²⁹.

Una recentissima metanalisi sulla SLIT per la rinite allergica in età pediatrica³⁰ ha esaminato 26 lavori randomizzati e controllati per un totale 2922 bambini trattati. L'uso della SLIT è associato a una riduzione del 55% per lo *symptom score* (SMD -0,55 [95% CI, -0,86 to -0,25]; $p = 0,0003$) e per il *medication score* (SMD -0,67 [95% CI, -0,96 to -0,38]; $p = 0,00001$). Anche in questo caso però l'eterogeneità del dato è stata molto alta con $I^2 = 90\%$ e 83% rispettivamente, laddove il limite massimo, stabilito in via preliminare dagli autori stessi, era il 75%, già peraltro molto alto. Ventitrè lavori su 26 erano stati effettuati con prodotti NPP. Nella discussione gli autori portano l'attenzione sul fatto che molti studi erano poco chiari rispetto ai criteri di cecità e di randomizzazione e che quasi mai erano stati tenuti in considerazione fattori anche molto rilevanti quali ad esempio la temperatura ambientale, il tasso pollinico, il fumo passivo eccetera. Tra i risultati è da segnalare che i protocolli di trattamento continuativo e

pre-costagionale non differiscono tra loro per efficacia e che la SLIT si associa a risultati migliori nelle allergie stagionali (da pollini) rispetto alle perenni (da acari). Come già detto quest'ultimo dato probabilmente riflette la maggiore difficoltà di portare a termine studi per l'allergia agli acari in pediatria. Solo in tempi relativamente recenti, al fine di rendere sempre più omogenei, e quindi confrontabili, gli studi clinici di efficacia sull'AIT, l'EAACI ha emanato una serie di direttive con i criteri da rispettare nello svolgimento di trial clinici³¹. Gli RCT, benché indispensabili per la valutazione di determinati outcome, hanno dei limiti e sempre maggiore spazio è dato a studi di popolazione in aperto e "pragmatic trials", sia per i costi notevolmente più contenuti sia perché rispecchiano maggiormente il profilo del paziente "tipo" con una maggiore applicabilità dei dati nella "real life".

L'avvento della *Component Resolved Diagnosis* (CRD) ha permesso una tipizzazione più precisa a livello molecolare delle sensibilizzazioni allergiche. L'evoluzione delle conoscenze e delle tecniche diagnostiche consentirà di studiare l'efficacia dei vari prodotti per l'AIT in gruppi sempre più ristretti e omogenei, avvicinandosi sempre più a una terapia "sartoriale" (*tailored*) adatta al singolo paziente. Oggi si parla di medicina "personalizzata" o *precision medicine* che in definitiva altro non è che un'evoluzione dell'EBM parallela all'evolversi delle conoscenze.

Conclusioni

Oltre che per i prodotti registrati, anche per gli NPP, i "non farmaci", la qualità degli estratti è mediamente migliorata negli ultimi anni, e le prove di efficacia sono convincenti. L'AIT, anche attraverso i prodotti non registrati, si sta avvicinando al concetto di medicina personalizzata riuscendo far convergere la diagnostica allergologica, sempre più raffinata, con estratti sempre più purificati e meglio tipizzati.

La prescrizione di una AIT deve tener conto di tutta una serie di situazioni specifiche. È importante la selezione del paziente idoneo, alla luce della storia clinica, delle sensibilizzazioni, dell'età, e di tutti i possibili biomarkers di predittività. È importante valutare la probabilità di ottenere una buona aderenza e, non ultimo, la disponibilità economica. La scelta dello specifico "brand" deve essere orientata verso quel prodotto che abbia dato le migliori garanzie di efficacia e sicurezza.

Bibliografia

- 1 Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:556-68.
- 2 Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, et al. ARIA Workshop G, WHO. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5 Suppl.):S147-S334.
- 3 Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and Aller-Gen). *Allergy* 2008;63(Suppl. 86):8-160.
- 4 Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102: 558-62.
- 5 Shamji MH, Ljorring C, Francis JN, et al. Functional rather than immunoreactive levels of IgG4 correlate closely with clinical response to grass pollen immunotherapy. *Allergy* 2012;67:217-26.
- 6 Durham SR, Walker SM, Varga EM, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:468-75.
- 7 Calderon MA, Alves B, Jacobson M, et al. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD001936.
- 8 Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, et al. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD002893.
- 9 Radulovic S, Wilson D, Calderon M, et al. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy* 2011;66:740-52.
- 10 Calderon MA, Penagos M, Sheikh A, et al. Sublingual immunotherapy for treating allergic conjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD007685.
- 11 Compalati E, Braido F, Canonica GW. An update on allergen immunotherapy and asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2014;20:109-17.
- 12 Penagos M, Compalati E, Tarantini F, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:141-8.
- 13 Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, et al. Meta-analysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest* 2008;133:599-609.
- 14 Meltzer EO. Sublingual immunotherapy: a guide for primary care. *JFP* 2017;66:558.
- 15 Sander I, Fleischer C, Meurer U, et al. Allergen content of grass pollen preparations for skin prick testing and sublingual immunotherapy. *Allergy* 2009;64:1486-92.
- 16 Dahl R, Stender A, Rak S. Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2006;61:185-90.
- 17 Dahl R, Kapp A, Emminger W, et al. Sublingual grass allergen tablet immunotherapy provides sustained clinical benefit with progressive immunologic changes over 2 years. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:512-8.
- 18 Wahn U, Tabar A, Kuna P, et al. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:160e3-6.
- 19 Blaiss M, Maloney J, Nolte H, et al. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents. *Allergy Clin Immunol* 2011;127:64-71, 71.e1-4.
- 20 Didier A, Malling HJ, Worm M, et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1338-45.
- 21 Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:167e7-73.
- 22 de Bot CMA, Moed H, Berger MY, et al. Sublingual immunotherapy not effective in house dust mite-allergic children in primary care. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:150-8.
- 23 Bachert C, Canonica GW, Bufe A. SIT: efficacy depends on product, not on route of application. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:401-2.
- 24 Bel EH. Clinical practice. Mild asthma. *N Engl J Med* 2013;369:549-57.
- 25 Scala G. Mild asthma. *N Engl J Med* 2013;369:2361-2.
- 26 Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: "to whom do the results of this trial apply?". *Lancet* 2005;365:82-93.
- 27 Frieden TR. Evidence for health decision making - beyond randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2017;377:465-75.
- 28 Kim JM, Lin SY, Suarez-Cuervo C, et al. Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatrics* 2013;131:1155-67.
- 29 Comberlati P, Marseglia, Barberi S, et al. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergy in children: unmet needs and future goals. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:946-50.
- 30 Feng B, Wu J, Chen B, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy for allergic rhinitis in pediatric patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Rhinol Allergy* 2017;31:27-35.
- 31 Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI position paper. *Allergy* 2014;69:854-67.

Altre letture consigliate:

- Chelladurai Y, Suarez-Cuervo C, Erekosima N, et al. Effectiveness of subcutaneous versus sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol: In Practice* 2013;1:361-9.
- Erekosima N, Suarez-Cuervo C, Ramanathan M, et al. Effectiveness of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *Laryngoscope* 2014;124:616-27.



Come si eseguono i Test di Provocazione per alimenti nei Centri di Allergologia in Italia?

a cura della Commissione Diagnostica della SIAIP

Davide Caimmi^{1,2}

Pasquale Comberiatì³

Stefania Arasi^{4,5}

Simona Barni⁶

Lucia Diaferio^{1,7}

Carla Mastrorilli^{5,8}

Umberto Pelosi⁹

Francesco Paravati¹⁰

(coordinatore)

¹ Unità di Allergologia, CHU de Montpellier (France); ² Université Sorbonnes, UPMC Paris 06, UMR-S 1136, IPLESP, Equipe EPAR, F-75013 Paris, France; ³ Clinica Pediatrica, Università di Verona; ⁴ Unità di Allergologia, Dipartimento di

Pediatria, Università di Messina ⁵ Allergologia Molecolare ed Immuno-modulazione, Dipartimento di Pneumologia Pediatrica ed Immunologia, Università Charité, Berlino, Germania; ⁶ SODc Allergologia, Azienda Ospedaliera

Universitaria A. Meyer, Firenze; ⁷ UOC Pediatria e Neonatologia, Ospedale San Paolo, Bari; ⁸ Centro di Allergologia e Immunologia Clinica, Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di

Parma; ⁹ Unità Pediatrica, Ospedale Santa Barbara, Iglesias; ¹⁰ UOC Pediatria Ospedale San Giovanni di Dio, Crotone

Parole chiave: **test di provocazione, allergia alimentare, sondaggio**

Corrispondenza

Davide Caimmi

Unità di Allergologia, Ospedale Universitario di Montpellier Giraud 34090 Montpellier (Francia)
E-mail: davide.caimmi@gmail.com

Abstract

La Commissione Diagnostica della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP) ha proposto un questionario sulle modalità di gestione delle allergie alimentari e sull'esecuzione dei test di provocazione nei centri di allergologia pediatrica italiani. Il questionario è stato diffuso sul sito della SIAIP, sulla mailing list della società, e con contatto diretto dei centri pubblicati sul sito della SIAIP. 33 centri hanno risposto al sondaggio, tramite piattaforma Survey Monkey. I risultati del questionario mostrano una leggera variabilità tra i centri, ma la quasi totalità delle risposte sembra allinearsi con le raccomandazioni delle Linee Guida di riferimento. Delle nuove raccomandazioni saranno prossimamente pubblicate dalla Commissione per le allergie alimentari e dalla Commissione Diagnostica della SIAIP, con l'obiettivo di ottimizzare e standardizzare il più possibile la gestione delle allergie alimentari nei centri di allergologia pediatrica italiani.

Introduzione

La Commissione Diagnostica della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP) ha proposto un questionario online, tramite piattaforma Survey Monkey, per conoscere le abitudini dei Centri di Allergologia italiani, in merito alla diagnosi di allergia alimentare. Il questionario era strutturato in 50 domande: a risposta chiusa, multipla o aperta. Le prime 4 domande identificavano il Centro da cui provenivano le risposte. Fra dicembre 2016 e maggio 2017, 33 Centri con ambulatorio di Allergologia Pediatrica, nel quale si realizzano test di provocazione ad alimenti (TPO), hanno partecipato al sondaggio (Fig. 1).

Le risposte al questionario

Quante persone sono dedicate ai TPO? Chi prepara gli alimenti per il TPO?

In media, in ciascun Centro, sono dedicati ai TPO 2.77 Pediatri (moda: 1 Pediatra; min. 1, max. "4 o più"), 2 Allergologi (moda: 0 Allergologi; min. 0, max. 3), 2.56 Medici in formazione specialistica (moda: 2 Medici in formazione; min. 0, max. "4 o più"), 2.63 Infermieri (moda: 2 Infermieri; min. 0, max. "4 o più"), 1.50 Dietisti (moda: 0 Dietisti; min. 0, max. 2). Nel 57,58% dei casi i medici dell'ambulatorio preparano le dosi degli alimenti da somministrare nel corso del TPO, mentre nel 39,39% dei casi le predispongono gli infermieri. In un centro esiste un'unità esterna che prepara le dosi (3,03%), in un altro sono i dietisti ad occuparsene (3,03%) e in un altro ancora la preparazione è svolta



Figura 1. Centri italiani di Allergologia Pediatrica che hanno partecipato al sondaggio.

dai cuochi (3,03%). In 5 centri i genitori dei bambini portano le dosi per il TPO (15,15%).

Quali sono i motivi per cui eseguite i TPO alimentari?

Nel 96,97% dei casi i TPO vengono realizzati sia per determinare una diagnosi di allergia alimentare ad uno specifico alimento, che per testare la tolleranza ad un alimento precedentemente eliminato dalla dieta del bambino. Nel 48,48% dei casi il TPO viene eseguito anche per definire la dose reattogena e nel 39,39% per impostare un protocollo di immunoterapia orale al fine di indurre la tolleranza (SOTI – Specific Oral Tolerance Induction).

In quale ordine eseguite le indagini prima del TPO?

Nella maggior parte dei casi (75,76%) vengono eseguiti inizialmente i test cutanei, seguiti dal dosaggio

delle IgE specifiche (IgEs). In 9 Centri (27,27%) si eseguono solo test cutanei, e in 2 centri si effettuano anche patch test ad alimenti.

Prick test – In caso di storia clinica fortemente evocatrice, eseguite test cutanei? Se sì, eseguite come primo step i test cutanei (Prick test) con estratti? Eseguite di routine test cutanei con alimento fresco (tecnica prick-by-prick)? Considerate dei cut-off per avere una diagnosi di allergia alimentare esclusivamente sulla base dei test cutanei? Se sì, per quali alimenti e quali cut-off scegliete?

In quasi la totalità dei Centri (96,97%) i test cutanei sono realizzati in caso di storia clinica fortemente evocatrice. In tutti i Centri i prick test sono realizzati inizialmente con estratti e nell’81,82% dei casi a tale indagine segue l’esecuzione di test cutanei con tecnica

prick-by-prick. In 3 centri (9,09%) vengono utilizzati cut-off per porre diagnosi di allergia all'uovo di gallina sulla base dei risultati dei test cutanei e in 2 centri per l'allergia al latte vaccino.

IgE specifiche – In caso di storia clinica fortemente evocatrice, e test cutanei negativi, eseguite dosaggi di IgE specifiche? Eseguite dosaggi di IgE specifiche con metodi standardizzati (es. ImmunoCAP)? Eseguite dosaggi di IgE specifiche con valutazione dei ricombinanti? Considerate dei cut-off per avere una diagnosi di allergia alimentare esclusivamente con l'esecuzione di dosaggi di IgE specifiche? Se sì, per quali alimenti e quali cut-off scegliete?

Nel caso di test cutanei negativi con storia clinica fortemente evocatrice, l'87,50% dei partecipanti al sondaggio ritiene utile richiedere un dosaggio di IgEs. Nel 90,91% dei Centri in cui vengono richiesti dosaggi per IgEs, si utilizzano metodiche standardizzate e nell'87,88% vengono dosati anche gli anticorpi diretti contro allergeni molecolari. Anche per quanto riguarda le IgEs, la maggior parte dei Centri (84,85%) non tiene in considerazione dei cut-off per porre la diagnosi di allergia. Nei Centri in cui tali cut-off sono presi in considerazione, essi sono utilizzati principalmente per la diagnosi di allergia al latte vaccino e all'uovo; in un centro sono usati anche per le allergie a grano e pesce.

Dieta di eliminazione – Prima del TPO, eseguite un test clinico con dieta di eliminazione? Eseguite un test clinico con dieta di eliminazione al posto del TPO?

Il 60,61% dei Centri preferisce eseguire una dieta di eliminazione come test clinico, prima di programmare il TPO, mentre nel 39,39% dei casi tale scelta non avviene in modo costante. In due Centri (6,06%) la dieta di eliminazione, se efficace, sostituisce l'esecuzione del TPO; tale eventualità è presa a volte in considerazione anche da un ulteriore 48,48% dei partecipanti, mentre nel 45,45% dei casi la dieta di eliminazione non sostituisce il TPO.

Quali tipi di TPO eseguite? Il paziente ha un accesso venoso al momento del TPO?

Tutti i Centri eseguono TPO in aperto, il 21,21% esegue TPO anche in singolo cieco ed il 12,12% anche in singolo e in doppio cieco. Nel 48,48% dei Centri è sempre posizionato un accesso venoso al paziente che

esegue il TPO, nel 18,18% dei Centri solo in caso di pregressa anafilassi e nel 9,09% dei partecipanti non viene posizionato un accesso venoso per realizzare il TPO.

In caso di storia di anafilassi e test cutanei positivi, eseguite il TPO? In caso di storia di anafilassi e IgE positive, eseguite il TPO? Eseguite TPO anche in caso di negatività dei test cutanei e delle IgE specifiche, ma in caso di storia clinica suggestiva?

Quando un paziente ha presentato un'anafilassi e mostra test cutanei positivi, il 54,55% dei Centri decide di realizzare un TPO solo per valutare, a distanza di anni, un'eventuale acquisizione della tolleranza. Il 21,21% dei Centri, invece, dichiara che preferisce non eseguire un TPO e il 6,06% invece lo realizzerebbe comunque. Il 18,18% dei partecipanti spiega la variabilità della scelta in relazione al diverso paziente. Qualora il paziente presenti IgEs positive e un'anamnesi per anafilassi, il 54,55% dei Centri non effettua un TPO, mentre il 6,06% lo programma comunque e il 36,36% decide caso per caso. Il 3,03% dei partecipanti (1 Centro) si basa invece sui valori delle IgE specifiche. Nel caso in cui test cutanei e IgEs fossero negative, ma il paziente riportasse una storia clinica suggestiva di anafilassi alimentare, la maggior parte dei Colleghi (87,88%) programma un TPO, mentre la decisione viene valutata caso per caso nel 12,12% delle risposte.

A partire da quale età eseguite TPO?

Le risposte a questa domanda sono distribuite fra le varie opzioni e mostrate in Figura 2.

In caso di storia di anafilassi, eseguite TPO? In caso di pregressa reazione leggera (tipo sindrome orale allergica), eseguite TPO, in caso di test cutanei e/o IgE positive? In caso di test cutanei e/o IgE specifiche positive nei confronti di un alimento non associato ad una pregressa reazione e mai consumato dal paziente, eseguite TPO? In caso di enterocolite associata a proteine (FPIES- Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome), eseguite il TPO?

In caso di antecedente anafilassi, il 21,21% dei partecipanti preferisce non eseguire un TPO ma sorvegliare nel tempo l'evoluzione delle IgEs e consigliare una dieta di esclusione; nell'82,82% dei casi, invece, il TPO viene effettuato dopo un lasso di tempo di circa

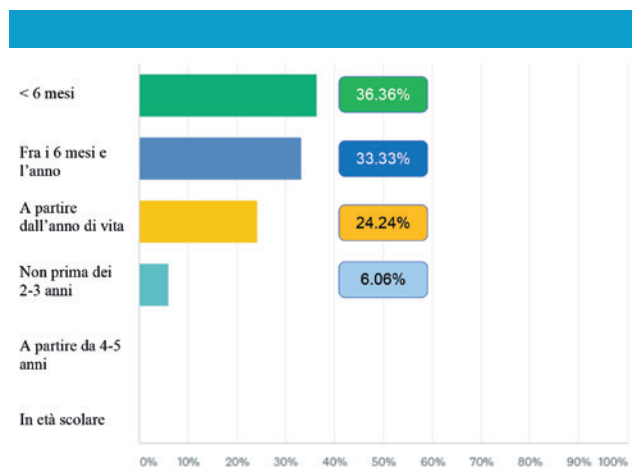


Figura 2. Età minima del test di provocazione orale nei Centri esaminati.

1 anno dalla reazione (75,76%) o anche rapidamente 1-2 mesi dopo l'anafilassi (6,06%). Il 21,21% dei partecipanti realizzerebbe un TPO con l'intento di iniziare un protocollo SOTI, mentre in un Centro (3,03%) l'induzione di tolleranza verrebbe iniziata senza eseguire precedentemente un TPO.

D'altra parte, in caso di sindrome orale allergica o sintomi leggeri, in un paziente con test cutanei e/o IgEs positive, il 59,38% consiglierebbe di limitare il consumo dell'alimento e assumere un trattamento sintomatico senza passare al TPO, mentre il 31,25% vorrebbe comunque definire una diagnosi certa ed il 3,13% eseguirebbe il TPO soprattutto per determinare la dose reattogena; il 6,25% dei partecipanti, invece, pur non volendo programmare un TPO, preferirebbe valutare l'evoluzione nel tempo delle IgEs.

In quei pazienti in cui si evidenzia una sensibilizzazione (tramite test cutanei e/o IgEs) ad un alimento

mai assunto il 75,76% dei Centri eseguirebbe un TPO, principalmente (57,58%) per differenziare una sensibilizzazione da un'allergia ed anche per tranquillizzare il paziente e la famiglia (18,18%). In quattro Centri (12,12%), la decisione deriverebbe dalle caratteristiche cliniche del paziente, quali, ad esempio, la presenza di dermatite atopica.

Nel caso di pazienti con FPIES (Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome), le risposte degli intervistati sono abbastanza eterogenee, come indicato in Tabella I.

Nel vostro Centro, quali farmaci d'urgenza sono disponibili?

In tutti i centri sono disponibili cortisonici per via intramuscolare (i.m.) o endovenosa (e.v.), ossigeno, broncodilatatori a breve durata d'azione sotto forma di spray e adrenalina i.m. La maggior parte dei Centri (96,97%) ha a disposizione anche antistaminici orali, antistaminici e.v. e cortisonici orali. Broncodilatatori a breve durata d'azione sono disponibili per nebulizzatore aerosol nel 90,91% e per via e.v. nel 51,52% dei Centri. Solo l'11% dei Centri ha a disposizione adrenalina auto-iniettabile.

Quali sono i cinque alimenti più spesso testati nel vostro centro, in ordine di frequenza? Quante dosi somministrate generalmente per i seguenti TPO? Quali tipi di TPO realizzate nel vostro centro? Quanto dura un TPO (in assenza di reazione durante l'esecuzione), escluso il periodo di osservazione, se la reazione anamnestica è di tipo immediato? Quanto dura un TPO (in assenza di reazione durante l'esecuzione), escluso il periodo di osservazione, se la reazione anamnestica è di tipo ritardato? Quanto tempo passa mediamente fra una dose e la successiva? Vi basate sui dosaggi delle IgE specifiche e dei ricombinanti per scegliere il grado di cottura dell'alimento?

Tabella I. Risposta (%) al quesito "In caso di enterocolite associata a proteine, eseguite il TPO?"

Sì, per porre diagnosi	30,30%
Sì, per confermare la diagnosi dopo un evento acuto	30,30%
Sì, per confermare la diagnosi dopo 2 episodi acuti associati allo stesso alimento	6,06%
No, ci si basa sulla clinica se ha avuto anche solo un episodio e si consiglia dieta di eliminazione	21,21%
No, ci si basa sulla clinica se ha avuto due o più episodi e si consiglia dieta di eliminazione	39,39%
Sì, dopo 1-2 anni con dieta di eliminazione	57,58%

Tabella II. Risposta (%) al quesito “Quali sono i cinque alimenti più spesso testati nel vostro centro, in ordine di frequenza?”.

Al primo posto	Latte vaccino	Uovo			
	90,90%	10,10%			
Al secondo posto	Uovo	Latte vaccino			
	90,90%	10,10%			
Al terzo posto	Grano	Arachidi e frutta secca	Pesce		
	36,36%	36,36%	27,28%		
Al quarto posto	Pesce	Arachidi e frutta secca	Grano	Frutta	Altro*
	42,42%	30,30%	12,12%	6,06%	9,10%
Al quinto posto ^o	Arachidi e frutta secca	Grano	Frutta	Pesce	Altro*
	28,15%	18,74%	18,74%	15,63%	18,74%

* Altro: include carni, soia, crostacei, legumi, vegetali.

^o Solo 32 centri hanno indicato un alimento al quinto posto.

In tutti i Centri, i due alimenti più testati sono il latte vaccino e l'uovo. Gli alimenti più testati e l'ordine di frequenza per alimento sono indicati in Tabella II.

Per quanto riguarda il numero di dosi somministrate per TPO, i valori sono simili per tutti gli alimenti (latte, uova, arachide, nocciola, pesce, grano, soia, frutta) e la media delle dosi fornite è compresa fra 6,4 (frutta) e 7,3 (latte), con valore minimo di 4 dosi e massimo di 12 per tutti gli alimenti. Questi protocolli “classici” sono applicati da tutti i Centri, e nel 15,15% dei casi è possibile anche realizzare dei TPO rapidi (2-4 dosi), mentre nessuno dei partecipanti prevede l'opzione di un TPO ultra-rapido, con 1-2 dosi. In Figura 3 e Figura 4 si mostra la durata complessiva dei TPO, in caso di anamnesi positiva per reazione immediata e ritardata, rispettivamente.

Nel corso di un TPO le dosi vengono somministrate ogni 15 minuti nel 33,33% dei casi, ogni 20 minuti nel 54,55%, ogni 30 minuti nel 9,09%; in un solo Centro trascorrono più di 30 minuti fra una dose e la successiva. Nello scegliere il grado di cottura dell'alimento, il 40,63% dei Centri si basa sul dosaggio delle IgEs e degli anticorpi diretti contro gli allergeni molecolari, mentre fra i Centri che non prendono in esame tali valori (59,37%), quasi la metà (il 25,00% del totale delle risposte) inizia sempre con l'alimento cotto, e il 6,25% testa solo gli alimenti cotti.

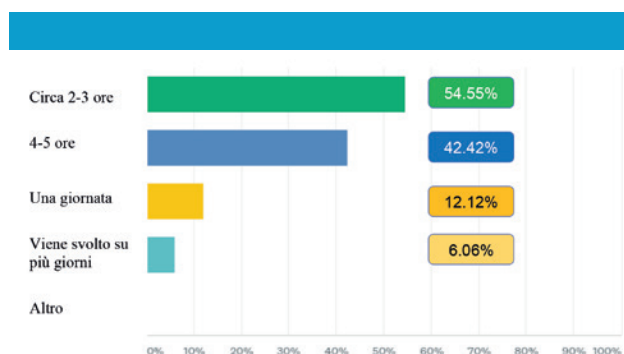


Figura 3. Durata media di un TPO in caso di reazione anamnestica immediata.

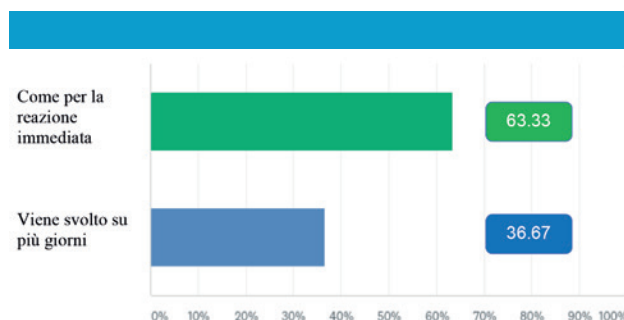


Figura 4. Durata media di un TPO in caso di reazione anamnestica ritardata.

In caso di reazione lieve e aspecifica (apparizione di una papula di orticaria o tosse isolata, senza diminuzione del Volume Espiratorio Massimo nel I Secondo (VEMS) né della Saturazione di Ossigeno), come vi comportate? Per quanto il paziente viene mantenuto sotto sorveglianza, al termine del TPO, in caso di TPO negativo? In caso di TPO positivo, ogni quanto ripetete il TPO?

In caso di reazione lieve ed aspecifica, il 96,97% dei partecipanti al sondaggio preferisce non trattare la reazione e sospendere il TPO: il 42,42% aspetta e valuta se ricominciare il test con l'ultima dose somministrata mentre il 54,55% riavvierebbe il TPO direttamente con la dose successiva. Per quanto riguarda il periodo di sorveglianza al termine di un TPO negativo, le risposte sono state abbastanza eterogenee (Tab. III).

In caso di TPO positivo, la maggior parte dei Centri preferisce ripetere il test annualmente (48,48%) mentre il 6,06% dei partecipanti preferisce non ripeterlo, a meno di una diminuzione significativa delle IgEs. Nei casi restanti, il TPO sarà ripetuto in base al valore delle IgEs (12,12%) o alla reazione evocata da un nuovo contatto con l'allergene (33,33%).

In caso di TPO positivo, esiste un'assistenza per il paziente con una dietologa? In caso di TPO positivo, esiste un'assistenza per il paziente con una psicologa? In caso di TPO positivo, consegnate al paziente una tessera che dichiara le allergie del paziente? In caso di TPO positivo, esistono nel vostro centro programmi di educazione terapeutica e per l'utilizzo dell'adrenalina? In caso di TPO positivo, esistono nel vostro centro programmi di educazione terapeutica per la lettura delle etichette dei prodotti?

Il 24,24% dei Centri ha la possibilità di utilizzare un dietista per l'assistenza al paziente allergico e il 15,15% può avvalersi della consulenza di uno psicologo. Nella maggior parte dei Centri (56,25%) il paziente viene dimesso dal Centro con una tessera che specifica la propria allergia. Programmi di educazione terapeutica e sull'utilizzo dell'adrenalina sono disponibili nel 69,70% dei Centri e il 36,36% dei partecipanti fornisce un'educazione al paziente sulla lettura delle etichette dei prodotti.

Eseguite protocolli per induzione di tolleranza ad un alimento (SOTI)? Se sì, per quali alimenti?

Il 45,45% dei Centri mette in atto protocolli di induzione di tolleranza per alimenti, principalmente per latte e uova, ma anche per arachide e frutta secca, grano, e pesce.

Commento

Il questionario online condotto dalla Commissione Diagnostica è stato proposto a tutti i soci della SIAIP attraverso il sito web e la mailing list. Inoltre, dopo una prima fase, tutti i centri di allergologia riportati sul sito web della Società, che non avevano risposto al questionario sono stati invitati via posta elettronica. I risultati, provenienti da 33 Centri diversamente distribuiti sul territorio italiano, rendono accettabile il sondaggio stesso.

I Centri sono generalmente composti da due Medici strutturati e 2 infermieri e, nel caso di centri universitari, da ulteriori 2 Medici in formazione specialistica. Alcuni Centri utilizzano un dietista specifico per l'unità di allergologia.

Tabella III. Risposta (%) al quesito "Per quanto il paziente viene mantenuto sotto sorveglianza, al termine del TPO, in caso di TPO negativo?"

< 1 ora	6,06%
2 ore circa	45,45%
3 ore circa	15,15%
Fino a fine giornata	3,03%
Almeno 24 ore	0,00%
2 ore in caso di reazione immediata e più a lungo se reazione ritardata	21,21%
3 ore in caso di reazione immediata e più a lungo se reazione ritardata	9,09%

Quasi la totalità dei Centri riferisce un comportamento simile riguardo lo scopo del TPO e l'iter diagnostico che porta alla sua programmazione. Risulta, tuttavia, inatteso il dato che in circa un quarto di essi non vengono dosate le IgEs. D'altra parte, nei Reparti di Allergologia in cui tale indagine è stata realizzata, è preponderante il ricorso alla biologia molecolare, per completare il work-up allergico.

I Centri che si basano sui cut-off di test cutanei ed IgEs per porre la diagnosi di allergia alimentare sono pochi e più della metà di essi preferisce eseguire una dieta di eliminazione piuttosto che eseguire sistematicamente un TPO.

In tutte le sedi il TPO è realizzato di routine in aperto, pochi scelgono anche un'opzione in singolo o doppio cieco. In quasi un terzo degli Ambulatori, il TPO non viene programmato prima che il paziente abbia compiuto un anno di età. In caso di pregressa anafilassi, molti colleghi preferiscono rimandare ad un tempo successivo o anche non eseguire il TPO, soprattutto se il paziente presenta delle IgEs positive per l'alimento in causa. Nel caso di sensibilizzazione alimentare senza evidenze di sintomi di riferimento, la maggior parte dei Centri è d'accordo nel realizzare un TPO, mentre i pareri restano alquanto discordanti sull'iter diagnostico da seguire in caso di sindrome orale allergica e particolarmente in caso di FPIES. Tutti i Centri risultano adeguatamente attrezzati con i farmaci necessari per fronteggiare eventuali reazioni avverse. Gli alimenti maggiormente testati sono il latte, le uova, il grano, la frutta secca (inclusa l'arachide) e il pesce. In circa la metà dei Centri, in caso di pregressa reazione immediata, i TPO hanno una durata complessiva di 2-3 ore e, nella maggior parte dei casi, non superano le 5 ore; in 9 Centri su 10 le dosi sono somministrate ogni 15-20 minuti. Un dato singolare è che quasi il 60% dei partecipanti non tenga conto dei dosaggi biologici per decidere il grado di cottura dell'alimento da somministrare nel corso del TPO. La quasi totalità degli allergologi, in caso di reazioni lievi nel corso del TPO, preferisce non concludere il test, ma valutare l'evoluzione della reazione. In caso di TPO negativo, secondo circa la metà dei partecipanti, la dimissione del minore può essere effettuata dopo massimo 2 ore dal termine dell'indagine. L'assistenza dopo la dimissione realizzata da un dietista riguarda un numero limitato di centri ed ancor meno attraverso uno psicologo. Inoltre, solo poco più di un terzo dei pazienti viene edu-

cato sulla lettura delle etichette dei prodotti alimentari. Infine è da sottolineare che quasi la metà dei Centri sviluppi e metta in atto procedure per indurre la tolleranza alimentare nei bambini allergici.

In conclusione, le modalità di progettazione ed esecuzione del TPO nell'ambito della diagnostica dell'allergia alimentare in età pediatrica, pur con un certo grado di variabilità tra i diversi centri, sono apprezzabili nei Centri che hanno risposto al questionario e sufficientemente sovrapponibili a quelli dettati dalla Linee Guida di riferimento, tuttavia sono necessari ulteriori sforzi per ottimizzarli. La pubblicazione da parte della Commissione per le allergie alimentari e della Commissione Diagnostica di indicazioni pratiche circa le modalità di organizzazione e di svolgimento dei Test di Provocazione alimentari rientra nelle strategie per implementare la standardizzazione delle pratiche diagnostiche in allergologia nel nostro Paese.

Ringraziamenti

Si ringraziano la SIAP, il Dott. Pingitore e tutti i Centri di Allergologia Pediatrica che hanno scelto di partecipare al sondaggio (in ordine di partecipazione): Ambulatorio di Allergologia, Ospedale G.B. Grassi, Roma (Dott. Pingitore); Ospedale Universitario Anna Meyer, Firenze (Prof. Novembre, Dott.ssa Barni); Unità Operativa di Pediatria, Servizio di Allergologia e Fisiopatologia Respiratoria, Crotone (Dott.ssa Cirisano); U.O.S. di Allergologia, Giulianova (TE) (Dott. Calafiore); UOS Allergologia Pediatrica - Polo della Salute della Donna e del Bambino - Fondazione Universitaria Policlinico A. Gemelli - Roma (Dott. Miceli Sopo); Azienda USL Imola (Dott. Bottau); U.O. Pneumologia e Allergologia Pediatrica - Clinica Pediatrica 1 - P.O. Microcitmico, Cagliari (Dott. Minelli); Unità Operativa Semplice di Allergologia Pediatrica Ospedale di Copertino (LE) (Dott. Cosimo Indirli); Ambulatorio di Allergologia Pediatrica, Distretto socio-sanitario di Nardò (LE) (Dott. Bove, Dott.ssa Manieri); Allergologia Immunologia Pediatrica, Policlinico Tor Vergata, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata" (Prof.ssa Chini e Prof.ssa Moschese); Centro di Allergologia e Immunologia Clinica in età evolutiva, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma (Prof. Caffarelli, Dott.ssa Mastrorilli); AOU Federico II Napoli, Dipartimento di Scienze

Mediche Traslazionali, sezione Pediatria (Prof. Berni Canani); U.O. Pediatria Ospedale V. Emanuele Bisceglie (Dott. Di Terlizzi); UOC di Pediatria, Policlinico "Giovanni XXIII", Bari (Prof. Cardinale); UOC di Pediatria, Ambulatorio di Allergologia Pediatrica Ospedale di Galatina (Lecce) (Dott. Falli); Ospedale di Senigallia (Dott.ssa Liotti); Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia (Prof. Marseglia); Centro diagnostico Europeo DRP, Parma (Prof. Cavagni); UOC Pediatria-Allergologia Pediatrica Ospedale Sandro Pertini ASL Roma 2, Roma (Prof. Tripodi); Ambulatorio di Allergologia e Pneumologia Pediatrica di Saronno (VA), ASST Valle Olona (Dott.ssa Fabietti); Centro di riferimento Regione Veneto per lo studio e la cura delle Allergie e delle Intolleranze Alimentari - UOSD Azienda Ospedale Università di Padova (Dott.ssa Muraro); Clinica Pediatrica De Marchi, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano (Dott.

ssa Varin); Ambulatorio di Allergologia, UOC "B Trambusti", Università degli Studi di Bari (Prof. Miniello, Dott.ssa Diaferio); U.O.C. Pediatria, Azienda ospedaliera Universitaria Integrata, Verona (Prof. Boner); Ambulatorio Allergologia Pediatrica, Ospedale Martini, Torino (Dott. Morale); Ospedale Salesi, Ancona (Dott. Franceschini); Ospedale G. Salvini - Garbagnate Milanese (Dott. Martelli); Immunologia e Allergologia pediatrica, Università degli Studi di Roma "La Sapienza" (Prof.ssa Duse); Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo (Dott.ssa Barzaghi); Ospedali Riuniti, Palermo (Dott.ssa Bragion); Servizio regionale di Allergologia e Fisiopatologia pediatrica, Università di Chieti (Dott.ssa Di Pillo); Allergologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Gaetano Martino, Messina (Prof. Pajno, Dott. Crisafulli); Allergologia, Pneumologia ed Immuno-Reumatologia, Clinica Pediatrica dell'Università di Bologna (Prof. Giampaolo Ricci).



L'adiuvante nei vaccini: è davvero un problema?

Giovanni Simeone¹
Bianca Laura Cinicola²

e a cura della Commissione
Vaccini della SIAIP

Caterina Rizzo³
Clementina Canessa⁴
Loredana Chini⁵
Giuliana Giardino⁶
Giovanni Rezza³
Viviana Moschese⁵
(coordinatore)

¹ Pediatra di Libera scelta, Mesagne (BR); ² Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria infantile, Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma; ³ Dipartimento Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità, Roma; ⁴ Immunologia, Dipartimento di Scienze della Salute, Ospedale Pediatrico A. Meyer, Università di Firenze; ⁵ Allergologia ed Immunologia Pediatrica, Policlinico Tor Vergata, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"; ⁶ Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali-Sezione Pediatria, Università Federico II, Napoli

Parole chiave: *adiuvante, vaccini, vaccinomica, Critically Appraised Topic*

Corrispondenza

Giovanni Simeone
72023 Mesagne (BR)
E-mail: giovanni.simeone@gmail.com

Abstract

Gli adiuvanti sono sostanze contenute nelle formulazioni vaccinali che ne aumentano l'immunogenicità, determinando quindi una risposta vaccinale più potente. Sono stati elaborati fino ad oggi numerosi composti con proprietà adiuvanti che esercitano le loro funzioni attraverso diversi meccanismi di azione: sali minerali, emulsioni, microparticelle, saponine, citochine, componenti/prodotti microbici e liposomi. Tali componenti vengono raggruppati in 5 classi: sali di alluminio, emulsioni, Agonisti dei TLR4, e virosomi, sistemi di adiuvanti combinati. In questo *Critically Appraised Topic* abbiamo cercato di valutare quali fossero gli effetti avversi segnalati attraverso un'analisi sistematica della letteratura scientifica. I risultati complessivi ci confermano che, a parte i noti effetti locali del vaccino contenente adiuvanti e quelli generali, lievi e transitori, non vi sono prove che permettano di evidenziare in maniera robusta alcuna relazione causale con malattie o disturbi degenerativi autoimmuni o cronici. Un approccio terapeutico personalizzato ci auguriamo sarà fornito, in un prossimo futuro, dalla vaccinomica, la scienza che studia il meccanismo d'azione dei vaccini e i suoi effetti correlati a genetica, genomica ed epidemiologia.

Struttura del documento

Il presente documento sugli effetti avversi degli adiuvanti contenuti nei vaccini utilizzati dal vigente Calendario Nazionale risponde all'esigenza di implementare nella pratica clinica quanto rilevabile dalla letteratura scientifica sull'argomento. Questo al fine di favorire un dialogo tra gli operatori sanitari e le famiglie, basato sulle più robuste prove di efficacia presenti in letteratura, per cercare di liberare il campo da falsi miti o credenze.

Introduzione

Gli adiuvanti sono sostanze contenute nelle formulazioni vaccinali che ne aumentano l'immunogenicità, determinando quindi una risposta vaccinale più potente¹. Numerosi tipi di vaccini sono presenti attualmente in commercio tra cui vaccini vivi attenuati, inattivati e vaccini a subunità. Le prime due formulazioni hanno un potere immunogenico in grado di indurre una risposta vaccinale adeguata, di tipo umorale e/o cellulo-mediata, con una o multiple dosi, a costo però di una variabile reattogenicità locale e sistemica. Pertanto, per ridurre il rischio di reazioni avverse, sono state sviluppate nel tempo nuove formulazioni vaccinali, tra cui i vaccini a subunità che, essendo costituiti da antigeni purificati o parti di essi ricavate da un microrganismo o dalle sue tossine, sono quindi meno reattogenici degli altri tipi sopra elencati e quindi le probabilità di sviluppare reazioni avverse al vaccino sono relativamente basse. Tali formulazioni però,

nonostante siano in grado di aumentare la sicurezza vaccinale, sono scarsamente, immunogeniche in quanto determinano una risposta immunitaria modesta e richiedono quindi l'aggiunta di alcuni componenti, quali gli adiuvanti, che contribuiscono a stimolare una immunità efficace e protettiva ^{2,3}.

Classificazione

Sono stati elaborati fino ad oggi numerosi composti con proprietà adiuvanti che esercitano le loro funzioni attraverso diversi meccanismi di azione: sali minerali, emulsioni, microparticelle, saponine, citochine, componenti/prodotti microbici e liposomi. Diverse formulazioni sono attualmente in corso di valutazione in numerosi studi clinici ma solo alcuni adiuvanti vengono attualmente impiegati come componenti vaccinali perché autorizzati e immessi in commercio. Tali componenti vengono raggruppati in 5 classi: sali di alluminio, emulsioni, agonisti dei TLR4, virosomi e sistemi di adiuvanti combinati (Fig. 1) ^{2,3}.

Funzione e meccanismo d'azione

Gli adiuvanti sono stati tradizionalmente usati nella formulazione vaccinale nel tentativo di diminuire la quan-

tità antigenica, ridurre il numero di dosi necessarie per indurre immunità protettiva, indurre risposte protettive più rapide, forti e durature ed aumentare il tasso di sieroconversione in popolazioni speciali quali anziani, soggetti immuno-compromessi, e/o con patologie croniche, neonati e bambini (Tab. I) ².

Sulla base dei loro meccanismi d'azione, gli adiuvanti possono essere suddivisi in sistemi di consegna e potenziatori immunitari (immunostimolanti). Gli adiuvanti mucosali sono una classe di composti che possono essere contenuti in entrambe le categorie. (Tab. II) ¹. I sistemi di consegna possono funzionare come vettori a cui gli antigeni possono essere associati. Il

Tabella I. Vantaggi degli adiuvanti vaccinali (da Lee et al., 2015 ², mod.).

Ridurre la dose di antigene necessaria (<i>dose-sparing</i>)
Ridurre il numero di dosi vaccinali necessarie
Aumentare l'efficacia vaccinale in gruppi speciali (es. bambini, anziani e immunocompromessi)
Aumentare il titolo anticorpale in risposta al vaccino e fornire una più ampia protezione
Indurre risposte immunitarie più rapide e durature
Indurre una robusta immunità cellulo-mediata
Superare la competizione antigenica nei vaccini combinati

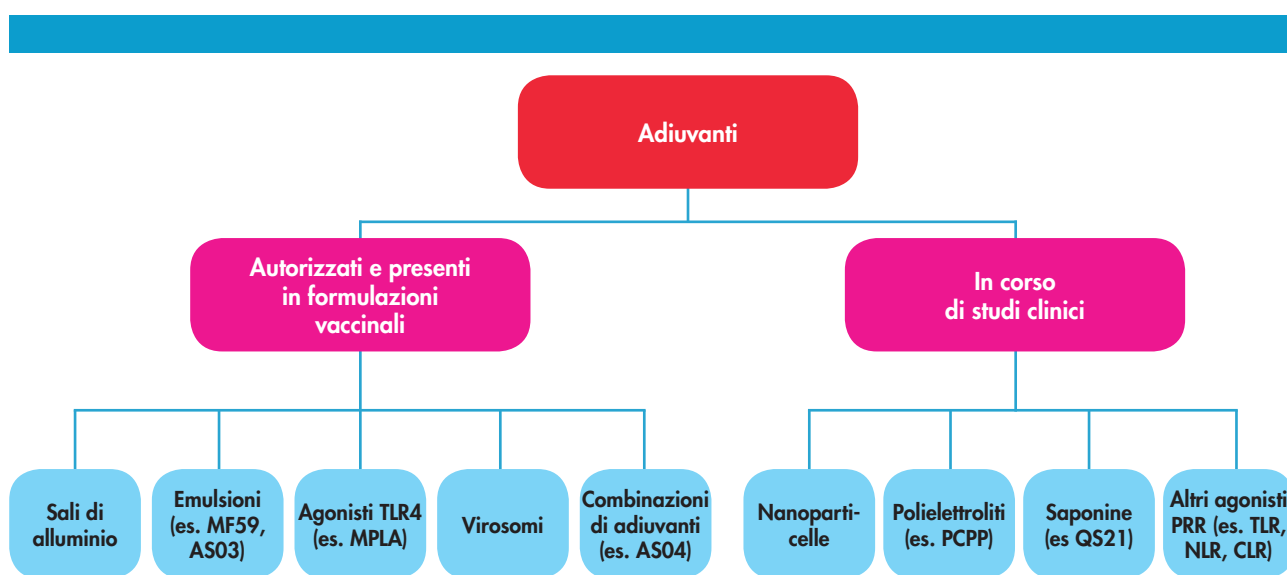


Figura 1. Classificazione degli adiuvanti contenuti nei vaccini in commercio (da Dowling et al., 2015 ³, mod.).

Tabella II. Classificazione degli adiuvanti in base al meccanismo d'azione (da de Souza Apostólico et al., 2016¹, mod.).

Tipo	Adiuvante/Formulazione
Sistemi di consegna Sali minerali	Sali di Alluminio Fosfato di calcio
Particelle lipidiche	Adiuvante incompleto di Freud MF59 Cocleati
Microparticelle	Particelle virus-like Virosomi PLA (polylactic acid), PLG (polylactide-coglycolide)
Immuno-potenziatori	dsDNA Monofosforil lipide A (MPL) LPS Flagellina Imidazochinolone: imiquinod (R837), Resiquimod (848) CpG oligodeossinucleotidi (ODN) Dipeptide muramile Saponine (QS-21)
Adiuvanti mucosali	Tossina colerica (CT) Enterotossina termolabile (LTk3 e LTR72) Chitosano

ruolo dei potenziatori immunitari è quello mimare i segnali indotti dai patogeni, attivando così risposte immunitarie innate attraverso l'interazione tra alcune classi di recettori chiamati PRR (*pattern-recognition receptors*), ampiamente espressi sulle cellule immunitarie, e prodotti rilasciati dai tessuti danneggiati (DAMPs) o componenti dei patogeni altamente conservati (PAMPs), che sono TLR dipendenti, come flagellina e MPL, o TLR indipendenti, come alluminio. Tale interazione porta all'attivazione di pathway intracellulari nelle cellule dell'immunità innata, tra cui macrofagi e cellule dendritiche, che culmina nella produzione di citochine infiammatorie, chemochine, molecole di adesione endoteliale, molecole co-stimolatorie, determinando un ambiente pro-infiammatorio che favorisce l'attivazione della cascata del complemento e la chemo-attrazione delle cellule effettrici dell'immunità adattiva¹.

Negli ultimi due decenni sono stati elaborati nuovi adiuvanti che hanno la capacità di indurre un profilo infiammatorio altamente specializzato, in quanto in grado di reclutare rapidamente particolari PRR che guidano pattern di risposte immunitarie antigene-specifiche. Infatti, attraverso questo meccanismo gli

adiuvanti forniscono istruzioni alle cellule presentanti l'antigene (APC) sull'origine del patogeno microbico per ottenere le funzioni effettrici più appropriate nella successiva risposta immunitaria adattativa di tipo Th 1 o Th 2⁴.

Conclusioni

Lo sviluppo e la maggiore diffusione di nuovi programmi di vaccinazione hanno portato ad un aumento di domande riguardo la sicurezza degli adiuvanti. Le reazioni avverse locali e/o sistemiche osservate in seguito alla somministrazione di un vaccino adiuvato potrebbero essere infatti legate al meccanismo d'azione degli adiuvanti di iperattivazione immunologica spesso mediata dal rilascio di citochine pro-infiammatorie. Non è stato possibile, al momento dello studio, reperire nessuna Linea Guida *Evidence-Based* sull'argomento, poche sono anche le revisioni sistematiche, due di queste, con incluse metanalisi⁵⁻⁹ tra le quali, la più recente di Stassijns del 2016 è di qualità metodologica modesta. Lo stesso vale anche per i trial clinici reperiti¹⁰⁻¹⁸. Purtroppo la maggior parte dei dati provengono da studi osservazionali¹⁹.

I risultati complessivi ci confermano pertanto che, a parte i noti effetti locali del vaccino contenente adiuvanti e quelli generali, lievi e transitori, non vi sono prove che permettano di evidenziare alcuna relazione causale con malattie o disturbi degenerativi autoimmuni o cronici. Tale nesso nella maggior parte di questi casi descritti, come affermato prima, non è mai stato stabilito, come nel caso della cosiddetta sindrome 'ASIA' (*autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants*) descritta da Shoenfeld ed Agmon-Levin^{20 21}, i quali hanno riconosciuto in quattro condizioni morbose (la siliconosi, la malattia della guerra del Golfo, la sindrome da miofascite macrofagica ed i fenomeni post-vaccinazione) un minimo comun denominatore rappresentato dalla recente esposizione ad adiuvanti, quali induttori di iperattività del sistema immune.

Tuttavia, a causa del numero limitato di casi, delle diverse classificazioni dei sintomi e del lungo periodo di latenza delle malattie, ogni tentativo di uno studio epidemiologico finora non è riuscito a fornire una connessione certa²².

È necessario quindi elaborare nuovi strumenti per una migliore valutazione e caratterizzazione di tali componenti vaccinali attraverso per esempio modelli in vitro, metodi di immuno- tossicologia molecolare o bio informatici, modelli animali più adatti e studi traslazionali che identifichino biomarkers predittivi di eventi avversi.

La vaccinomica, che è la scienza che studia il meccanismo d'azione dei vaccini e i suoi effetti correlati a genetica, genomica ed epidemiologia, è un campo che sta attualmente studiando nuovi approcci che ci auguriamo possano essere applicati in un futuro prossimo^{22 23}.

Bibliografia

- 1 de Souza Apostólico J, Lunardelli VA, Coirada FC, et al. Adjuvants: classification, modus operandi, and licensing. *J Immunol Res* 2016;2016:1459394.
- 2 Lee S, Nguyen MT. Recent advances of vaccine adjuvants for infectious diseases. *Immune Netw* 2015;15:51-7.
- 3 Dowling DJ, Levy O. Pediatric vaccine adjuvants: Components of the modern vaccinologist's toolbox. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:1395-8.
- 4 Alter G, Sekaly RP. Beyond adjuvants antagonizing inflammation to enhance vaccine immunity. *Vaccine* 2015;8:33(Suppl 2):B55.
- 5 Jefferson T, Rudin M, Di Pietrantonj C. Adverse events after immunisation with aluminium-containing DTP vaccines: systematic review of the evidence. *Lancet Infect Dis* 2004;4:84-90.
- 6 Ruiz-Aragón J, Grande Tejada AM, Márquez-Peláez S, et al. Assessment of the MF59-adjuvanted pandemic influenza A/H1N1 vaccine. Systematic review of literature. *An Pediatr (Barc)* 2013;79:208-17.
- 7 Stassijns J, Bollaerts K, Baay M, et al. A systematic review and meta-analysis on the safety of newly adjuvanted vaccines among children. *Vaccine* 2016;34:714-22.
- 8 Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Mol Autism* 2017;8:13.
- 9 Yoshimasu K, Kiyohara C, Takemura S, et al. Meta-analysis of the evidence on the impact of prenatal and early infancy exposures to mercury on autism and attention deficit/hyperactivity disorder in the childhood. *Neurotoxicology* 2014;44:121-31.
- 10 Leung TF, Liu AP, Lim FS, et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine administered according to 2- and 3-dose schedules in girls aged 9-14 years: results to month 12 from a randomized trial. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11:1689-702.
- 11 Knuf M, Leroux-Roels G, Rümke H, et al. Immunogenicity and safety of cell-derived MF59®-adjuvanted A/H1N1 influenza vaccine for children. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11:358-76.
- 12 Geier DA, Kern JK, King PG, et al. A case-control study evaluating the relationship between thimerosal-containing haemophilus influenzae type b vaccine administration and the risk for a pervasive developmental disorder diagnosis in the United States. *Biol Trace Elem Res* 2015;163:28-38.
- 13 Domachowske JB, Blatter M, Chandrasekaran V, et al. A randomized, controlled trial in children to assess the immunogenicity and safety of a thimerosal-free trivalent seasonal influenza vaccine. *Pediatr Infect Dis* 2012;31:605-15.
- 14 Nolan T, Richmond PC, McVernon J, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated thimerosal-free influenza vaccine in infants and children. *Influenza Other Respir Viruses* 2009;3:315-25.
- 15 Uno Y, Uchiyama T, Kurosawa M, et al. Early exposure to the combined measles-mumps-rubella vaccine and thimerosal-containing vaccines and risk of autism spectrum disorder. *Vaccine* 2015;33:2511-6.
- 16 Geier DA, Hooker BS, Kern JK, et al. A dose-response relationship between organic mercury exposure from thimerosal-containing vaccines and neurodevelopmental disorders-Int J Environ Res Public Health 2014;11:9156-70.
- 17 Mrozek-Budzyn D, Majewska R, Kiełtyka A. Early exposure to thimerosal-containing vaccines and children's cognitive development. A 9-year prospective birth cohort study in Poland. *Eur J Pediatr* 2015;174:383-91.
- 18 Werzberger A, Mensch B, Kuter B, et al. A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. *N Engl J Med* 1992;327:453-7.
- 19 Verstraeten T, Descamps D, David MP, et al. Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database of AS04 adjuvanted vaccines. *Vaccine* 2008;26:6630-8.
- 20 Pellegrino P, Clementi E, Radice S. On vaccine's adjuvants and autoimmunity: Current evidence and future perspectives. *Autoimmun Rev* 2015;14:880-8.
- 21 Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun* 2011;36:4-8.
- 22 Guimarães LE, Baker B, Perricone C, et al. Vaccines, adjuvants and autoimmunity. *Pharmacol Res* 2015;100:190-209.
- 23 Ahmed SS, Plotkin SA, Black S, et al. Assessing the safety of adjuvanted vaccines. *Sci Transl Med* 2011;3:93rv2.

KEY QUESTION

Quali sono gli eventi avversi potenzialmente attribuibili agli adiuvanti contenuti nei vaccini attualmente somministrati ai soggetti da 0 a 14 anni in Italia?

BOX 1 STRATEGIA DI RICERCA

Il quesito è stato sviluppato come *Critically Appraised Topics* (CATs), in base alla ricerca, all'analisi ed alla sintesi delle evidenze scientifiche disponibili.

Quesito Clinico Strutturato P.I.C.O.

- P.** Nella popolazione da 0 ai 14 anni.
 - I.** La somministrazione di vaccini, secondo quanto previsto dai vigenti calendari vaccinali Regionali, che contengono al loro interno adiuvanti.
 - O.** Può dar luogo ad effetti avversi locali o generali?
- Si tratta di un **Quesito generico di rischio collegato ad un intervento**.

Strategia di ricerca

La ricerca è stata basata su un principio di selezione gerarchica ed è stata condotta in doppio ed in cieco. In primis sono state ricercate le sintesi di evidenze, Linee Guida (LG) *evidence-based* e Revisioni Sistematiche (RS).

La ricerca è stata poi completata con gli Studi Primari pubblicati successivamente a quelli inclusi nelle RS e/o con quelli considerati rilevanti. La ricerca bibliografica è stata chiusa al 30.10.2017.

1. Ricerca delle Linee Guida

1. GIMBE (Gruppo Italiano di Medicina Basata sulle Evidenze); *Getting evidence*;
BD Linee Guida: NICE, SIGN, National Guideline Clearinghouse, CMA Infobase, NZ Guideline Group, Prodigy, PNLG

2. PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

Stringa di ricerca: "systematic[sb] Vaccines/adverse effects" OR "Vaccination/adverse effects" OR "Safety" OR "adverse effects" AND "Adjuvants, Immunologic" OR "Adjuvants, Immunologic"[Pharmacological Action] AND ((Practice Guideline[ptyp] OR Guideline[ptyp]) AND "2006/12/21"[PDat]: "2016/12/17"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))
Filters activated: Filters activated: Practice Guideline, Guideline, published in the last 10 years, Humans, Child: birth-18 yrs.

2. Ricerca delle Revisioni Sistematiche e degli studi primari

1. GIMBE (Gruppo Italiano di Medicina Basata sulle Evidenze); *Getting evidence*;

BD di Revisioni sistematiche:

Stringa di ricerca: "Adjuvants AND Vaccines"

Cochrane Library, CDSR – Cochrane Database of Systematic Reviews,

DARE – Database of Abstract of Review of Effects

2. PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

Clinical queries

Systematic Reviews e Clinical Study

Stringhe di ricerca: *systematic[sb] AND (("adjuvants, pharmaceutical"[Pharmacological Action] OR "adjuvants, immunologic"[Pharmacological Action] OR "adjuvants, pharmaceutical"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "pharmaceutical"[All Fields])) OR "pharmaceutical adjuvants"[All Fields] OR "adjuvant"[All Fields] OR "adjuvants,*

Clinical queries

Systematic Reviews e Clinical Study

Stringhe di ricerca: *systematic[sb] AND (("adjuvants, pharmaceutical"[Pharmacological Action] OR "adjuvants, immunologic"[Pharmacological Action] OR "adjuvants, pharmaceutical"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "pharmaceutical"[All Fields])) OR "pharmaceutical adjuvants"[All Fields] OR "adjuvant"[All Fields] OR "adjuvants, immunologic"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "immunologic"[All Fields]) OR "immunologic adjuvants"[All Fields]) AND ("vaccines"[MeSH Terms] OR "vaccines"[All Fields]))*

Filters activated: Meta-Analysis, Systematic Reviews, published in the last 10 years, Child: birth-18 years,

3. Ricerca della letteratura grigia

1. **Grey Literature Report. GreyLit** <http://www.greylit.org>.

2. **OpenGrey** <http://www.opengrey.eu>

4. Ricerca manuale su PubMed

Analisi delle evidenze scientifiche

L'analisi e la valutazione delle evidenze sono state fatte in base a check-list e criteri validati.

Per le Linee Guida sono stati considerati i seguenti criteri minimi di validità: **multidisciplinarietà del panel, ricerca delle evidenze, grading delle raccomandazioni**. L'analisi delle Revisioni Sistematiche è stata fatta utilizzando lo strumento validato AMSTAR (*Assessment of Multiple Systematic Reviews*)¹.

Per gli Studi Randomizzati sono stati utilizzati i criteri di valutazione per gli studi d'intervento delle **Users' Guide to the Medical Literature**², completati con l'analisi per altri eventuali bias mediante lo strumento validato della Cochrane Collaboration denominato "*Assessment of Risk of Bias*"³.

Bibliografia

¹ Shea BJ, Hamel C, Wells GA, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 2009;62:1013-20.

² Guyatt G, Rennie D. *Users' guides to the medical literature: a manual for evidence-based clinical practice*. *J Med Libr Assoc* 2002;90:483.

³ Higgins JPT, Green S (eds). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from <http://handbook.cochrane.org>.

BOX 2

RICERCA E VALUTAZIONE DELLE PROVE DI EFFICACIA

1. Le Linee Guida

Nessuna Linea Guida su “**utilizzo degli adiuvanti nei vaccini ed effetti avversi**” è stata reperita sulle principali Banche dati di Linee Guida, né all'interno di PubMed.

2. Le Revisioni Sistematiche

1. *Cochrane Library, CDSR – Cochrane Database of Systematic Reviews*

Con la stringa “*adjuvants AND vaccines*” troviamo tre voci nessuna pertinente. Volendo fare una ricerca solo con la stringa “*adjuvants*” vengono selezionate 174 voci, nessuna pertinente. Utilizzando solo la stringa “*vaccines*” selezionate 70 voci, anche qui nessuna RS pertinente per il nostro quesito.

2. *DARE – Database of Abstract of Review of Effects*

Con la stringa “*vaccinations AND adjuvants*” selezioniamo 25 voci, 2 delle quali risultano pertinenti al nostro quesito:

1. [Maglione MA, Courtney Gidengil, et al. *Safety of vaccines used for routine immunization in the United States*. Evidence Reports/Technology Assessments No. 215 Southern California Evidence-based Practice Center Rockville \(MD\): Agency for Healthcare Research and Quality \(US\); 2014 Jul.](#)

È un corposo documento di Tecnology Assessment che riporta tutti i dati sulla sicurezza dei vaccini attualmente somministrati negli USA ricavati da diversi database nazionali. (*This report is based on research conducted by the Southern California Evidence-based Practice Center (EPC) under contract to the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*). È organizzato per **key question** sulla sicurezza dei singoli vaccini e sull'eventuale associazioni con determinate patologie. Non abbiamo trovato capitoli dedicati specificamente ai singoli adiuvanti e alla loro sicurezza.

2. [Jefferson T, Rudin M, Di Pietrantonj C. *Adverse events after immunisation with aluminium-containing DTP vaccines: systematic review of the evidence*. Lancet Infect Dis 2004;4:84-90.](#)

Si tratta di una RS con inclusa metanalisi un po' datata, ma di buona qualità metodologica (punteggio AMSTAR 9/11). Gli autori hanno voluto verificare se vi fossero eventi avversi in seguito alla somministrazione di sali di alluminio nel vaccino DTP, sia in combinazione, che singolarmente, rispetto ad identici vaccini che invece non contenevano i sali di alluminio, oppure li contenevano in concentrazione inferiore. La lunghezza del follow-up negli studi inclusi variava da 24 ore a sei settimane e le popolazioni incluse comprendevano: bambini di età inferiore ai 18 mesi e ragazzi dai 10 ai 16 anni (che effettuano la dose booster di richiamo). La qualità degli studi inclusi è però risultata complessivamente bassa (presenza di *allocation bias, attrition bias, reporting bias*). L'inferenza dei risultati nella metanalisi viene effettuata per 2 popolazioni, i risultati vengono espressi in OR con IC al 95%

Bambini fino al 18 mese: si è avuta una maggior incidenza di eritema ed indurimento nel punto di inoculo fino a 7 giorni dopo la vaccinazione contenente idrossido di alluminio, rispetto all'assenza di adiuvanti (OR 1,87, 95% IC 1,57 to 2,24; 2,231 observations), e poche altre reazioni di ogni tipo fino a 24 ore dopo la vaccinazione (OR 0,21, 95% IC 0,15 to 0,28; 975 observations). Non si sono avute differenze tra i gruppi per altri tipi di eventi avversi.

Ragazzi dai 10 ai 16 anni: è stato riscontrato, in maniera significativa un dolore locale più accentuato fino a

14 giorni dopo la vaccinazione contenente alluminio rispetto ai controlli senza adiuvanti (OR 2,95, 95% IC 1,25 to 3,38; 395 observations); nell'analisi *random-effect* della metanalisi, tale differenza non è però più significativa. Per quanto riguarda altri effetti avversi non vi sono state differenze significative tra i gruppi.

3. Ricerca su PubMed

Clinical queries

Systematic Reviews e Clinical Study

Stringhe di ricerca: *systematic[sb] AND (“vaccination”[MeSH Terms] OR “vaccination”[All Fields]) AND adjuvants[All Fields]* con unico limite Child: birth-18 years otteniamo 14 items, 3 pertinenti:

1. Gołós A, Lutyńska A. *Aluminium-adjuvanted vaccines—a review of the current state of knowledge*. *Przegl Epidemiol* 2015;69:731-4, 871-4.
2. Ruiz-Aragón J, Grande Tejada AM, Márquez-Peláez S. *[Assessment of the MF59-adjuvanted pandemic influenza A/H1N1 vaccine. Systematic review of literature]*. *An Pediatr (Barc)* 2013;79:208-17.
3. Verstraeten T, Descamps D, David MP et al. *Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database of AS04 adjuvanted vaccines*. *Vaccine* 2008;26(51):6630-8.

Una ricerca all'interno di PUBMED, con un stringa differente, più specifica della precedente: *Systematic [sb] AND (Etiology /Broad[filter]) AND (((“Vaccines/adverse effects”[Mesh] OR “Vaccination/adverse effects”[Mesh]) OR “Safety”[Mesh] OR “adverse effects”[Subheading] AND “Adjuvants, Immunologic”[Mesh] OR “Adjuvants, Immunologic”[Pharmacological Action]*

Filters activated: Review, Meta-Analysis, published in the last 10 years, Humans, Child: birth-18 years

Porta a selezionare 225 items: 8 pertinenti.

Si tratta di 2 RS con metanalisi una in lingua spagnola e di 3 revisioni narrative della quali riportiamo una breve sintesi.

1. Stassijns J, Bollaerts K, Baay M, et al. *A systematic review and meta-analysis on the safety of newly adjuvanted vaccines among children*. *Vaccine* 2016;34:714-22.

Si tratta di un RS con metanalisi con ricerca chiusa ad Aprile 2015 che riguarda i dati di sicurezza provenienti da trial clinici sui nuovi adiuvanti somministrati ai bambini di età < ai 10 anni. Gli adiuvanti studiati sono i seguenti: **AS01**, **AS02** e le emulsioni olio-in acqua contenenti squalene **AS03** e **MF59**. Venivano registrati: gli eventi avversi gravi, i *solicited* eventi avversi sia codificati, sia locali che generali, eventi avversi *non solicited* ed eventi avversi di speciale interesse. Gli eventi avversi gravi vengono registrati per tutta la durata del trial, i *solicited* per una settimana e gli *unsolicited* fino a 60 giorni dopo ogni singolo vaccino. I risultati venivano espressi come RR comparando i bambini che hanno ricevuto i nuovi adiuvanti rispetto a quelli che hanno ricevuto altri vaccini contenenti una serie di antigeni sia adiuvati che non adiuvati. Gli autori effettuano una metanalisi, prendendo in considerazione i risultati di 29 trial che comprendono 25.056 bambini. Per quanto riguarda gli Eventi avversi gravi:

Il RR pooled (RR) è stato rispettivamente di 0,86 (95% IC 0,74-1,01), 1,49 (95% IC 0,50-4,44) and 0,74 (95% IC 0,57-0,97) tra i gruppi adiuvanti AS01/AS02, AS03 and MF59- Il **RR** complessivo è stato di 0,85 (95% IC 0,75-0,96). Nessun effetto avverso sistemico (SAE) è stato riportato negli studi con l'adiuvante AS03. Per quanto riguarda gli effetti avversi *solicited* (Aes), la reattogenicità dei vaccini coi nuovi adiuvanti risultava significativamente più alta che nei controlli. Gli adiuvanti AS01/AS02 causano, in maniera signi-

ficativa più sonnolenza, irritabilità e perdita di appetito. L'adiuvante AS03 provoca dolore locale, edema, febbre e irritabilità. Il Rischio Relativo per dolore locale, eritema, febbre, irritabilità e perdita di appetito è stato significativamente più elevato per i vaccini contenenti l'adiuvante MF59 rispetto ai controlli. "Effetti avversi *unsolicited*": la proporzione di bambini che hanno riportato almeno uno di questi AE è stata simile tra i bambini che avevano ricevuto i vaccini contenenti i nuovi adiuvanti rispetto ai controlli. Il RR complessivo è stato di 1,00 (95% IC 0,99-1,02). Non è stato rilevato nessun aumento di convulsioni febbrili, né di malattie autoimmuni, che erano addirittura meno frequenti nei pazienti che avevano effettuato i vaccini contenenti adiuvanti, variando da 0,05-0,15% rispetto allo 0,20% nei controlli. È stata segnalata una maggiore incidenza di meningite nei trial che avevano utilizzato l'adiuvante AS01 nei vaccini anti-malaria effettuati nell'Africa subsahariana. Dopo 18 mesi di follow-up, l'incidenza della meningite è stata di 2-3 casi/1000 nel gruppo adiuvanti rispetto a 0-1/1000 dei controlli. Per quanto attiene alla valutazione metodologica, la RS di Stassijns pur essendo esaustiva e bene disegnata ha un punteggio AMSTAR basso ovvero 5/11 sugli items valutabili. Infatti alcuni di essi non sono stati presi in considerazione ed esplicitati nella RS. Vi è anche da sottolineare il fatto che i gruppi di pazienti che venivano utilizzati come controllo, effettuavano vaccini molto diversi tra di loro, e questo potrebbe aver inficiato i risultati finali.

2. [Gołoś A, Lutyńska A. Aluminium-adjuvanted vaccines - a review of the current state of knowledge. Przegl Epidemiol 2015;69:731-4, 871-4.](#)

Si tratta di una revisione narrativa che esamina lo stato dell'arte dei vaccini contenenti alluminio come adiuvante. Viene sottolineato che nonostante vi siano segnalazioni di una possibile associazione tra morbo di Alzheimer e contenuto di alluminio nei vaccini tale associazione non è mai stata provata. Un report del *Global Advisory Committee on Vaccine Safety* (GACVS) che è un Board scientifico del WHO pubblicato nel 2012, sottolinea come non vi sia alcuna evidenza di effetti avversi collegati all'utilizzo dell'alluminio né alcun link con l'autismo.

3. [Ruiz-Aragón J, Grande Tejada AM, Márquez-Peláez, S et al. \[Assessment of the MF59-adjuvanted pandemic influenza A/H1N1 vaccine. Systematic review of literature\]. An Pediatr \(Barc\) 2013;79:208-17.](#)

Si tratta di una RS in lingua spagnola di moderata qualità metodologica (punteggio AMSTAR 8) che valuta l'efficacia e la sicurezza dell'adiuvante MF-59 contenuto all'interno del vaccino pandemico A/H1N1. Nella RS vengono inclusi 4 lavori di moderata qualità metodologica. Le percentuali di eventi avversi, sia locali (dolore, eritema, indurimento) che generali (cefalea, sonnolenza, vomito), sono pressoché sovrapponibili tra i vaccinati con MF59 ed i controlli.

4. [Verstraeten T, Descamps D, David MP, et al. Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database of AS04 adjuvanted vaccines. Vaccine 2008;26:6630-8.](#)

Si tratta di una revisione narrativa, nella quale vengono esaminati degli studi osservazionali con l'obiettivo di valutare la sicurezza dell'adiuvante AS04 contenuto nei vaccini, con particolare riguardo ad eventuali eventi avversi classificati come disordini autoimmunitari. Vengono presi in considerazione tre vaccini prodotti dalla Glaxo SK: il vaccino Cervarix anti HPV 16/18, il vaccino anti epatite B ed un vaccino in via di sviluppo anti HSV 2.

Gli eventi autoimmuni segnalati sono stati pari allo 0,5% e non hanno mostrato differenze tra i gruppi AS04 e i controlli. Il rischio relativo (AS04 / controllo) era 0,98 (95% IC 0,80, 1,21) per l'analisi integrata e 0,92 (IC 0,70, 1,22) nell'analisi del vaccino 16-HPV/18. I rischi relativi calcolati nel complesso, per la categoria di malattia o per i singoli eventi, erano vicino ad 1, con tutti gli intervalli di confidenza che includevano l'unità, fatto che indica che non vi è alcuna differenza statisticamente significativa nel tasso di eventi tra i gruppi AS04 e di controllo. Questa analisi integrata di oltre 68.000 partecipanti che hanno ricevuto vaccini adiuvati con AS04 vaccini adiuvati o controlli ha dimostrato quindi una bassa prevalenza di malattie autoimmuni, senza alcuna evidenza di un aumento del rischio relativo associato con l'utilizzo di vaccini adiuvati con AS04.

5. [Black S. Safety and effectiveness of MF-59 adjuvanted influenza. Vaccine 2015;33 Suppl 2:B3-5.](#)

Si tratta di una revisione narrativa sull'utilizzo e sicurezza dell'adiuvante MF 59 nel vaccino anti influenzale. Più di 160 milioni di dosi di MF59 sono stati utilizzati nel mondo, compresi 23 milioni di dosi, nel 2009, del vaccino pandemico H1N1. Almeno 30,000 persone sono stati coinvolte in trial clinici sul suo utilizzo. Per quanto riguarda i dati di sicurezza in età pediatrica, vi sono differenze minime per reazioni locali. La comparsa di febbre è stata riscontrata nel 15,3% dei bambini che avevano effettuato vaccino con MF59 vs 13,3% dei controlli. Come effetto collaterale del vaccino pandemico era stata riportata la narcolessia in seguito all'utilizzo dell'AS03. Sebbene questa associazione sia ancora sotto studio, non vi sono evidenze di qualche possibile associazione invece con l'utilizzo dell'MF 59.

6. [Ahmed SS, Montomoli E, Pasini FL, et al. The safety of adjuvanted vaccines revisited: vaccine-induced narcolepsy. Isr Med Assoc J 2016;18:216-20.](#)

Review dove viene discusso del link tra l'adiuvante AS03 presente nel vaccino pandemico H1N1 usato in Europa durante il 2009 ed i casi di narcolessia, disturbo cronico del sonno, nei bambini e negli adolescenti. Rapporto di casualità non riportato in altre parti del Mondo dove era stata effettuata tale vaccinazione.

Clinical trial

(("Vaccines/adverse effects"[Mesh] OR "Vaccination/adverse effects"[Mesh]) OR "Safety"[Mesh] OR "adverse effects"[Subheading] AND "Adjuvants, Immunologic"[Mesh] OR "Adjuvants, Immunologic"[Pharmacological Action])

Filtri attivati: Clinical Trial, published in the last 10 years, Humans, Child: birth-18 years.

Si selezionano 790 voci, 43 dei quali pertinenti, che valutano l'efficacia clinica e la sicurezza dei vari adiuvanti. Solo 8 trials sono stati pubblicati dopo la chiusura della RS, per 6 di questi si tratta di studi sperimentali di fase I o III nella produzione di vari vaccini, soprattutto l'influenzale pandemico con adiuvanti tipo AS03 e AS04.

Gli altri due reperiti sono i seguenti:

1. [Leung TF, Liu AP, Lim FS, et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus \(HPV\)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine administered according to 2- and 3-dose schedules in girls aged 9-14 years: Results to month 12 from a randomized trial. Hum Vaccin Immunother 2015;11:1689-702.](#)

Si tratta di trial randomizzati ma non vi è un gruppo di controllo che abbia effettuato vaccinazione senza adiuvanti AS04. Il confronto è tra le diverse schedule vaccinali a due o a tre dosi.

2. [Knuf M, Leroux-Roels G, Rümke H, et al. Immunogenicity and safety of cell-derived MF59®-adjuvanted A/H1N1 influenza vaccine for children. Hum Vaccin Immunother 2015;11:358-76.](#)

Si tratta di uno studio randomizzato in singolo cieco. Vengono randomizzati 4 gruppi con età diverse 9-17 anni, 3-8 anni, 12-36 mesi e 6-11 mesi. A queste coorti vengono somministrati vaccini H1N1 contenenti dosaggi differenti di MF59. Nel gruppo 3 vi è anche un piccolo gruppo al quale viene somministrato un vaccino senza adiuvante.

È uno studio che presenta diversi rischi di bias, per esempio non vengono nemmeno esplicitate le modalità di randomizzazione e di allocation concealment.

Per quanto riguarda il reporting, non vi sarebbero differenze significative sugli effetti locali o generali dopo un follow-up di 7 giorni. Dal giorno 1 al 546, 48 soggetti hanno avuto 65 AES, con un'incidenza più alta tra le corti n. 3 e n. 4. Un effetto avverso sistemico (SAE) possibilmente correlato al vaccino è stato riportato in 3 soggetti: crisi convulsive multiple in un soggetto nella coorte n. al giorno 98 (7.5_fullMF59); vomito in un soggetto nella coorte n. 3 26 giorni dopo la terza vaccinazione (7.5_fullMF59); una convulsione febbrile al decimo giorno in un soggetto nella coorte n. 4 (3.75_halfMF59).

Tiomersale

Stringa di ricerca: "thimerosal"[All Fields] OR "thiomersal"[All Fields] AND ("vaccines"[MeSH Terms] OR "vaccines"[All Fields] OR "vaccine"[All Fields])

Revisioni sistematiche

Search results Items 26: pertinenti 3

1. Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg A. *Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses*. Mol Autism 2017;8:13.

Una RS con metanalisi nella quale gli autori analizzano i rischi ambientali, e tra questi anche le vaccinazioni per l'eventuale sviluppo di disturbi pervasivi dello sviluppo (ASD). Gli studi reperiti presentano però significativi limiti metodologici.

2. Gołoś A, Lutyńska A. *Thiomersal-containing vaccines - a review of the current state of knowledge*. Przegl Epidemiol 2015;69:59-64, 157-61.

3. Yoshimasu K, Kiyohara C, Takemura S, et al. *A meta-analysis of the evidence on the impact of prenatal and early infancy exposures to mercury on autism and attention deficit/hyperactivity disorder in the childhood*. Neurotoxicology 2014;44:121-31.

Obiettivo della metanalisi è quella di verificare l'eventuale associazione tra esposizione al mercurio durante la vita fetale e nelle prime epoche di vita e la comparsa successiva di Disturbi Pervasivi dello Sviluppo e /o ADHD. La metanalisi è stata condotta per due principali fonti di esposizione: metil mercurio contenuto nei vaccini ed esposizione ambientale. Gli studi inclusi sono 9 riguardanti l'esposizione al mercurio contenuto nei vaccini e 5 studi riguardanti il mercurio contenuto nell'ambiente. La ricerca della letteratura arriva fino all'Aprile 2014. Rimanendo sul tema del nostro quesito, i risultati mostrano che l'OR, calcolato tramite il modello random-effect non dimostra alcuna relazione causale tra l'esposizione al tiomersale contenuto nel vaccino e i Disturbi dello Spettro Autistico (OR 1,03, 95% IC 0,89-1,18, P = 0,18 per la valutazione dell'eterogeneità $I^2 = 25,5\%$). Per quanto riguarda l'associazione con ADHD secondo il modello random-effect, l'OR risultante è di 0,91 (IC 95% 0,70-1,13), indicando che non vi è alcuna correlazione tra mercurio e tale patologia. L'eterogeneità negli studi è elevata con $I^2 56,3\%$. Come sottolineano gli stessi autori però "however, these results should be interpreted with caution since the number of epidemiological studies on this issue was limited and still at an early stage. Further studies focused on subjects with genetic vulnerabilities of developmental disorders are warranted for better understanding of the effects of such environmental exposures.

Clinical trial

Search results Items 20: pertinenti 3

1. Geier DA, Kern JK, King PG. *A case-control study evaluating the relationship between thimerosal-containing haemophilus influenzae type b vaccine administration and the risk for a pervasive developmental disorder diagnosis in the United States*. Biol Trace Elem Res 2015;163:28-38.

È uno studio caso-controllo che valuta l'eventuale associazione tra somministrazione di mercurio contenuto nella vaccinazione anti Hib e Disturbo Pervasivo dello Sviluppo rispetto ai controlli. Ad ogni modo gli autori riscontrano che i casi diagnosticati con PDD ricevono più mercurio organico nei primi 6 mesi di vita OR 1,97 $p < 0,001$ e nei primi 15 mesi di vita OR 3,94 $p < 0,001$ rispetto ai controlli.

2. Domachowske JB, Blatter M, Chandrasekaran V. *A randomized, controlled trial in children to assess the immunogenicity and safety of a thimerosal-free trivalent seasonal influenza vaccine*. Pediatr Infect Dis 2012;31:605-15.

3. Nolan T, Richmond PC, McVernon J. *Safety and immunogenicity of an inactivated thimerosal-free influenza vaccine in infants and children*. *Influenza Other Respir Viruses* 2009;3:315-25.

Ulteriore ricerca libera ha portato a selezionare i tre seguenti studi:

1. Uno Y, Uchiyama T, Kurosawa M, et al. *Early exposure to the combined measles-mumps-rubella vaccine and thimerosal-containing vaccines and risk of autism spectrum disorder*. *Vaccine* 2015;33:2511-6.

Si tratta di uno studio caso-controllo che valuta l'eventuale associazione tra Disturbo dello Spettro Autistico e tiomersale contenuto nel vaccino MMR. Per tale studio vengono selezionati 189 casi e 224 controlli

I risultati riportati dallo studio affermano che non vi sono differenze significative tra la vaccinazione con MMR contenente tiomersale nei vaccinati e nei controlli. L'OR è di =,875 (IC 95% 0,345-2,222) a 18 mesi; 0,724 (0,421-1,243) a 24 mesi e 1,040 (0,648-1,668) a 36 mesi.

2. Geier DA, Hooker BS, Kern JKA. *Dose-response relationship between organic mercury exposure from thimerosal-containing vaccines and neurodevelopmental disorders*. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11:9156-70.

Altro studio caso controllo dove si valuta l'eventuale associazione tra il tiomersale contenuto nel vaccino anti epatite B, somministrato nei primi sei mesi di vita, e l'eventuale sviluppo di DPS, Disturbi comportamentali, tic. I risultati esposti sotto forma di ODDs dicono che "on a per microgram of organic-Hg basis, PDD (odds ratio (OR) = 1,054), specific developmental delay (OR = 1,035), tic disorder (OR = 1,034) and hyperkinetic syndrome of childhood (OR = 1,05) cases were significantly more likely than controls to receive increased organic-Hg exposure."

3. Mrozek-Budzyn D, Majewska R, Kiełtyka A. *Early exposure to thimerosal-containing vaccines and children's cognitive development. A 9-year prospective birth cohort study in Poland*. *Eur J Pediatr* 2015;174:383-91.

Studio di coorte che aveva l'obiettivo di valutare la precoce esposizione a vaccinazioni contenenti tiomersale e sviluppo neurocognitivo nei bambini durante i primi nove anni di vita. La coorte includeva 318 bambini vaccinati contro epatite B e DTP utilizzando vaccini con o senza tiomersale all'interno. La valutazione dello sviluppo venne effettuata utilizzando il test di Fagan a 6 mesi, la BSID II (Bayley Scale of infant development) al 12 e 36 mese, il test di Raven (5°-8° anno) e la Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-R) al 6°, 7°, 8° e 9° anno. I risultati dello studio osservazionale concludono che sia i bambini esposti in età neonatale sia quelli non esposti a vaccini contenenti tiomersale hanno gli stessi outcome cognitivi.

Formaldeide

("formaldehyde"[MeSH Terms] OR "formaldehyde"[All Fields]) AND ("vaccines"[MeSH Terms] OR "vaccines"[All Fields] OR "vaccine"[All Fields])

Revisioni sistematiche

Search results items 6: pertinenti 1

1. Furesz J, Scheifele DW, Palkonyay L. *Safety and effectiveness of the new inactivated hepatitis A virus vaccine*. *CMAJ*. 1995;152:343-8.

Revisione non sistematica: i dati di sicurezza evidenziano solo effetti locali, e tra quelli generali citati cefalea, malessere, generalmente presente nel 10% delle dosi somministrate.

Clinical trial

Search results Items 34: pertinente 1:

1. Werzberger A, Mensch B, Kuter BA. *Controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children*. *N Engl J Med* 1992;327:453-7.

Riportati solo effetti locali nel punto dell'iniezione, autolimitantisi. Effetti generali, tipo febbre descritti nel 5% dei trattati.



La prevenzione dell'influenza in età pediatrica

Susanna Esposito

SC Clinica Pediatrica, Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Perugia

Parole chiave: influenza, prevenzione, vaccinazione influenzale, vaccino influenzale quadrivalente

Videointervista disponibile su <https://goo.gl/nxiDLU>



Corrispondenza

Susanna Esposito
SC Clinica Pediatrica, Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Perugia
piazza Lucio Severi, 1 - Edificio A,
Loc. S. Andrea delle Fratte
06132 Perugia
E-mail: susanna.esposito@unipg.it

Abstract

Per molti anni le autorità sanitarie di diversi paesi hanno ritenuto che la vaccinazione contro l'influenza fosse da raccomandare solo ai bambini affetti da malattie croniche gravi. Negli ultimi 20 anni, tuttavia, diversi paesi, anche se non l'Italia, hanno progressivamente inserito la vaccinazione influenzale tra quelle raccomandate anche ai bambini sani, sia pure, in qualche caso, con esclusione di quelli in età scolare e adolescenziale. Un'analisi attenta della letteratura evidenzia che l'influenza è una malattia importante anche nel bambino sano e la protezione offerta dai vaccini disponibili, anche se migliorabile, sembra sufficiente per prevenire le complicanze legate a essa. Il recente calendario per la vita redatto congiuntamente dalla Società Italiana di Pediatria e da altre Società scientifiche italiane suggerisce la logica di seguire quanto fatto da altre nazioni europee, dove il vaccino influenzale viene somministrato anche ai bambini sani. È auspicabile che una deliberazione simile sia rapidamente presa anche dalle istituzioni ministeriali italiane per assicurare a tutti i bambini la miglior prevenzione da un'infezione che, anche nel sano, può essere importante.

Introduzione

Per molti anni le autorità sanitarie di diversi paesi, compresi alcuni con elevato livello di assistenza sanitaria, hanno ritenuto che la vaccinazione contro l'influenza fosse da raccomandare solo ai bambini affetti da qualche malattia cronica grave. Ciò per almeno due diverse ragioni, il convincimento che solo questi soggetti potessero andare incontro a una forma di influenza tanto grave da condizionare l'ospedalizzazione o, addirittura, la morte e l'idea che i vaccini influenzali fossero relativamente poco efficaci tanto da non giustificare l'uso nei bambini sani, destinati ad avere sempre e comunque forme influenzali lievi. Negli ultimi 20 anni, tuttavia, entrambe queste valutazioni si sono rivelate molto discutibili o addirittura sbagliate e diversi paesi, anche se non l'Italia, hanno progressivamente inserito la vaccinazione influenzale tra quelle raccomandate anche ai bambini sani, sia pure, in qualche caso, con esclusione di quelli in età scolare e adolescenziale.

L'influenza è importante anche nel bambino sano

La possibilità che l'influenza potesse essere una malattia di assoluto rilievo è stato ventilato già nel 2000 sulla base dei risultati di due importanti studi epidemiologici che avevano chiaramente dimostrato come nel periodo invernale, quando i virus influenzali danno luogo alle classiche epidemie, il numero di bambini che si ammalava di forme simil-influenzali e quello dei casi ricoverati in ospedale diventava decisamente superiore a quello delle stagioni senza

influenza. Soprattutto a rischio di ricovero si erano dimostrati i soggetti di età inferiore ai 5 anni, specie se già affetti da gravi patologie respiratorie o cardiache, ma del tutto rilevante era anche il numero di bambini senza alcuna storia di malattia cronica grave che finiva in ospedale per periodi più o meno lunghi. In particolare, Neuzil et al. ¹ hanno evidenziato che, negli USA, il numero di ospedalizzazioni in eccesso rispetto a quanto atteso ogni 10.000 bambini era ogni anno di 104, 50 e 19 rispettivamente per i soggetti di età < 6 mesi, di 6-12 mesi e di 13-25 mesi. Inoltre, si è dimostrato che, in inverno, ogni 100 visite pediatriche sul territorio da 6 a 15 erano dovute a influenza e che ciò comportava un aumento del 10-39% della prescrizione di antibiotici. Infine, i dati raccolti da Izurieta et al. hanno messo in rilievo che la frequenza di ospedalizzazione dei bambini

sani < 2 anni era del tutto sovrapponibile a quella dei bambini di 5-17 anni con gravi patologie croniche ². Conferme ulteriori si sono avute negli anni successivi, quando la disponibilità di mezzi diagnostici precisi e di rapida esecuzione ha permesso di identificare con sicurezza i bambini con infezione da virus influenzali, differenziandoli da quelli che erano affetti da altre malattie virali con sintomatologia simile all'influenza. I dati raccolti negli USA, paese nel quale il problema del peso economico-sanitario dell'influenza è stato da anni affrontato con estrema serietà, appaiono estremamente indicativi al riguardo. Nella Figura 1 ³ sono descritte le tipologie di soggetti ricoverati in ospedale per influenza nella prima parte dell'attuale stagione influenzale, divise per età. Come è ben chiaro, circa il 40% dei bambini ospedalizzati non aveva alcuna malattia di base, a sottolineare il peso dei bambini

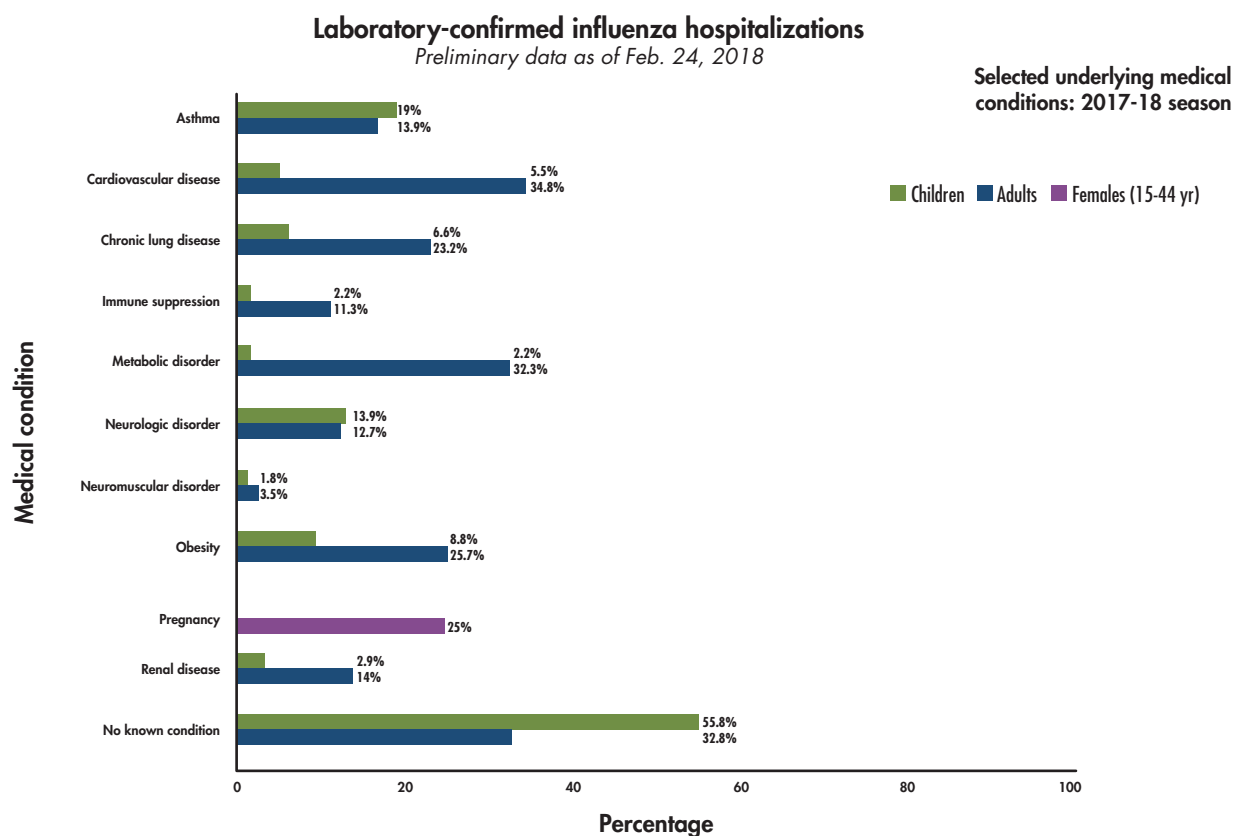


Figura 1. Ospedalizzazioni per influenza negli USA nella corrente stagione epidemica (segnalazioni fino al 16 Dicembre). Da Centers for Disease Control and Prevention. Influenza-associated Hospitalizations. Consultabile in: <https://www.cdc.gov/flu/weekly/index.htm#S6> ³.

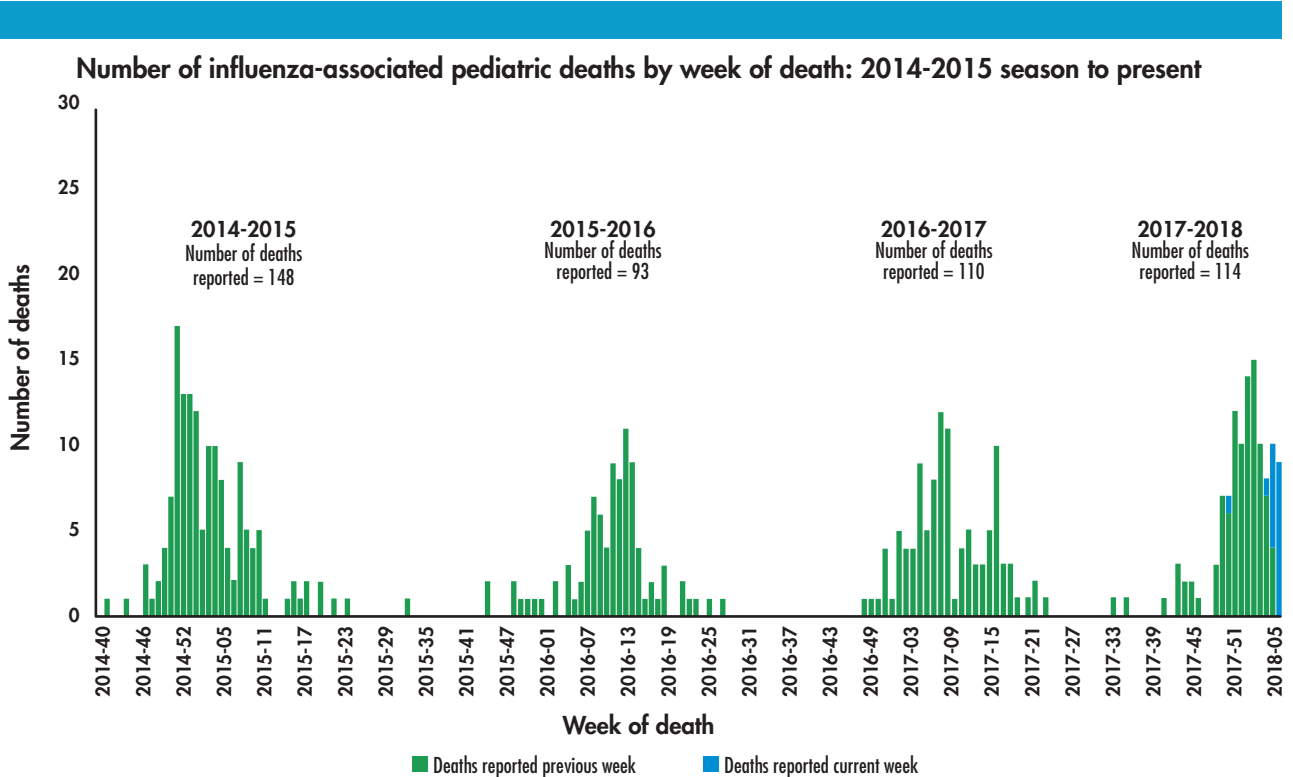


Figura 2. Mortalità pediatrica per influenza negli USA. Da Centers for Disease Control and Prevention. Influenza-Associated Pediatric Mortality. Consultabile in: <https://www.cdc.gov/flu/weekly/index.htm#S3> ⁴.

sani nel quadro epidemiologico generale dell'influenza di rilevante significato clinico. La massima parte dei ricoveri è legata a problemi respiratori causati dai virus stessi o dalla sovrapposizione di infezioni batteriche tra le quali quelle da *Streptococcus pneumoniae* e da *Staphylococcus aureus* sono le principali. In molti casi, la gravità delle manifestazioni cliniche obbliga al ricovero in Terapia Intensiva, con aggravio delle problematiche assistenziali, sociali ed economiche. Inoltre, come dimostrato dai dati riportati in Figura 2 ⁴, di influenza si può anche morire. Il numero di bambini deceduti per influenza ogni anno negli USA è impressionante e lo diventa anche più se si considera che circa il 50% dei soggetti non aveva malattie favorevoli di alcun tipo. Tutti questi dati, relativi alle annuali epidemie influenzali, divengono significativamente maggiori nel corso delle, fortunatamente rare, pandemie quando virus influenzali completamente diversi colpiscono tutta la popolazione, compresa quella che, per precedenti contatti con i virus stagionali, ha un certo grado di protezione. Il con-

fronto tra quanto accaduto in Italia durante la pandemia del 2009-2010 rispetto alle influenze stagionali del 2007-2008 e del 2008-2009 ha dimostrato che i bambini colpiti dal virus pandemico venivano ospedalizzati per periodi di tempo significativamente più lunghi e, anche quando non ospedalizzati, perdevano un numero di giorni di scuola molto maggiore, a sottolineare la maggiore gravità dell'influenza pandemica ⁵.

Oltre che per le problematiche mediche a cui anche il bambino sano può andare incontro, altre variabili possono giustificare particolare attenzione all'influenza dei soggetti di età pediatrica e, quindi, alla necessità di una sua prevenzione. Non si deve, infatti, dimenticare che il bambino è considerato l'elemento principale della diffusione dell'infezione influenzale nella popolazione generale. I bambini, in modo strettamente proporzionale all'età, hanno un sistema immunitario non ancora completamente sviluppato e sono, quindi, molto più facilmente soggetti a infezione, compresa quella dovuta ai virus influenzali. Se

frequentano, come ormai avviene nella gran parte dei casi, l'asilo nido o la scuola materna, possono facilmente favorire la diffusione l'infezione tra i coetanei. Se in una classe un bambino si infetta, dopo pochi giorni l'intera classe si ammala. È stato calcolato che il bambino da 0 a 4 anni si ammala d'influenza circa 10 volte più di frequente che l'anziano e circa 5 volte più che l'adulto. Con l'aumentare dell'età il rischio di ammalarsi di influenza si riduce ma fino all'adolescenza resta decisamente più elevato che nell'adulto e nell'anziano, rispettivamente di 8 e 4 volte. L'ampia circolazione dei virus tra i bambini ha ricadute drammatiche sulla popolazione generale, perché i bambini eliminano il virus in quantità superiore e per tempi più lunghi degli adulti ⁶. In pratica, quando un piccolo si ammala di influenza, tutta la famiglia è a rischio di infezione con gravi ricadute sanitarie, sociali ed economiche. Diversi studi hanno, infatti, dimostrato che l'influenza dei bambini si traduce non solo in una loro assenza dalla vita di comunità e a un incremento dei costi per l'assistenza medica pediatrica, ma anche in un aggravio economico e sociale legato alle problematiche dei pazienti adulti, in particolare per l'assenteismo dal lavoro e ai costi delle cure per la loro influenza. Dati raccolti in Italia relativi alla stagione influenzale 2008-2009 hanno permesso di calcolare su un consistente numero di bambini e le relative famiglie che ogni caso di influenza pediatrica era costato circa 132 euro, dei quali oltre la metà era rappresentato dalle ritenute sulle retribuzioni dei genitori per l'assenza dal lavoro. Estendendo il calcolo a tutta la popolazione italiana si era stabilito che, quell'anno, l'influenza pediatrica era costata non meno di 100 milioni di euro ⁷.

Nel loro insieme tutti questi dati indicano chiaramente che la prevenzione dell'influenza nel bambino sano può avere importanti ricadute che vanno ben al di là della semplice limitazione della malattia del piccolo paziente. Poiché la vaccinazione è, di fatto, l'unico mezzo di prevenzione che può essere attuato su larga scala, in tempi brevi e con costi limitati, ecco la ragione per cui molte autorità sanitarie sono oggi orientate verso una forte raccomandazione per il sistematico uso del vaccino influenzale nel bambino. Resta aperto il problema dell'efficacia del vaccino, ma anche per questo esistono dati che chiariscono come oggi si possa essere certi che il vaccino influenzale ha sufficienti dimostrazioni di efficacia da giustificare un sistematico uso.

Il vaccino influenzale è sufficientemente efficace anche nel bambino

Studi recenti, condotti con metodologie ineccepibili, hanno chiaramente indicato che, anche nel bambino più piccolo, quello di età compresa tra i 6 e i 24-36 mesi di vita, il vaccino contro l'influenza ha ottime capacità preventive, del tutto analoghe o addirittura superiori a quelle da tempo dimostrate nel soggetto di età ≥ 65 anni, quello per il quale da diversi anni il vaccino stesso è fortemente raccomandato e somministrato attraverso attive campagne vaccinali. L'effetto preventivo è dimostrabile sia quando si considerano genericamente tutti i casi di malattia influenzale sia, e questo sembra il dato più significativo, quando si valutano solo i casi più gravi. Un generico effetto di prevenzione è dimostrato, tra gli altri, dallo studio di Blytt et al. ⁸. Questi autori hanno analizzato i dati clinici e lo stato vaccinale contro l'influenza di tutti i bambini che avevano richiesto assistenza in un ospedale di terzo livello per una sindrome simil-influenzale durante un periodo di 4 anni. Con metodiche di biologia molecolare è stato determinato quale virus fosse responsabile della malattia arrivando a verificare che, tra i 2001 soggetti entrati nello studio, 389 (20,4%) erano affetti da influenza mentre 1134 (59,6%) avevano patologia sostenuta da altri virus. Di tutti, il 23,9% aveva ricevuto almeno una dose di vaccino influenzale. Usando come controlli i bambini negativi al test per l'influenza e quelli affetti da forme dovute ad altri agenti infettivi, e comparando la presenza di influenza tra i vaccinati e non vaccinati, è stato calcolato che l'efficacia preventiva del vaccino era stata del 64,7% (95% IC 33,7-81,2) su tutta la popolazione pediatrica arruolata e dell'85,8% (95% IC 37,9-96,7), sui soggetti < 2 anni, quelli a maggior rischi di complicanze. Il tutto senza alcun problema di sicurezza e tollerabilità. Per quanto riguarda la prevenzione dei casi gravi va sottolineato che, in genere, i dati raccolti indicano valori di prevenzione sostanzialmente sovrapponibili a quelli prima ricordati per la prevenzione di tutti i casi di influenza, indipendentemente dalla gravità. Cowling et al. hanno stimato una riduzione del rischio di ospedalizzazione del 61,7% (95% IC 43,0-74,2) ⁹. Valori simili sono stati calcolati da Blytt et al. ¹⁰ e anche superiori da Turner et al. ¹¹.

D'altra parte, grande supporto alla dimostrazione di efficacia del vaccino nella prevenzione dei casi gravi

stanno i dati raccolti negli USA sulla mortalità dei soggetti di età pediatrica per influenza. Dal luglio 2010 al giugno 2014, in quel paese sono stati registrati 358 decessi per influenza in bambini. Di questi l'assoluta maggioranza è avvenuta in soggetti che non avevano fatto la vaccinazione. Calcoli statistici hanno rilevato che l'efficacia del vaccino nel prevenire la morte da influenza nel bambino era di circa il 65% (95% IC 54-74), maggiore nel soggetto sano che in quello con fattori di rischio (65%; 95% IC 47-78 in confronto a 51%; 95% IC 31-67) ¹².

L'efficacia del vaccino è, inoltre, dimostrata dall'impatto che la vaccinazione del bambino ha sull'incidenza delle infezioni dei conviventi. Là dove è stata attuata una sistematica prevenzione delle infezioni pediatriche attraverso l'uso del vaccino, non solo si è avuta una caduta nella numerosità dei bambini ammalati ma, contemporaneamente, si è assistito a una marcata riduzione dei casi di influenza negli adulti e negli anziani, con ovvii vantaggi sia in termini sanitari, sia sociali ed economici. Sul piano sanitario, paradigmatico resta a questo proposito l'esempio, ormai datato ma sempre molto valido, di quanto successo in Giappone. In questo paese dal 1962 al 1987 la vaccinazione influenzale dei soggetti di età scolare è stata fortemente raccomandata e nell'ultimo decennio è divenuta obbligatoria. Dopo il 1987 e fino al 1994 l'obbligatorietà è stata rimossa per essere ripristinata nell'anno successivo. Periodi di elevata copertura vaccinale si sono, quindi, alternati a periodi nei quali un'assoluta minoranza di bambini era vaccinata. L'analisi dei dati di mortalità per polmonite e influenza negli anziani durante tutti questi periodi ha dimostrato l'esistenza di una stretta correlazione inversa tra tassi di copertura vaccinale e mortalità. Tanto maggiore era la copertura, tanto minori i tassi di mortalità ¹³. Più recentemente, sia modelli matematici, sia studi sul campo hanno confermato questi dati. Inoltre, si è dimostrato che quando si attuano sistematiche campagne di vaccinazione dei bambini di età scolare i vantaggi per gli anziani sono addirittura maggiori di quelli che si ottengono con i programmi vaccinali da tempo in atto per i soggetti di età ≥ 65 anni ¹⁴. Sul piano sociale ed economico, la vaccinazione del bambino si è più volte dimostrata efficace nel ridurre i casi di malattia in coloro che vivono con loro, con riduzione dei giorni di assenza dal lavoro dei genitori, e, conseguentemente, minore incidenza sulle loro retri-

buzioni. D'altra parte, gran parte dei calcoli effettuati per misurare il rapporto costo/efficacia della vaccinazione influenzale del bambino hanno dimostrato che la vaccinazione è conveniente sotto ogni punto di vista e che il vantaggio derivante dalle mancate perdite nella retribuzione dei genitori rappresenta uno dei punti di forza della vaccinazione stessa.

Partendo da queste premesse, appare inspiegabile come la supposizione di poca efficacia del vaccino in età pediatrica persista e molte nazioni ancora non includano la vaccinazione influenzale tra quelle raccomandate per tutti i soggetti di età pediatrica.

Le possibili ragioni della mancata raccomandazione della vaccinazione influenzale del bambino sano da parte di certe autorità sanitarie

Negli USA la vaccinazione influenzale è raccomandata per tutti i bambini, da 6 mesi a 17 anni. In Canada, le raccomandazioni per i bambini sani riguardano i soggetti tra 6 e 59 mesi. Come riportato nella Tabella I, la situazione in Europa è enormemente variegata con paesi che seguono gli USA, altri che ripetono quanto deciso in Canada e altri ancora, Italia inclusa, nei quali i bambini sani non sono inclusi nella lista di

Tabella I. Raccomandazioni per l'uso del vaccino contro l'influenza nel bambino sano negli stati membri dell'Unione Europea.

Vaccinazione universale a tutti soggetti di età pediatrica: Austria, Estonia, Polonia
Vaccinazione nei soggetti di 6-24 mesi: Lituania, Slovenia
Vaccinazione nei soggetti di 6-36 mesi: Finlandia
Vaccinazione nei soggetti di 6-59 mesi: Malta
Vaccinazione nei soggetti di 2-4 anni: UK Inghilterra, UK Galles
Vaccinazione nei soggetti di 2-11 anni: UK Irlanda del Nord, UK Scozia
Vaccinazione nei soggetti di 11 anni: UK Galles
Vaccinazione nei soggetti di 6 mesi-12 anni: Slovacchia
Nessuna raccomandazione: Bulgaria, Croazia, Cipro, Repubblica Ceca, Danimarca, Francia, Germania, Grecia, Ungheria, Islanda, Irlanda, Italia, Liechtenstein, Lituania, Olanda, Norvegia, Portogallo, Romania, Spagna, Svezia

coloro per i quali la vaccinazione influenzale è raccomandata. Diverse possono essere le ragioni di queste differenze ¹⁵. Un primo motivo può essere la diversa valutazione del peso clinico dell'influenza, soprattutto per quanto riguarda l'ospedalizzazione e, soprattutto, la mortalità. In molti paesi europei, per la mancanza negli ospedali di adeguate metodologie laboratoristiche capaci di individuare i virus influenzali, i soggetti ricoverati vengono identificati con la diagnosi della patologia in atto. Sono, cioè, considerati, casi di polmonite o di altra patologia e non definiti come influenza. Lo stesso vale per le cause di morte, per le quali l'identificazione si basa sul nome della complicanza che ha condotto al decesso senza considerare se questa era di origine influenzale. In pratica, la stragrande maggioranza dei casi di influenza viene misconosciuta e ciò può portare molte autorità sanitarie a considerare l'influenza una malattia banale per la quale nessuna prevenzione può essere necessaria, almeno per il bambino sano. Un secondo motivo è certamente rappresentato dal persistente convincimento che la vaccinazione sia inefficace, malgrado molti studi, soprattutto quelli recenti citati in precedenza, dimostrino il contrario. In passato, l'idea che i vaccini influenzali fossero poco efficaci nel bambino era soprattutto basata sul risultato di una meta-analisi pubblicata su una qualificata rivista scientifica che arrivava a concludere che il vaccino era globalmente poco efficace e, nel soggetto di età < 2 anni, quello più a rischio di complicanze gravi, era tanto efficace quanto un placebo, cioè senza efficacia ¹⁶. Purtroppo, al di là delle limitazioni intrinseche di quella meta-analisi che includeva studi condotti con discutibile metodologia, quella valutazione deve essere considerata non più attuale perché superata dai dati raccolti dopo la sua stesura. Studi più recenti, come quelli citati in precedenza, nei quali l'effetto del vaccino è misurato diagnosticando in modo molto preciso con sofisticate metodi di biologia molecolare tutti i casi di vera influenza e non semplicemente le forme con sintomatologia simil-influenzale, indicano senza alcun dubbio che la vaccinazione ha una sua efficacia, al punto che le conclusioni di quella meta-analisi debbono essere rigettate. Purtroppo, come sempre succede quando dati negativi ritenuti validi vengono diffusi, la loro rimozione è difficile e le conseguenze di quanto loro denunciato rimangono per molto tempo valide. È quanto probabilmente successo in alcuni paesi, con la conseguenza che la vaccinazione del bambino sano

viene tuttora non raccomandata. D'altra parte, anche quando si ammetta che la vaccinazione può essere utile al bambino più piccolo, l'estensione della raccomandazione anche ai soggetti di età scolare può trovare non poche difficoltà organizzative. Tentativi di utilizzare la scuola per avviare programmi di vaccinazione di questi soggetti hanno avuto solo limitato successo, per le difficoltà poste da alcuni genitori e insegnanti. Uno studio condotto da Lind et al. ¹⁷ ha dimostrato che l'implementazione di un programma di vaccinazione incentrato sulla scuola può condurre a un aumento dell'assenteismo, perché i ragazzi non vogliono essere vaccinati con ovvie rimostranze da parte degli insegnanti. Inoltre, se la libertà di scelta se essere vaccinati o meno viene lasciata ai ragazzi più grandi, i genitori temono di perdere il controllo dei figli e ostacolano l'adesione alla vaccinazione. Ciò può spiegare perché diverse autorità sanitarie, come accade in molti paesi che hanno adottato la vaccinazione per i lattanti e i bambini dell'asilo nido e della scuola materna, non hanno incluso i bambini più grandi nei loro programmi di vaccinazione influenzale pediatrica.

In conclusione, non sembrano esistere vere limitazioni alla raccomandazione di vaccinare i bambini sani contro l'influenza. Al massimo si può discutere, soprattutto per le difficoltà organizzative, la vaccinazione del bambino più grande nel quale l'influenza è meno importante che nel bambino più piccolo e i vantaggi della vaccinazione sono soprattutto legati a riduzione della circolazione dei virus e all'effetto sull'incidenza dell'influenza nella popolazione generale per *herd immunity*.

I bambini più piccoli sono adeguatamente protetti in almeno i 2/3 dei casi dai vaccini esistenti e non sembrano esistere accettabili limitazioni al loro uso ¹⁸. Per coloro che, malgrado tutto non fossero ancora convinti della sufficiente protezione offerta dai prodotti attualmente disponibili, si può ricordare che sono state dimostrate parecchie vie alternative per aumentare l'immunogenicità dei vaccini inattivati, quelli più usati, in modo da aumentare le possibilità di protezione. Rientrano in questa logica l'uso di preparati con un aumentato contenuto antigene, quelli a somministrazione intradermica e, infine, quelli con adiuvanti, vale a dire con l'aggiunta di componenti capaci di aumentare la risposta immunitaria.

I vaccini influenzali sono tutti eguali?

Diversi vaccini influenzali sono oggi, almeno teoricamente, disponibili. Da anni sono disponibili vaccini inattivati. Il classico vaccino trivalente, a somministrazione intramuscolare, contiene due virus A (H1N1 e H3N2) e un virus B. La sua composizione è dettata ogni anno dall'Organizzazione Mondiale di Sanità sulla base della previsione del tipo di virus che dovrebbero circolare. È questo un passaggio essenziale perché i virus influenzali vanno sistematicamente incontro a piccole ma significative mutazioni genetiche che rendono meno efficace il vaccino, se non esiste corrispondenza assoluta tra le caratteristiche genetiche degli stipiti virali contenuti nel vaccino e quelle del tipo che causa la consueta epidemia stagionale. Al vaccino trivalente è stato recentemente affiancato un preparato quadrivalente nel quale, rispetto al trivalente, è stato aggiunto un secondo virus B. Ciò in quanto esistono 2 diversi ceppi virali B ed è difficile prevedere quale ogni anno sia l'unica o prevalente forma di B che causa epidemia. Oltre a questi, è disponibile in moltissimi paesi, anche se non in Italia, un vaccino a base di virus vivi attenuati a somministrazione nasale, inizialmente prodotto in forma trivalente e attualmente disponibile come quadrivalente. Per superare l'impossibilità di proteggere il bambino più piccolo con i vaccini, alcuni paesi, sulla base di diversi studi che ne hanno dimostrato l'assoluta sicurezza e la più che discreta efficacia, consigliano la vaccinazione della madre nel corso del II o del III trimestre della gravidanza, in modo da ottenere attraverso il passaggio transplacentare degli anticorpi specifici un'adeguata protezione del prodotto del concepimento almeno nel corso dei primi mesi di vita. Tornando ai vaccini è chiaro che, al momento, la soluzione migliore per assicurare la più ampia possibile protezione è quello di

utilizzare vaccini quadrivalenti, in modo da coprire tutte le possibilità ¹⁹. A questo proposito va detto che la grandissima parte degli studi che hanno dimostrato l'efficacia dei vaccini influenzali è stata condotta con preparati trivalenti ed è, quindi, logico pensare che quelli quadrivalenti possono aumentare, anche se di poco, quanto già dimostrato. Rischi di efficacia inferiore a quella attesa si possono avere in caso di non corrispondenza tra i virus inclusi nel vaccino e quelli circolanti o in caso di emergenza di virus completamente diversi da quelli previsti come accade in caso di pandemia.

Conclusioni

La vaccinazione del bambino sano sembra oggi un vero obbligo sanitario. La malattia è importante anche in questi soggetti e la protezione offerta dai vaccini disponibili, anche se migliorabile, sembra sufficiente sotto ogni punto di vista. Ciò spiega perché nel nostro Paese, all'ostracismo delle autorità sanitarie del Ministero della Salute, corrisponde un ben diverso atteggiamento delle Società scientifiche. Il più recente calendario per la vita redatto congiuntamente dalla Società Italiana di Pediatria, dalla Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica, dalla Federazione Italiana Medici Pediatri e dalla Federazione Italiana Medici di Medicina Generale ²⁰ suggerisce in modo indiscutibile la logica di seguire quanto fatto da altre nazioni come l'UK, dove il vaccino viene somministrato anche ai bambini sani. È auspicabile che una deliberazione simile sia rapidamente presa anche dalle istituzioni ministeriali per assicurare a tutti i bambini la miglior prevenzione da un'infezione che, anche nel sano, può essere importante.

Bibliografia

- 1 Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, et al. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000;342:225-31.
- 2 Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* 2000;342:232-9.
- 3 Centers for Disease Control and Prevention. Influenza-associated hospitalizations. Consultabile in: <https://www.cdc.gov/flu/weekly/index.htm#S6>. Visionato il 31/12/2017.
- 4 Centers for Disease Control and Prevention. Influenza-associated pediatric mortality. Consultabile in: <https://www.cdc.gov/flu/weekly/index.htm#S3>. Visionato il 31/12/2017.
- 5 Esposito S, Molteni CG, Daleno C, et al. Impact of pandemic A/H1N1/2009 influenza on children and their families: comparison with seasonal A/H1N1 and A/H3N2 influenza viruses. *J Infect* 2011;63:300-7.
- 6 Ng S, Lopez R, Kuan G, et al. The timeline of influenza virus shedding in children and adults in a household transmission study of influenza in Managua, Nicaragua. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:583-6.

- 7 Esposito S, Cantarutti L, Molteni CG, et al. Clinical manifestations and socio-economic impact of influenza among healthy children in the community. *J Infect* 2011;62:379-87.
- 8 Blyth CC, Jacoby P, Effler PV, et al. Effectiveness of trivalent flu vaccine in healthy young children. *Pediatrics* 2014;133:e1218-25.
- 9 Cowling BJ, Chan KH, Feng S, et al. The effectiveness of influenza vaccination in preventing hospitalizations in children in Hong Kong, 2009-2013. *Vaccine* 2014;32:5278-84.
- 10 Blyth CC, Cheng AC, Finucane C, et al. The effectiveness of influenza vaccination in preventing hospitalisation in children in Western Australia. *Vaccine* 2015;33:7239-44.
- 11 Turner N, Pierse N, Bissielo A, et al. Effectiveness of seasonal trivalent inactivated influenza vaccine in preventing influenza hospitalisations and primary care visits in Auckland, New Zealand, in 2013. *Euro Surveill* 2014;19: pii: 20884.
- 12 Flannery B, Reynolds SB, Blanton L, et al. Influenza vaccine effectiveness against pediatric deaths: 2010-2014. *Pediatrics* 2017;139: pii: e20164244.
- 13 Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, et al. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med* 2001;344:889-96.
- 14 Shim E. Optimal strategies of social distancing and vaccination against seasonal influenza. *Math Biosci Eng* 2013;10:1615-34.
- 15 Principi N, Camilloni B, Esposito S. Influenza immunization policies: which could be the main reasons for differences among countries? *Hum Vaccin Immunother* 2017; Dec 11:1-9. doi: 10.1080/21645515.2017.1405188. [Epub ahead of print].
- 16 Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD004879.
- 17 Lind C, Russell ML, MacDonald J, et al. School-based influenza vaccination: parents' perspectives. *PLoS One* 2014;9:p. e93490.
- 18 Principi N, Esposito S. Influenza vaccine use to protect healthy children: a debated topic. *Vaccine* 2017 Sep 16. pii: S0264-410X(17)31232-X. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.09.016. [Epub ahead of print].
- 19 Beyer WEP, Palache AM, Boufich M, et al. Rationale for two influenza B lineages in seasonal vaccines: a meta-regression study on immunogenicity and controlled field trials. *Vaccine* 2017;35:4167-76.
- 20 Società Italiana di Pediatria. Calendario Vaccinale per la Vita 2016. Consultabile in: <https://www.sip.it/2016/09/18/presentato-il-calendario-vaccinale-per-la-vita-2016/> Visionato il 31/12/2017.

Domande frequenti in Immuno-Allergologia: le Commissioni rispondono

a cura di Iride Dello Iacono

La rubrica raccoglie le domande di immuno-allergologia più frequentemente formulate da parte dei medici. Le FAQ (*Frequently Asked Questions*) vengono inizialmente presentate sotto forma di quiz a risposta multipla per allenarci a scegliere quella giusta.

Quindi, voltando pagina, le Commissioni SIAIP competenti forniscono la risposta esatta allo specifico quesito ed una sintetica giustificazione basata sulle evidenze.

quiz aerobiologia, inquinamento ambientale e monitoraggio pazienti

1) Il 'fumo di terza mano' è:

- a) Una miscela costituita dal fumo derivante direttamente dalla sigaretta accesa e da quello esalato dai polmoni dei fumatori.
- b) Una miscela di inquinanti che, una volta consumata la sigaretta, si deposita sulle superfici e nella polvere degli ambienti confinati o reagisce con altri composti per formare inquinanti secondari.
- c) Nessuna delle precedenti.
- d) Tutte le precedenti.

2) L'esposizione a fumo passivo nei bambini:

- a) Non ha, ad oggi, comprovati effetti sulla salute.
- b) Determina soltanto un rischio aumentato di allergie.
- c) Ha gravi effetti sulla salute respiratoria.
- d) Nessuna delle precedenti.

3) Quale tra queste è la specie fungina più rilevante sia da un punto di vista sia numerico che allergologico?

- a) Cladosporium.
- b) Aspergillus.
- c) Alternaria.
- d) Trichoderma.

4) Alle nostre latitudini in quale periodo dell'anno è maggiore la concentrazione di spore nell'ambiente?

- a) Invernale.
- b) Primaveraile.
- c) Estivo-autunnale.
- d) Tutto l'anno.

5) Dove si può andare in primavera se allergici al polline?

- a) Al mare.
- b) In montagna sopra i 1000 metri per le graminacee, dopo i primi starnuti in città.
- c) In montagna sopra i 1200 metri per la parietaria.
- d) Tutte le risposte precedenti.

6) Come dare una corretta informazione sulla concentrazione pollinica presente:

- a) Usare i calendari pollinici nazionali.
- b) Usare i bollettini settimanali di centri specializzati.
- c) Guardare siti web meteorologici.
- d) Guardare diari della sintomatologia anni precedenti.

7) Quali fattori possono influenzare l'efficacia della radiazione solare e di conseguenza la sintesi di vitamina D nel corpo umano?

- a) Inquinamento atmosferico.
- b) Latitudine.
- c) Pigmentazione cutanea.
- d) Tutte le precedenti.

8) La dose giornaliera raccomandata (American Academy of Pediatrics) di vitamina D durante l'età evolutiva nel soggetto sano e normopeso è:

- a) 400 U.I.
- b) 200 U.I.
- c) 600 U.I.
- d) 800 U.I.

COMMISSIONE AEROBIOLOGIA, INQUINAMENTO AMBIENTALE E MONITORAGGIO PAZIENTI

(coordinatore Salvatore Tripodi)

1) Il 'fumo di terza mano' è:

- b) Una miscela di inquinanti che, una volta consumata la sigaretta, si deposita sulle superfici e nella polvere degli ambienti confinati o reagisce con altri composti per formare inquinanti secondari.**

Mentre l'esposizione al "fumo di seconda mano" risulta dalla inalazione involontaria del fumo "attivo", l'esposizione al "fumo di terza mano" deriva dall'inalazione, dall'ingestione e dall'assorbimento dermico involontario degli inquinanti presenti nell'aria, nella polvere e sulle superfici. Conseguentemente, mentre il "fumo di seconda mano" viene rimosso ventilando gli ambienti, quello di "terza mano" può persistere anche parecchi giorni o mesi dopo che la sigaretta è stata consumata. È stato, infatti, dimostrato che la nicotina si deposita quasi interamente sulle superfici, persistendovi per settimane o mesi e può reagire con composti gassosi normalmente presenti negli ambienti confinati (ad esempio l'ozono), formando sostanze scarsamente volatili che possono depositarsi negli ambienti indoor e sul mantello cutaneo.

Matt GE, Quintana PJ, Zakarian JM, et al. When smokers move out and non-smokers move in: residential thirdhand smoke pollution and exposure. *Tob Control* 2011;20:e1.

Matt GE, Quintana PJ, Destailats H, et al. Thirdhand tobacco smoke: emerging evidence and arguments for a multidisciplinary research agenda. *Environ Health Perspect* 2011;119:1218-26.

2) L'esposizione a fumo passivo nei bambini:

- c) Ha gravi effetti sulla salute respiratoria.**

Diversi studi hanno efficacemente dimostrato che l'esposizione a fumo passivo ha gravi effetti sulla salute dei bambini, i quali, inoltre, sono più sensibili degli adulti agli effetti nocivi degli inquinanti a causa di una serie di fattori: frequenza respiratoria più elevata, immaturità dei sistemi immunitario, respiratorio e del metabolismo, nonché il più lungo tempo di esposizione dovuto alla maggiore aspettativa di vita. I maggiori rischi da esposizione riguardano la salute respiratoria. Una delle più recenti metanalisi, condotta su 79 studi, ha dimostrato che i bambini esposti a fumo di tabacco ambientale (Environmental Tobacco Smoke, ETS), hanno un rischio ambientale del 20-85% di avere sibili ed asma, evidenziando così il peso significativo che l'esposizione a fumo passivo ha sulla salute respiratoria in età evolutiva.

Dati dell'Indagine Nazionale sulla Salute dei Bambini condotta Negli Stati Uniti nel 2007 hanno dimostrato che un quarto dei bambini vive con soggetti che fanno uso di tabacco e che l'esposizione a fumo passivo all'interno dell'abitazione aumenta di pari passo con l'età (specie in condizioni di svantaggio sociale) e si associa con un maggiore rischio di asma secondo una relazione dose-risposta. In particolare, l'esposizione a fumo passivo materno sembrerebbe conferire un rischio maggiore rispetto al fumo paterno, probabilmente perché le madri stanno a più stretto contatto con i propri figli rispetto ai padri.

Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2012;129:735-44.

Hawkins SS, Berkman L. Increased tobacco exposure in older children and its effects on asthma and ear infections. *J Adolesc Health* 2011;48:647-50.

Tsai CH, Huang JH, Hwang BF, et al. Household environmental tobacco smoke and risks of asthma, wheeze and bronchitic symptoms among children in Taiwan. *Respir Res* 2010;11:11.

3) Quale tra queste è la specie fungina più rilevante sia da un punto di vista sia numerico che allergologico?

c) **Alternaria.**

Pur essendo una muffa prevalentemente outdoor, le spore di Alternaria possono essere presenti anche negli ambienti chiusi: una concentrazione di spore fino a 75000/m³ può associarsi a una concentrazione indoor fra 0 e 280 m³. Da un punto di vista allergologico Alternaria Alternata risulta la specie più rilevante, con una presenza di spore nell'ambiente che si avvicina al 15% del totale delle spore presenti, specie nei periodi caldo-umidi, a fine estate o inizio autunno; il suo allergene principale, Alt a 1, è il più strettamente correlato alla virulenza e patogenicità della muffa ed è considerato responsabile di asma soprattutto in età pediatrica.

Esch RE, Bush RK. Aerobiology of outdoor allergens. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, et al., editors. Middleton's allergy principles and practice ST Louis: Mosby; 2003, pp. 539-555.

Bush RK, Prochnau JJ. Alternaria induced asthma. J Allergy Immunol 2004;113:227-34.

4) Alle nostre latitudini in quale periodo dell'anno è maggiore la concentrazione di spore nell'ambiente?

c) **Estivo-autunnale.**

La crescita delle spore fungine è favorita da una temperatura dell'aria di 18 - 32°C, da una umidità relativa superiore al 65% e da condizioni di calma di vento.

5) Dove si può andare in primavera se allergici al polline?

d) **Tutte le risposte precedenti.**

Al mare ed in montagna, rispettivamente sopra i 1000 m per le graminacee ed i 1200 per la parietaria, la concentrazione pollinica è molto più bassa per le diverse condizioni climatiche, rispetto alla pianura.

6) Come dare una corretta informazione sulla concentrazione pollinica presente:

b) **Usare i bollettini settimanali di centri specializzati.**

Le concentrazioni polliniche variano molto da periodo a periodo in rapporto a molti fattori climatici (temperatura, vento, pioggia, ecc.). Pertanto le indicazioni fornite dai calendari pollinici nazionali servono come indicazione di massima e per avere dati più precisi bisogna guardare i bollettini settimanali dei centri specializzati.

7) Quali fattori possono influenzare l'efficacia della radiazione solare e di conseguenza la sintesi di vitamina D nel corpo umano?

d) **Tutte le precedenti**

Inquinamento atmosferico, latitudine e pigmentazione cutanea influenzano la produzione endogena della vit D che è condizionata dall'esposizione alla luce solare.

8) La dose giornaliera raccomandata (American Academy of Pediatrics) di Vitamina D durante l'età evolutiva nel soggetto sano e normopeso è:

a) 400 U.I.

Per garantire un adeguato apporto di Vitamina D, l'American Academy of Pediatrics ha innalzato la dose di raccomandazione giornaliera di assunzione per i bambini ed adolescenti riportandola, come già era in passato, alle attuali 400 UI, raccomandando di iniziare tale supplementazione fin dai primissimi giorni di vita.

American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition, Kleinman RE (Eds). Pediatric Nutrition Handbook. 4th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 1998.

Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. Pediatrics 2008;122:1142-52.

da: **Ilaria Testa***Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Perugia;
Servizio di Immuno-Allergologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero
Universitaria S. Maria della Misericordia, Perugia*E-mail: ilariatesta@alice.it

Allergy testing in children with low-risk penicillin allergy symptoms

D. Vyles, J. Adams, A. Chiu, P. Simpson, M. Nimmer, D.C. Brousseau

DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2017-0471> PEDIATRICS

Introduzione

L'allergia alle penicilline è la più frequente allergia a farmaci, con un'incidenza tra lo 0,004% e lo 0,015%, anche se spesso riportata impropriamente in ambito pediatrico, condizionando la scelta dell'antibiotico da prescrivere. Tra le reazioni avverse più frequentemente riportate vi sono eruzioni maculo-papulari, vomito, diarrea, orticaria. Queste manifestazioni a basso rischio di reale allergia spesso sono risultato dell'infezione in atto e non della concomitante somministrazione di antibiotico¹. Non esistendo metodiche per una rapida e sicura diagnosi di reale allergia alle penicilline in Pronto Soccorso (PS) nel momento in cui questa venga riferita i pediatri generalmente evitano di prescrivere gli antibiotici segnalati. Il gold standard per la diagnosi di allergia alle penicilline si basa sull'esecuzione di 3 test: un prick-test, un test intradermico e infine la somministrazione del farmaco che confermerà o meno l'eventuale ipersensibilità; tuttavia tale processo richiede tempo e può risultare doloroso, soprattutto nel bambino, risultando quindi di difficile esecuzione. L'applicazione di questi test nell'adulto in Pronto Soccorso ha evidenziato che il 91.3% dei pazienti che riferisce allergia alle penicilline risulta in realtà negativo². In questo studio viene proposto di classificare i soggetti che riferiscono, alla valutazione in Pronto Soccorso Pediatrico, allergia alle penicilline secondo un questionario già utilizzato in un precedente studio effettuato dallo stesso gruppo su 500 bambini¹. Il questionario, che include domande riguardo l'età della diagnosi di allergia, il nome dell'antibiotico in causa, l'indicazione alla prescrizione e i sintomi presentati permette di identificare i soggetti a basso rischio di allergia ipotizzando che questi sarebbero quindi risultati negativi ai test di conferma di reale allergia alle penicilline.

Materiali e metodi

Lo studio, effettuato tra Aprile 2015 e Novembre 2016 in un Pronto Soccorso Pediatrico con 65.000 accessi all'anno ha identificato una popolazione di bambini tra i 3.5 e i 18 anni cui sottoporre un questionario sull'allergia alle penicilline. Sono stati inclusi pazienti con almeno 4 anni di età e classificati come a "basso rischio" di reale allergia alle penicilline (ovvero che verosimilmente non abbiano avuto una reazione severa IgE mediata o T-mediata). Tra i sintomi a basso rischio il rash, il prurito, la diarrea, il vomito, la rinorrea, la nausea, la tosse o la familiarità positiva per allergia. Sono stati esclusi i bambini con sintomi ad alto rischio di reale allergia quali eritema diffuso con sintomi sistemici ed eosinofilia, con reazioni IgE mediate con coinvolgimento respiratorio o cardiovascolare (es. wheezing, dispnea, sincope, ipotensione), angioedema o anafilassi, con reazioni T-mediate quali reazioni bollose cutanee (nel sospetto di Stevens-Johnson e necrosi epidermica tossica) o reazioni ritardate. I pazienti eleggibili, con sintomi non ad alto rischio, sono stati richiamati per effettuare i tre test gold standard per la diagnosi di allergia alle penicilline. Come test diagnostico è stato eseguito il prick test seguito da intradermoreazione con Penicillina G e somministrazione orale del farmaco (500 mg di penicillina in compressa o 520 mg di amoxicillina liquida). Una somministrazione con dosi gradualmente crescenti è stata comunque effettuata in caso di reazione positiva (pomfo di diametro ≥ 3 mm) ad uno dei due test cutanei, se in assenza di altri sintomi di rilievo, questo anche sulla base della letteratura che conferma la sicurezza di tale metodica³.

Risultati

Dei 597 inclusi, 434 pazienti (72,6%) sono risultati a basso rischio di allergia alle penicilline mentre 163 (27,3%) hanno riferito almeno un sintomo ad alto rischio. Di quelli a basso rischio, 300 pazienti sono risultati eleggibili, di questi 100 pazienti sono stati sottoposti a test di conferma. La popolazione studiata (età 5-12 anni, mediana 9 anni, mediana di diagnosi di allergia 1 anno) aveva riferito comunemente sintomi quali prurito e rash cutaneo. Il 75% aveva assunto terapia antibiotica per otite. Nel 92% dei casi i familiari riferivano diagnosi di allergia da parte del medico curante che in realtà aveva valutato il paziente solo

nel 14% dei casi, per tutti gli altri si trattava di sintomi riferiti dai genitori spesso tramite contatto telefonico. Dei pazienti testati, il 3% ha presentato reazione cutanea positiva mentre il 100% dei pazienti è risultato negativo al challenge orale.

Discussione

Lo scopo di questo studio è stato valutare l'applicabilità di un questionario clinico per stratificare il rischio di reale allergia ed identificare la popolazione di bambini a basso rischio che potesse tollerare le penicilline senza rischio di reazione IgE mediata ai test 3 standardizzati, per confermarne la tolleranza. Tutti i pazienti classificati come a basso rischio per vera reazione IgE mediata sono risultati negativi ai test di conferma, come ipotizzato. I 3 pazienti che hanno presentato positività ai test cutanei sono comunque risultati negativi al challenge orale confermando la sicurezza dello studio in esame ed evidenziando uno scarso valore predittivo positivo dei test cutanei. Il curante dei singoli pazienti è stato contattato per verificare che i sintomi riferiti fossero a basso rischio. Nell'1% dei pazienti ad alto rischio non era stato valutato clinicamente da alcun medico e la diagnosi di allergia era stata posta telefonicamente. L'uso dei test cutanei per penicilline in Pronto Soccorso, testato con successo nel paziente adulto² in ambito pediatrico può essere di difficile applicazione. Inoltre l'uso dei soli test cutanei può portare ad una overdiagnosi soprattutto in bambini con sintomi a basso rischio di reale allergia. Nello studio in esame la somministrazione orale del farmaco è stata effettuata in tutti i pazienti, nonostante la positività dei test cutanei, anche sulla base dello studio di Mill effettuato su 818 bambini (in cui solo il 5,8% dei pazienti risultava poi positivo al challenge) che confermava la sicurezza dei challenge per farmaco. Questo studio conferma dunque l'utilità e la sicurezza del questionario nell'identificare i pazienti a basso rischio di reazione IgE mediata. Il limite dello studio sta nel fatto che non tutti i partecipanti abbiano acconsentito all'esecuzione dei test, elemento che potrebbe rappresentare un bias di selezione. Altro limite dello studio il fatto che il questionario si basa su sintomi riferiti dai genitori, con possibile misclassificazione di potenziali reazioni maggiori e/o anafilattiche come reazioni minori, sebbene i sintomi siano stati ridiscussi con i genitori prima del challenge orale. Infine, lo studio non è stato sufficientemente significativo da poter evitare i test cutanei per tutti i pazienti di Pronto Soccorso. Un nuovo studio potrebbe esaminare la possibilità di somministrazione di challenge orale in Pronto Soccorso Pediatrico nei pazienti a basso rischio.

Conclusioni

Tutti i bambini classificati come a basso rischio di reazione alle penicilline tramite il test proposto si sono dimostrati negativi ai test di conferma. I risultati di questo lavoro suggeriscono che sintomi riferiti dai genitori, classificabili come a basso rischio di reale allergia alle penicilline in Pronto Soccorso Pediatrico, non corrispondono a reale allergia quando i pazienti vengono valutati con test diagnostici standardizzati. L'uso del questionario proposto potrebbe facilitare la prescrizione delle penicilline in Pronto Soccorso Pediatrico.

COMMENTO

Il sospetto di allergia alle penicilline è, soprattutto in età pediatrica, di frequente riscontro nella pratica clinica, mentre bassa è la percentuale dei pazienti che ha effettuato valutazioni in merito. Sintomi riferiti dai genitori quali eruzione cutanea maculopapulare, orticaria, nausea, vomito o diarrea, starnuti o rinorrea, sono legati nella maggior parte dei casi all'episodio infettivo sottostante, quindi a basso rischio di reale allergia. Questo studio ha mostrato come sia possibile, mediante un questionario, identificare una popolazione con sintomi a basso rischio che risulti effettivamente negativa al challenge per via orale.

Il fatto che il questionario usato fosse già stato validato da un precedente studio effettuato dallo stesso gruppo su 500 bambini per identificare pazienti a basso rischio rappresenta sicuramente un punto di forza dello studio. Altro punto di forza la conferma su tutti e 100 i pazienti testati, classificati come pazienti a basso rischio, di effettiva assenza di reazione alla somministrazione orale di penicilline, nonostante la positività in 3 pazienti dei test cutanei, dato di dubbia interpretazione. Il principale limite del questionario è dato dal fatto che lo studio si basi principalmente su sintomi riferiti dai genitori, nonostante il contatto telefonico col medico curante, che in realtà nella maggior parte dei casi non aveva valutato personalmente il bambino. Bisogna comunque considerare che i pazienti con reazioni ritardate, non infrequenti nella pratica clinica, non siano stati presi in considerazione e dunque non è possibile valutare l'accuratezza del questionario in questo tipo di reazioni. Infine, la scarsa potenza dello studio, come già riportato dagli autori, rende difficile un reale uso del questionario aprendo però alla possibilità di ulteriori approfondimenti, basandosi sui dati acquisiti, tentando la somministrazione di un challenge orale in Pronto Soccorso Pediatrico nei pazienti a basso rischio.

Bibliografia

- 1 Vyles D, Chiu A, Simpson P, et al. Parent-reported penicillin allergy symptoms in the pediatric emergency department. *Acad Pediatr* 2017;17:251-5
- 2 Raja AS, Lindsell CJ, Bernstein JA, et al. The use of penicillin skin testing to assess the prevalence of penicillin allergy in an emergency department setting. *Ann Emerg Med* 2009;54:72-7.
- 3 Mill C, Primeau MN, Medoff E, et al. Assessing the diagnostic properties of a graded oral provocation challenge for the diagnosis of immediate and nonimmediate reactions to amoxicillin in children. *JAMA Pediatr* 2016;170:e160033.



Ripubblichiamo la versione corretta delle tabelle inserite alle pagine 34, 35, 36, 37 e 38 dell'articolo "Impatto della pertosse nella popolazione e strategie di prevenzione vaccinale" di Maria Francesca Piazza, Cecilia Trucchi, Chiara Paganino, Andrea Orsi, Filippo Ansaldi pubblicato nella RIAP quattro 2017 pagine 28-43.

Tabella I. Vaccini anti-pertosse acellulari a dosaggio pieno disponibili in Italia ¹.

Titolare AIC	Nome commerciale	Componenti antigeniche (n.)	Composizione
Vaccini tetravalenti anti-difterite, -tetano, -pertosse e -poliovirus			
Sanofi Pasteur Europe	Tetravac®	2	<ul style="list-style-type: none"> Anatossina difterica purificata non meno di 30 UI Anatossina tetanica purificata non meno di 40 UI Anatossina pertussica purificata 25 µg Emoagglutinina filamentosa purificata 25 µg Poliovirus inattivato tipo 1, 40 unità antigene D Poliovirus inattivato tipo 2, 8 unità antigene D Poliovirus inattivato tipo 3, 32 unità antigene D Iodossido di alluminio 0,30 mg
GlaxoSmithKline SpA	Polioinfanrix®	3	<ul style="list-style-type: none"> Anatossina difterica non meno di 30 UI Anatossina tetanica non meno di 40 UI Anatossina pertussica 25 µg Emoagglutinina filamentosa 25 µg Pertactina 8 µg Poliovirus inattivato tipo 1 (ceppo Mahoney) 40 unità antigene D Poliovirus inattivato tipo 2 (ceppo MEF-1) 8 unità antigene D Poliovirus inattivato tipo 3 (ceppo Saukett) 32 unità antigene D Iodossido di alluminio idrato 0,50 mg
Vaccino pentavalente anti-difterite, -tetano, -pertosse, -poliovirus, Haemophilus influenzae tipo b coniugato all'anatossina tetanica			
Sanofi Pasteur Europe	Pentavac®	2	<ul style="list-style-type: none"> Anatossina difterica non meno di 30 UI Anatossina tetanica non meno di 40 UI Anatossina pertussica purificata (PTxd) 25 µg Emoagglutinina filamentosa purificata 25 µg Poliovirus inattivato tipo 1 (ceppo Mahoney) 40 unità antigene D Poliovirus inattivato tipo 2 (ceppo MEF-1) 8 unità antigene D Poliovirus inattivato tipo 3 (ceppo Saukett) 32 unità antigene D Polisaccaride di <i>Haemophilus influenzae</i> tipo B, coniugato con la proteina del tetano 10 µg Iodossido di alluminio 0,3 mg
Vaccino esavalente anti-difterite, -tetano, -pertosse, -poliovirus, Haemophilus influenzae tipo B coniugato all'anatossina tetanica, anti-epatite B			
Sanofi Pasteur Europe	Hexyon®	2	<ul style="list-style-type: none"> Anatossina difterica non meno di 20 UI Anatossina tetanica non meno di 40 UI Anatossina pertussica 25 µg Emoagglutinina filamentosa purificata 25 µg Antigene di superficie del virus dell'epatite B 10 µg Poliovirus inattivato tipo 1 (ceppo Mahoney) 40 unità antigene D Poliovirus inattivato tipo 2 (ceppo MEF-1) 8 unità antigene D Poliovirus inattivato tipo 3 (ceppo Saukett) 32 unità antigene D Polisaccaride dell'<i>Haemophilus influenzae</i> tipo B, coniugato a circa 22-36 µg di anatossina tetanica Iodossido di alluminio idrato 0,6 mg

Via somm.	Età e posologia	Indicazione
IM	<p>Ciclo primario (3 dosi da 0,5 mL): 1° dose: 2°-3° mese 2° dose: 3°-4° o 4°-5° mese 3° dose: 4°-5° o 5°-6° mese</p> <p>Oppure: 1° dose: 3° mese 2° dose: 5° mese 3° dose: 12° mese</p> <p>Dose di richiamo da 0,5 mL: Entro il 2° anno di vita</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Vaccinazione primaria nei neonati • Dose di richiamo nei bambini che hanno precedentemente ricevuto un ciclo primario di vaccinazione con un vaccino antidifterico, antitetanico a cellule intere o un vaccino acellulare antipertossico, antipolio
IM	<p>Dose di richiamo da 0,5 mL: 1 singola dose dai 16 mesi ai 13 anni</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Soggetti dai 16 mesi ai 13 anni di età (inclusi coloro che hanno precedentemente ricevuto un ciclo primario di immunizzazione contro queste malattie)
IM	<p>Ciclo primario (3 dosi da 0,5 mL): 1° dose: 2°-3° mese 2° dose: 3°-4° o 4°-5° mese 3° dose: 4°-5° o 5°-6° mese</p> <p>Oppure: 1° dose: 3° mese 2° dose: 5° mese 3° dose: 12° mese</p> <p>Dose di richiamo da 0,5 mL: Entro il 2° anno di vita</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Vaccinazione primaria nei neonati • Dose di richiamo nei bambini che hanno precedentemente ricevuto un ciclo primario di vaccinazione con questo vaccino o nei bambini che hanno precedentemente ricevuto un vaccino antidifterico-antitetanico a cellule intere o un vaccino acellulare antipertossico-antipolio, in somministrazione contemporanea o meno con il vaccino coniugato liofilizzato anti <i>Haemophilus influenzae</i> di tipo B
IM	<p>Ciclo primario (2/3 dosi da 0,5 mL): 2 dosi: 6-14 settimane o 3 dosi: 6-10-14 settimane</p> <p>Dose di richiamo da 0,5 mL: 1 singola dose da 0,5 mL almeno 6 mesi dopo l'ultima dose del ciclo primario</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Vaccinazione primaria e di richiamo di neonati e bambini a partire dalle 6 settimane di età • Laddove una dose di vaccino per l'epatite B sia stata somministrata alla nascita, Hexyon può essere impiegato in sostituzione delle dosi supplementari del vaccino per l'epatite B a partire dall'età di 6 settimane • Se fosse necessaria una seconda dose di vaccino per l'epatite B prima di questa età, si deve ricorrere al vaccino monovalente per l'epatite B • In assenza di vaccinazione per l'epatite B alla nascita, è necessario somministrare una dose di richiamo del vaccino per l'epatite

segue

continua Tabella I.

Titolare AIC	Nome commerciale	Componenti antigeniche (n.)	Composizione
Vaccino esavalente anti-difterite, -tetano, -pertosse, -poliovirus, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo B coniugato all'anatossina tetanica, anti-epatite B			
GlaxoSmithKline Biologicals s.a.	Infanrix Hexa®	3	<ul style="list-style-type: none"> • Anatossina difterica non meno di 30 UI • Anatossina tetanica non meno di 40 UI • Anatossina pertussica 25 µg • Emoagglutinina filamentosa purificata 25 µg • Pertactina 8 µg • Antigene di superficie del virus dell'epatite B 10 µg • Poliovirus inattivato tipo 1 (ceppo Mahoney) 40 unità antigene D • Poliovirus inattivato tipo 2 (ceppo MEF-1) 8 unità antigene D • Poliovirus inattivato tipo 3 (ceppo Saukett) 32 unità antigene D • Polisaccaride dell'<i>Haemophilus influenzae</i> tipo B, coniugato a circa 25 µg di anatossina tetanica come proteina carrier • Idrossido di alluminio idrato 0,5 mg • Fosfato di alluminio 0,32 mg
MCM Vaccine B.V.	Vaxelis®	5	<ul style="list-style-type: none"> • Anatossina difterica non meno di 20 UI • Anatossina tetanica non meno di 40 UI • Anatossina pertussica 20 µg • Emoagglutinina filamentosa purificata 20 µg • Pertactina 3 µg • Fimbrie di tipi 2 e 3, 5 µg • Antigene di superficie del virus dell'epatite B 10 µg • Poliovirus inattivato tipo 1 (ceppo Mahoney) 40 unità antigene D • Poliovirus inattivato tipo 2 (ceppo MEF-1) 8 unità antigene D • Poliovirus inattivato tipo 3 (ceppo Saukett) 32 unità antigene D • polisaccaride dell'<i>Haemophilus influenzae</i> tipo B, coniugato a circa 50 µg di anatossina tetanica come proteina carrier • Alluminio idrossifosfato solfato amorfo 0,15 mg • Fosfato di alluminio 0,17 mg

Via somm.	Età e posologia	Indicazione
IM	<p>Bambini nati a termine (ciclo primario a 2/3 dosi da 0,5 mL): <i>Ciclo primario 3 dosi:</i> 3 dosi con un intervallo di almeno 1 mese tra le dosi <i>Dose di richiamo:</i> 1 singola dose almeno 6 mesi dopo l'ultima dose primaria e preferibilmente prima dei 18 mesi di età <i>Ciclo primario 2 dosi:</i> 2 dosi con un intervallo di almeno 2 mesi tra le dosi <i>Dose di richiamo:</i> almeno 6 mesi dopo l'ultima dose primaria e preferibilmente tra gli 11 e i 13 mesi di età</p> <p>Bambini nati pretermine dopo almeno 24 settimane di gestazione (ciclo primario a 3 dosi da 0,5 mL): <i>Ciclo primario 3 dosi:</i> 3 dosi con un intervallo di almeno 1 mese tra le dosi <i>Dose di richiamo:</i> 1 singola dose almeno 6 mesi dopo l'ultima dose primaria e preferibilmente prima dei 18 mesi di età</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Vaccinazione primaria e di richiamo di neonati e bambini
IM	<p>Ciclo primario (2/3 dosi da 0,5 mL): 2/3 dosi da somministrare con un intervallo di almeno 1 mese tra una dose e l'altra, a partire dalla 6° settimana di età</p> <p>Dose di richiamo da 0,5 mL: 1 singola dose almeno 6 mesi dopo l'ultima dose del ciclo primario</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Vaccinazione primaria e di richiamo di neonati e bambini a partire dalla 6° settimana di età • Laddove una dose di vaccino per l'epatite B sia stata somministrata alla nascita, Vaxelis può essere impiegato per dosi supplementari del vaccino contro l'epatite B a partire dalle 6 settimane di età • Nel caso sia necessaria una seconda dose di vaccino contro l'epatite B prima di questa età, si deve utilizzare un vaccino monovalente per l'epatite B

Tabella II. Vaccini anti-pertosse acellulari a dosaggio pieno disponibili in Italia ¹.

Titolare AIC	Nome commerciale	Tipologia	Composizione	Via Somm.	Età e posologia	Indicazione
Vaccino trivalente anti-difterite, -tetano e -pertosse						
GlaxoSmithKline S.p.A.	Boostrix®	3	<ul style="list-style-type: none"> Anatossina difterica non meno di 2 UI (2,5 Lf) Anatossina tetanica non meno di 20 UI (5 Lf) Anatossina pertussica 8 µg Emoagglutinina filamentosa 8 µg Pertactina 2,5 µg Iodossido di alluminio 0,3 mg Fosfato di alluminio 0,2 mg 	IM	≥ 4 anni in poi: 0,5 mL (1 dose ogni 10 anni)	<ul style="list-style-type: none"> Soggetti dai 4 anni di età come dose di richiamo (anche con stato della vaccinazione primaria con DTPa incompleto o non noto) Può essere preso in considerazione durante il terzo trimestre di gravidanza
Sanofi Pasteur Europe	Triaxis®	5	<ul style="list-style-type: none"> Anatossina difterica non meno di 2 UI (2 Lf) Anatossina tetanica non meno di 20 UI (5 Lf) Anatossina pertussica 2,5 µg Emoagglutinina filamentosa 5 µg Pertactina 3 µg Fimbrie di tipo 2 e 3, 5 µg Fosfato di alluminio 1,5 mg (0,33 mg di alluminio) 	IM	≥ 4 anni in poi: 0,5 mL (1 dose ogni 10 anni)	<ul style="list-style-type: none"> Soggetti dai 4 anni come dose di richiamo in seguito a vaccinazione primaria Per il trattamento di ferite a rischio di tetano (con o senza la somministrazione concomitante di immunoglobuline tetaniche) Deve essere somministrato a donne in stato di gravidanza solo in caso di effettiva necessità, sulla base di una valutazione del rapporto rischio/beneficio
Vaccino tetravalente anti-difterite, -tetano, -pertosse e -poliovirus						
GlaxoSmithKline S.p.A.	Polioboostrix®	3	<ul style="list-style-type: none"> Anatossina difterica non meno di 2 UI (2,5 Lf) Anatossina tetanica non meno di 20 UI (5 Lf) Anatossina pertussica 8 µg Emoagglutinina filamentosa 8 µg Pertactina 2,5 µg Virus poliomielitico tipo 1 (Ma-honey) 40 unità antigene D Virus poliomielitico tipo 2 (Ceppo MEF-1) 8 unità antigene D Virus poliomielitico tipo 3 (Ceppo Saukett) 32 unità antigene D Iodossido di alluminio (idrato e fosfato di alluminio) 	IM	≥ 3 anni in poi: 0,5 mL (1 dose ogni 10 anni)	<ul style="list-style-type: none"> Soggetti dai 3 anni di età come dose di richiamo (anche con stato della vaccinazione primaria con DTPa incompleto o non noto) Può essere preso in considerazione durante il terzo trimestre di gravidanza

¹ AIFA. Banca dati farmaci. Disponibile al sito: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/>. Ultimo accesso 20/10/2017