

# Reazioni avverse al vaccino anti-SARS-CoV-2: il ruolo delle cutireazioni con polietilenglicole e polisorbato

**Linda Borgonovo**  
**Marta Piantanida**

Per far fronte all'emergenza pandemica dovuta al virus SARS-CoV-2, dall'inizio del 2021 sono stati resi disponibili 3 vaccini a vettore adenovirale (AstraZeneca, Janssen, Sputnik), 2 vaccini a mRNA (Pfizer, Moderna), 2 vaccini virali inattivati (Sinovac, Sinopharm) e 1 vaccino proteico (Novavax), approvati per uso di emergenza.

Globalmente, tali vaccini hanno dimostrato un'efficacia variabile dal 62 al 95% nel ridurre l'infezione sintomatica, ma > 95% nel ridurre infezioni gravi/critiche e le ospedalizzazioni.

Il 9 dicembre 2020 venivano rese note dalle agenzie di stampa due reazioni anafilattiche occorse dopo somministrazione delle prime 500 dosi di vaccino Pfizer nel Regno Unito (incidenza 0,4%). Il giorno seguente la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) ha rilasciato la seguente dichiarazione: *"People who have a history of a significant allergic reaction to a vaccine, medicine, or food or who have been advised to carry an adrenaline autoinjector,*

*should not receive the Pfizer/BioNtech COVID-19 vaccine"*. Fortunatamente, tale indicazione è stata modificata a gennaio 2021.

Successivamente l'incidenza di reazioni anafilattiche da vaccini anti-COVID-19 è risultata molto più bassa rispetto al dato riportato inizialmente, con un rischio di anafilassi globalmente molto basso. Dai dati di letteratura, il rischio di anafilassi da vaccino anti-SARS-CoV-2 è molto raro: 4,5-7,9 casi per milione di dosi somministrate a seconda delle casistiche, con l'89% dei casi avvenuto entro i primi 15-30 minuti dalla somministrazione. Tale rischio risulta maggiore rispetto ad alcuni tipi di vaccinazioni anti-infettive (influenza inattivata 1,4 casi per milione, pneumococco 2,5 casi per milione), ma inferiore rispetto ad altre (varicella-zoster 9,6 casi per milione).

A dicembre 2020 la dr.ssa Beatriz Cabanillas, ricercatrice presso il Research Institute Hospital Doce de Octubre di Madrid, ipotizza per la prima volta come il polietilenglicole (PEG), eccipiente presente nei vaccini a mRNA e per il quale vi erano già riportati in letteratura alcuni *case report* di reazioni allergiche anche gravi, possa funge-

re da allergene e, legando le IgE sulla superficie dei mastociti e dei basofili, indurire la degranolazione con liberazione dei mediatori allergici (istamina, prostaglandine, proteasi) e la conseguente comparsa dei sintomi tipici della reazione da ipersensibilità.

Tale ipotesi veniva a breve rafforzata dalla pubblicazione da parte di Sellaturay e coll. del primo caso di anafilassi da vaccino anti-SARS-CoV-2 a mRNA in una paziente con anamnesi di reazioni allergiche a farmaci e prodotti contenenti PEG, risultata positiva alle cutireazioni con tale eccipiente e che aveva manifestato anche una reazione anafilattica poco dopo l'esecuzione del *prick test*.

A questo punto, l'interesse della comunità scientifica si è diretto nel valutare l'eventuale ruolo degli eccipienti dei vaccini in uso: PEG e polisorbato (PS) 80.

Il PEG è un polimero di ossido di etilene, commercialmente disponibile in svariati pesi molecolari, il cui stato fisico dipende dal peso molecolare (p.m.; basso p.m. corrisponde a stato liquido, più p.m. è alto più lo stato è solido), e la cui nomenclatura prevede l'utilizzo del nome "PEG" seguito dal p.m. in Dalton (per esempio, PEG 2000). Il PEG è praticamente ubiquitario, sia in campo farmacologico (unguenti, emulsioni, granuli, compresse, formulazioni parenterali *pegylate*, lassativi osmotici) sia in campo industriale (cosmetici, dentifrici, lubrificanti, inchiostro per la stampa, vernici, propellenti, etc.).

Il PS è un copolimero derivato dall'esterificazione di un acido grasso con sorbitano etossilato; tutti i polisorbati presentano 20 gruppi ossietilenici all'interno della molecola e il numero che segue il nome della molecola si riferisce all'acido grasso esterificato (per esempio, il PS80 contenuto nei vaccini contiene il sorbitan monooleato). Anche i polisorbati sono diffusi ubiquitariamen-

te (numerosi farmaci, creme, detergenti, shampoo, profumi, trucchi, come additivo alimentare con i codici dall'E432 all'E436).

In gennaio 2021 le Società Scientifiche italiane di Allergologia hanno prodotto il primo documento di consenso indicando la necessità di eseguire una valutazione allergologica con eventuali cutireazioni per PEG/PS in una ampia fetta di pazienti allergici: nei pazienti con anamnesi di anafilassi da varie cause (non solo farmacologiche), fattori di rischio (asma bronchiale, mastocitosi), reazioni anafilattiche a vaccini in genere e con reazioni dopo PEG/PS.

La diagnosi di allergia al PEG è impegnativa e non è chiaro se tutte le reazioni anafilattiche da vaccini siano correlabili al PEG. Infatti, da vari studi europei sono via via emerse intere casistiche di pazienti positivi alle cutireazioni per PEG che hanno successivamente tollerato i vaccini anti-COVID-19 e di pazienti con cutireazioni negative per PEG che hanno invece al contrario avuto reazioni allergiche al vaccino.

A fronte di questi dati via via emergenti e a fronte del grande impegno e impiego di risorse economiche è stato prodotto in aprile 2022 un nuovo e aggiornato documento di consenso italiano, in cui veniva ridimensionato il ruolo del PEG nell'indurre le reazioni allergiche al vaccino, e venivano ristrette le categorie di pazienti in cui sospettare un'allergia al PEG e da sottoporre quindi ad approfondimento allergologico con cutireazioni.

In Tabella 1 vi sono indicate le caratteristiche cliniche dei pazienti in cui sospettare un'allergia al PEG/PS e in Tabella 2 le categorie di pazienti effettivamente da sottoporre a valutazione allergologica con cutireazioni.

Inoltre, è stato recentemente dimostrato da Radice e coll. come alla base delle

Argomento di indagine	Caratteristiche
Anamnesi	Reazioni multiple a farmaci non correlati categoricamente fra loro, con reazioni sistemiche gravi o anafilassi
Sintomi	Esordio immediato, con prurito cutaneo, eritema, orticaria, angioedema, rinite, broncospasmo, dispnea, ipotensione
Farmaci più frequentemente coinvolti	Lassativi osmotici, alginati, steroidi o altri farmaci in formulazione <i>depot</i>
Importanza del <i>brand</i>	Variabilità degli eccipienti a seconda del <i>brand</i> di farmaco (il PEG viene anche nominato "macrogol")
Peso molecolare del PEG	I PEG ad alto p.m. sembrano più allergenici, conta anche la quantità assunta di PEG (maggiore la quantità, più facile la reazione)
Prodotti topici	Reazioni muco-cutanee lievi (prurito, rinocongiuntivite) dopo l'utilizzo di cosmetici, dentifrici, colluttori, gel per doccia, shampoo, saponi, creme idratanti, che solitamente contengono PEG a basso p.m.
Reazioni a vaccini	Esordio immediato (minuti) con sintomi gravi dopo vaccini anti-SARS-CoV-2 del tipo mRNA

**Tabella 1.** Caratteristiche cliniche dei pazienti in cui sospettare allergia a PEG/PS.

Pazienti con reazioni da ipersensibilità a lassativi o preparazioni per colonscopia (contenenti PEG a elevato p.m. e in forma di principio attivo)
Pazienti con reazioni da ipersensibilità al mezzo di contrasto ecocardiografico (contenenti PEG a elevato p.m.)
Pazienti con storia di reazione a farmaci ad uso endovenoso contenenti PEG, soprattutto in forma PEGylata

**Tabella 2.** Categorie di pazienti da sottoporre a valutazione allergologica con cutireazioni.

reazioni da ipersensibilità ai vaccini in questione non vi siano solo meccanismi IgE-mediati, ma anche l'attivazione mastocitaria diretta (tramite complemento, recettore MRGPRX2, o *Toll-like receptor*), e come oltre al PEG vi sia un altro componente della nanoparticella lipidica (1,2-distearoil-sn-glicerolo-3-fosfolina o DSPC) che contenendo ammonio quaternario potrebbe fungere da epitopo reattivo.

In conclusione, esistono diversi meccanismi potenzialmente causa delle reazioni allergiche ai vaccini anti-SARS-CoV-2 e ulteriori ricerche su questo argomento sono fondamentali; al momento non c'è chiara evidenza che fattori preesistenti o test cutanei con i vaccini o loro eccipienti possano predire il rischio di reazione allergica.

### Bibliografia di riferimento

- Associazione Allergologi Immunologi Italiani Territoriali e Ospedalieri (AAIITO), Società Italiana di Allergologia, Asma e Immunologia Clinica (SIAAIC). *Linee di indirizzo per l'inquadramento e la gestione dei pazienti a rischio di reazioni allergiche ai vaccini per COVID-19*. Versione del 3 aprile 2022.
- CABANILLAS B, AKDIS CA, NOVAK N. *Allergic reactions to the first COVID-19 vaccine: a potential role of polyethylene glycol?* Allergy 2021;76:1617-8.
- GREENHAWT M, ABRAMS EM, SHAKER M, ET AL. *The risk of allergic reaction to SARS-CoV-2 vaccines and recommended evaluation and management: a systematic review, meta-analysis, grade assessment, and international consensus approach*. J Allergy Clin Immunol Pract 2021;9:3546-67.
- RADICE A, FASSIO F, MEUCCI E, ET AL. *Potential culprits for immediate hypersensitivity reactions to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: not just PEG*. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2021;53:240-2.
- SELLATURAY P, NASSER S, ISLAM S, ET AL. *Polyethylene glycol (PEG) is a cause of anaphylaxis to the Pfizer/BioNTech mRNA COVID-19 vaccine*. Clin Exp Allergy 2021;51:861-3.