



**AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
INTEGRATA DI VERONA
UOC di Immunologia**



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI VERONA
Dipartimento di Medicina
Sezione di Immunologia**



Rapporto Annuale 27/12/2020 – 26/12/2021

Approfondimento su Anafilassi e Sindrome di Guillain Barrè

Giovanna Zanoni

UOC di Immunologia

Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

Anafilassi

A cura dei CRFV e Prevenzioni di Veneto, Lombardia e Marche

- L'anafilassi è una grave rara reazione allergica acuta, che si presenta immediatamente dopo la somministrazione del vaccino (maggior parte entro 1 ora, massimo entro 4 ore)
- Il tasso medio dopo le vaccinazioni di routine è pari a 1,31 casi /1.000.000 dosi somministrate
- Per i vaccini anti COVID-19 tasso di segnalazione più elevato
 - 4,7 /1.000.000 dosi di Comirnaty (confermato da studio VSD: 4,8/milione)
 - 2,5 /1.000.000 per Spikevax (dopo studio VSD: 5,1/milione)
 - 0,9/1.000.000 Vaxzevria (iniziale 1,8/milione) (fonte Agenzia Francese Farmaco)
 - 2,8/milione Janssen (fonte Agenzia Francese Farmaco)
- Causa sospettata: allergia a eccipiente dei lipidi che avvolgono l'mRNA (polietilenglicole- PEG), presente anche in farmaci e prodotti di uso comune.
- Per vaccini a vettore virale ipotizzato ruolo dell'eccipiente Polisorbato 80.

Raccomandazioni per la valutazione e la gestione del rischio allergico a vaccini anti Sars-Cov 2

	CDC	EMA	PHE/ BSACI	NACI	AAAAI	ACAAI	ASCIA	CSACI	EAACI	WAO	ALLSA
1. Severe allergic reaction to prior dose of a COVID-19 vaccine	Controindicato	Controindicato	Controindicato	Controindicato	Controindicato	Controindicato	Controindicato	Precauzione	Controindicato	Controindicato	Controindicato
2. Allergy to an excipient in the COVID-19 vaccine	Controindicato	Controindicato	Controindicato	Controindicato	Controindicato	Controindicato	Controindicato	Precauzione	Controindicato	Controindicato	Controindicato
3. Severe reaction to an unrelated vaccine/injectable medication	Precauzione	Non menzionato	Idoneo	Idoneo	Idoneo	Idoneo	Precauzione	Idoneo	Idoneo	Idoneo	Precauzione
4. Non anaphylactic allergic reaction to prior dose of a COVID19 vaccine	Controindicato	Controindicato	Precauzione	Precauzione	Precauzione	Precauzione	Precauzione	Idoneo	Precauzione	Controindicato	Precauzione
5. Severe allergic reaction not due to medication (eg, pollen, food, pet)	Idoneo	Non menzionato	Idoneo	Idoneo	Idoneo	Idoneo	Precauzione	Idoneo	Idoneo	Idoneo	Idoneo
6. Excipient/vaccine testing recommended	Non menzionato	Non menzionato	Non menzionato	Non menzionato	Precauzione	Precauzione	Precauzione	Precauzione	Precauzione	Idoneo	Precauzione
7. Allergy consultation recommended	Idoneo	Idoneo	Idoneo	Idoneo	Idoneo	Idoneo	Idoneo	Idoneo	Idoneo	Idoneo	Idoneo
8. Switch vaccine platform (mRNA>adenovirus vector) if reacted to first dose	Precauzione	Non menzionato	Precauzione	Precauzione	Precauzione	Non menzionato	Precauzione	Non menzionato	Precauzione	Precauzione	Non menzionato
9. Use in patients with mastcell disorders	Non menzionato	Non menzionato	Idoneo	Non menzionato	Non menzionato	Precauzione	Precauzione	Non menzionato	Non menzionato	Precauzione	Precauzione

Controindicato
 Idoneo
 Precauzione
 Non menzionato

Anafilassi

A cura dei CRFV e Prevenzioni di Veneto, Lombardia e Marche

- **Definizione di caso di anafilassi della Brighton Collaboration combinazioni di segni e sintomi di diversi apparati che corrispondono a livelli di certezza diagnostica decrescente:**
- **Livello 1: grado elevato di certezza diagnostica**
- **Livelli 2 e 3: minore probabilità che si tratti di vere anafilassi**
- **Livello 4: caso che non soddisfa i criteri clinici di anafilassi per evidenza insufficiente**
- **Livello 5: caso che non corrisponde alla definizione di anafilassi**

Anafilassi

A cura dei CRFV e Prevenzioni di Veneto, Lombardia e Marche

Estrazione segnalazioni
a vaccini Covid19
contenenti termini
collegati alla SMQ
"Reazioni anafilattiche"

**1.342 casi di sospetta
anafilassi**

**Escluse schede con insorgenza
sintomi oltre 24 ore dalla
somministrazione
(incompatibili con la diagnosi di
anafilassi da vaccino)**

**escluse schede con
livelli 4 e 5 della
definizione di caso**

**299 CASI DI ANAFILASSI
con livello di certezza
diagnostica da 1 a 3**

**224 vaccino Comirnaty
38 vaccino Spikevax
30 vaccino Vaxzevria
7 vaccino Janssen**

Caratteristiche delle segnalazioni di anafilassi

	COMIRNATY	SPIKEVAX	VAXZEVRIA	JANSSEN	TOTALE
Numero segnalazioni	224	38	30	7	299
Tasso per milione di dosi	3,0	1,9	2,5	4,7	2,8
Età media (range)	44,0 (14-91)	49,1 (17-85)	52,0 (27-77)	46,1 (19-61)	45,5 (14-91)
Distribuzione per Sesso					
Femmine (%)	195 (87,1%)	33 (86,8%)	28 (93,3%)	3 (42,9%)	259 (86,6%)
Maschi (%)	29 (12,9%)	5 (13,2%)	2 (6,7%)	4 (57,1%)	40 (13,4%)
Tasso per milione di dosi-femmine	5,0	3,3	4,4	4,7	4,6
Tasso per milione di dosi-maschi	0,8	0,5	0,3	4,7	0,8
Distribuzione per Dose					
Segnalazioni I dose	170	21	24	7	222
Segnalazioni II dose	47	14	6	0	67
Segnalazioni III dose	1	0	0	0	1
Dose mancante	6	3	0	0	9
Tasso per milione - I dose	5,0	3,3	3,7	4,7	4,6
Tasso per milione - II dose	1,5	2,4	1,1		1,5
Tasso per milione - III dose	0,1	-			0,1
Caratteristiche delle segnalazioni					
Ipotensione	51 (22,8%)	5 (13,2%)	7 (23,3%)	3 (42,9%)	66 (22,1%)
Somministrata adrenalina	42 (18,8%)	2 (5,3%)	8 (26,7%)	3 (42,9%)	55 (18,4%)
Inizio sintomi <15 minuti	73 (32,6%)	13 (34,2%)	11 (36,7%)	11 (157,1%)	108 (36,1%)
Inizio sintomi <60 minuti	104 (46,4%)	16 (42,1%)	13 (43,3%)	1 (14,3%)	134 (44,8%)
Precedenti allergie ad alimenti/farmaci	119 (53,1%)	14 (36,8%)	9 (30,0%)	2 (28,6%)	144 (48,2%)
Classificazione Brighton Collaboration					
Livello 1	86 (38,4%)	8 (21,1%)	15 (50,0%)	2 (28,6%)	111 (37,1%)
Livello 2	104 (46,4%)	23 (60,5%)	11 (36,7%)	3 (42,9%)	141 (47,2%)
Livello 3	34 (15,2%)	7 (18,4%)	4 (13,3%)	2 (28,6%)	47 (15,7%)

Giugno 2021:
3,9/milione

Anafilassi

A cura dei CRFV e Prevenzioni di Veneto, Lombardia e Marche

- **Diminuzione tasso di segnalazione di anafilassi rispetto al periodo iniziale, confermato anche da letteratura e altri sistemi di sorveglianza.**
Applicazione di raccomandazioni e linee guida per la prevenzione di reazioni allergiche
- **A livello nazionale maggiore frequenza dopo la I dose e dopo vaccino Comirnaty**
- **Confermata maggiore frequenza nel sesso femminile e in presenza di storia di reazioni allergiche ad altre sostanze (farmaci in particolare)**
- **Minore frequenza di segnalazioni negli adolescenti: tasso < 1/1.000.000**
- **L'ANAFILASSI DA VACCINI COVID19 SI CONFERMA UNA REAZIONE RARA, CHE VIENE PRONTAMENTE TRATTATA E REGREDISCE SENZA COMPLICANZE**

Sindrome di Guillain-Barrè

A cura dei CRFV e Prevenzioni di Veneto, Sardegna e P.A. Bolzano

- ❖ Poliradicolonevrite infiammatoria acuta demielinizzante che si manifesta con paralisi flaccida bilaterale ascendente a partire dalle estremità. Possono essere presenti anche segni e sintomi di interessamento dei nervi cranici e disturbi sensitivi in assenza di alterazioni del livello di coscienza, o segni e sintomi a carico del SNC.
- ❖ La sindrome di Miller Fisher (MF) è una variante con paralisi dei nervi cranici, soprattutto quelli deputati al movimento degli occhi (oftalmoparesi), atassia e riduzione dei riflessi osteo-tendinei.
- ❖ Nella popolazione generale la GBS ha frequenza variabile (1,1-1,8/100.000), aumenta con l'età e dopo i 50 anni (1.7-3,3/100.000), maggiormente nel sesso maschile
- ❖ Frequente fattore scatenante è un'infezione es. gastrointestinale o respiratoria in particolare da *Campylobacter jejuni*, CMV, e altri agenti, incluso SARS-CoV-2 (RR 5,25).
- ❖ L'anamnesi positiva per pregressa GBS da altra causa non costituisce controindicazione alla vaccinazione anti Sars-Cov 2

Sindrome di Guillain-Barrè

A cura dei CRFV e Prevenzioni di Veneto, Sardegna e P.A. Bolzano

- ❖ Alcuni vaccini sono stati associati all'insorgenza di GBS, tuttavia il nesso causale è stato escluso nella maggior parte dei casi. Rilevata associazione con vecchio vaccino antirabbico, influenza H1N1 del 2009.
- ❖ Studi sul vaccino anti-influenzale stagionale hanno fornito risultati contrastanti. Il rischio assoluto rimane attualmente molto basso con rapporto beneficio/rischio favorevole.
- ❖ La GBS rientra fra gli Eventi Avversi di Speciale Interesse (AESI) secondo il Brighton Collaboration Group/SPEAC ed è costantemente monitorata per tutti i vaccini COVID-19 autorizzati.
- ❖ In agosto 2021 l'EMA ha comunicato la possibile associazione con i vaccini a vettore virale Janssen e Vaxzevria e la GBS è stata inclusa nell'RCP come effetto indesiderato molto raro
- ❖ Attualmente l'associazione con i vaccini a mRNA è basata su singoli case reports o segnalazioni ai sistemi di sorveglianza passiva (es. VAERS).

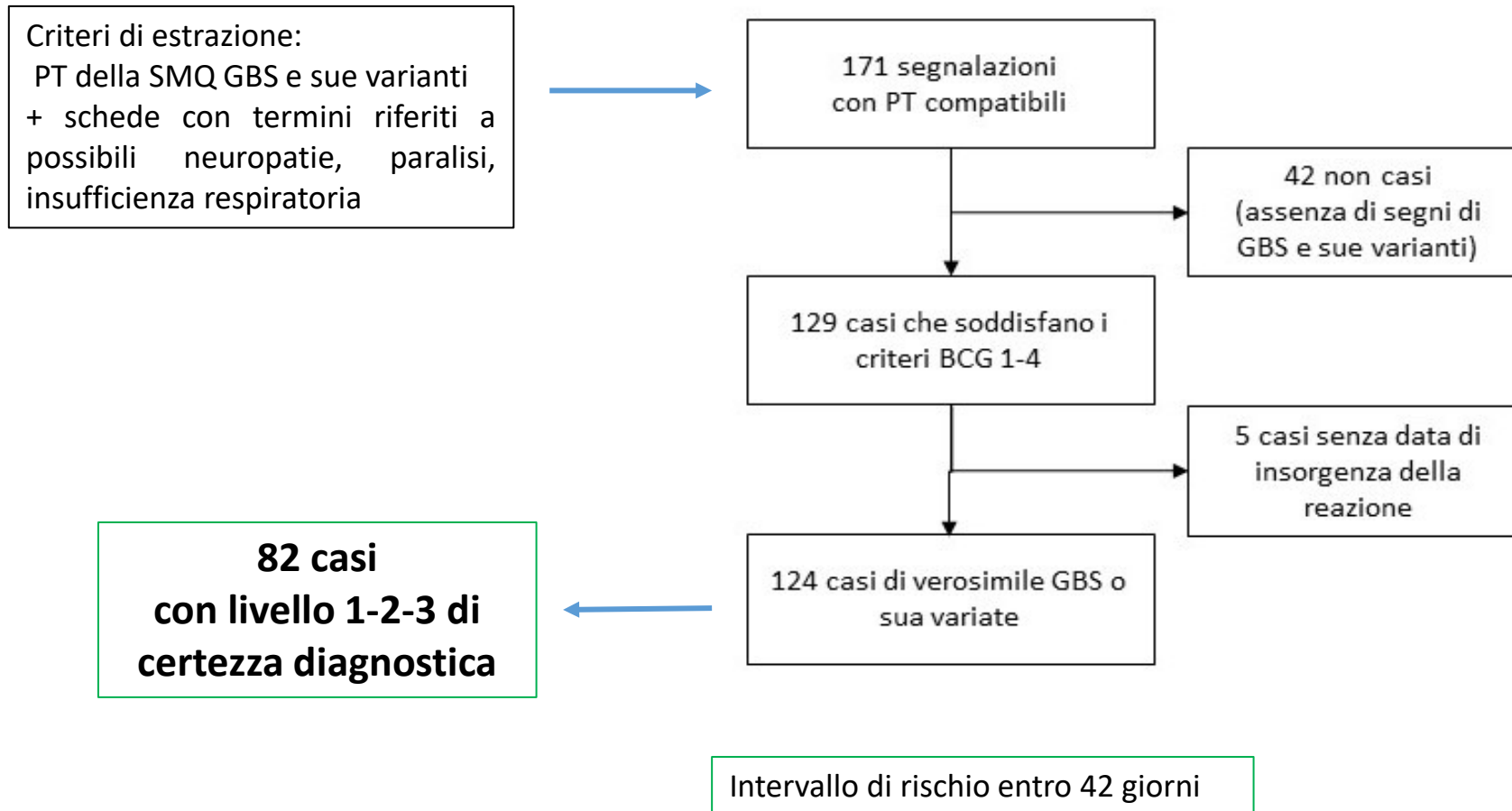
Sindrome di Guillain-Barrè

A cura dei CRFV e Prevenzioni di Veneto, Sardegna e P.A. Bolzano

- La definizione di caso della Brighton Collaboration combina segni e sintomi più riscontri diagnostici che corrispondono a livelli di certezza diagnostica decrescente
- Livello 1: caso certo con diagnosi clinica basata sui sintomi tipici ad insorgenza acuta e rapido decorso, confermata elettromiografia o da un aumento delle proteine nel liquor senza aumento delle cellule (dissociazione albumino-citologica), in assenza di altre possibili cause di paralisi flaccida.
- Livelli 2 caso probabile : quadro clinico non confermato dall'esame del liquor o in presenza di reperti suggestivi ma non caratteristici
- Livello 3 caso possibile: quadro clinico caratteristico sia per sintomi che per modalità di esordio e andamento senza valutazione elettromiografica
- Livello 4: non soddisfa i criteri clinici di GBS per evidenza insufficiente
- Livello 5: definisce un caso che non corrisponde alla definizione di GBS

Selezione dei casi di sospetta GBS e sue varianti

segnalati alla RNF al 26.12.2021



Tassi di segnalazione dei casi di GBS e sue varianti

	Casi totali	Comirnaty	Spikevax	Vaxzevria	Janssen
Numero di casi (livello 1-4)	124	36	15	54	19
Tasso per 1.000.000 dosi complessive	1,1	0,4	0,7	4,4	12,6
Segnalazioni dopo prima dose	90	15	8	48	
Tasso per 1.000.000 prime dosi	1,8	0,4	1,2	7,3	
Segnalazioni dopo seconda dose	32	21	5	6	
Tasso per 1.000.000 seconde dosi	0,7	0,6	0,8	1,1	
Segnalazioni dopo terza dose	2		2		
Tasso per 1.000.000 terze dosi	0,1		0,2		

Numero di casi (livello 1-3)	82	20	10	38	14
Tasso per 1.000.000 dosi complessive	0,7	0,3	0,5	3,1	9,3
Segnalazioni dopo prima dose	59	7	5	33	
Tasso per 1.000.000 prime dosi	1,2	0,2	0,7	5,1	
Segnalazioni dopo seconda dose	22	13	4	5	
Tasso per 1.000.000 seconde dosi	0,5	0,4	0,6	0,8	
Segnalazioni dopo terza dose	1		1		
Tasso per 1.000.000 terze dosi	0,1		0,1		

Sindrome di Guillain-Barrè

A cura dei CRFV e Prevenzioni di Veneto, Sardegna e P.A. Bolzano

- ❖ I casi confermati sono 124 includendo quelli sospetti (livello 1-4) e 82 con certezza di livello 1-3
- ❖ Il tasso di segnalazione è di circa 1 GBS ogni 1.000.000 di dosi somministrate (1/1.500.000 dosi circa per i casi di livello 1-3), molto inferiore al dato di incidenza della patologia nella popolazione generale.
- ❖ I valori più elevati sono stati osservati con i vaccini a vettore virale (4,4/1.000.000 per Vaxzevria e 12,6/1.000.000 per COVID-19 Vaccine Janssen) rispetto ai vaccini a mRNA (0,4/1.000.000 per Comirnaty e 0,7/1.000.000 per Spikevax).
- ❖ // tasso di segnalazione per Vaxzevria è più elevato dopo la prima dose (circa 7/1.000.000) che dopo seconda dose (circa 1,1/1.000.000), differenza confermata considerando i soli casi certi, possibili e probabili, (circa 5/1.000.000 di prime dosi e circa 1/1.000.000 di seconde dosi).
- ❖ Per i vaccini a mRNA, il tasso di segnalazione dopo II dose di Comirnaty appare più alto che dopo prima dose, non sono state osservate differenze significative fra prima e seconda dose di Spikevax. I casi insorti dopo II dose potrebbero essere temporalmente correlati anche alla prima dose
- ❖ Le segnalazioni aumentano con l'età (picco fra 60 e 69 anni), con lieve incremento non significativo nel sesso maschile, come riportato in letteratura sia nella popolazione generale che nella popolazione vaccinata

Sindrome di Guillain-Barrè

A cura dei CRFV e Prevenzioni di Veneto, Sardegna e P.A. Bolzano

- ❖ Il 56% degli eventi si è risolto o era migliorato al momento della segnalazione, nell'8% si è risolto con postumi e nel 27% dei casi il paziente risultava non ancora guarito. L'esito non è disponibile in circa il 9% delle segnalazioni.
- ❖ L'unico caso di GBS fatale segnalato è relativo ad un uomo di 56 anni con malattia autoimmune, deceduto 3 mesi dopo il miglioramento della reazione avversa. Il nesso di causalità al momento è indeterminato, in attesa delle ulteriori informazioni

LA GBS E SUE VARIANTI È UN GRAVE E RARO EVENTO AVVERSO A VACCINI COVID19. SULLA BASE DEI DATI ATTUALMENTE DISPONIBILI IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO RIMANE FAVOREVOLE ALLA VACCINAZIONE