



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

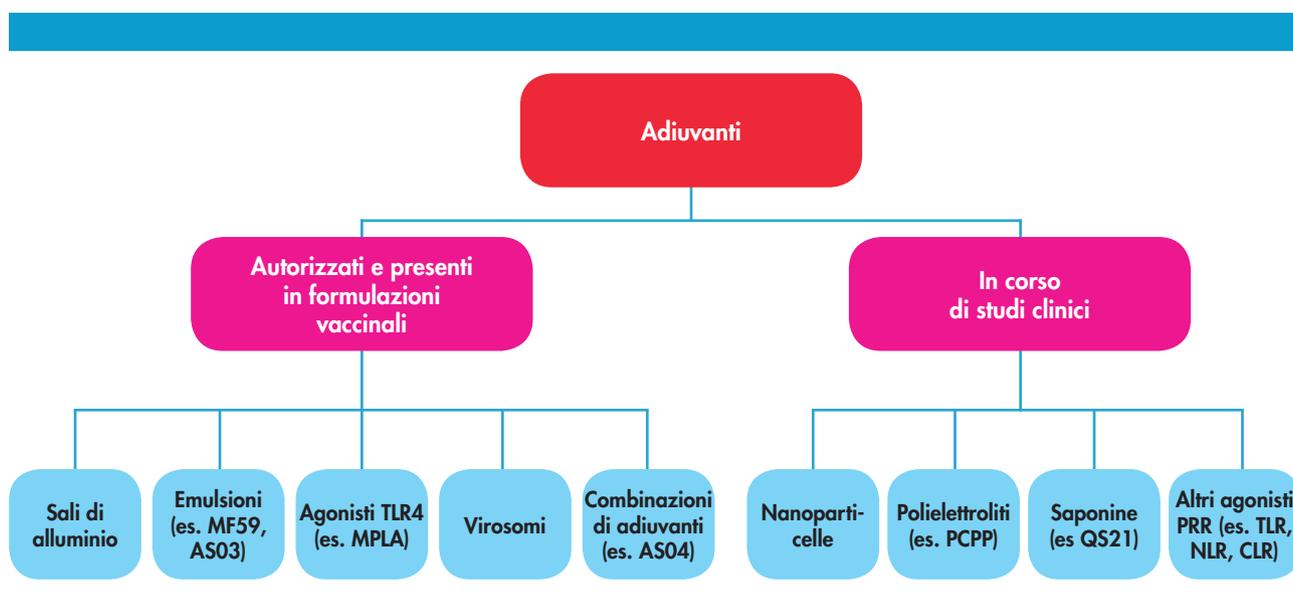


Figura 1. Classificazione degli adiuvanti contenuti nei vaccini in commercio (da Dowling et al., 2015 ³, mod.).

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 Adiuvante incompleto di Freud
Particelle lipidiche	MF59 Cocleati Particelle virus-like
Microparticelle	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 utilizzate 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.