

Časné a pozdní kožní projevy po očkování

MUDr. Veronika Horáková

Ústav imunologie 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Postvakcinační kožní reakce jsou převážně lokalizované do místa vpichu vakcíny. Nejčastěji jsou způsobeny nespecifickou aktivací zánětlivé reakce složkami vakcín, nebo je zánětlivá reakce vyvolána imunokomplexy. Nečetné hypersenzitivní reakce na složky vakcín jsou buď časné, většinou mediované IgE protilátkami, nebo oddálené, buněčně zprostředkované. U obou typů hypersenzitivních reakcí se uplatňují odlišné typy alergenů, reakce mají odlišnou klinickou závažnost a diagnostický přístup. Podezření na anafylaktickou reakci vyžaduje vždy alergologické vyšetření s cílem zjistit příčinný alergen. Očkování pacientů s anamnézou závažné časné alergické reakce by mělo probíhat na pracovišti se zkušeností s diagnostikou a terapií anafylaktické reakce.

Klíčová slova: očkování, nežádoucí reakce, alergie.

Immediate and delayed adverse skin reactions to vaccines

Adverse skin reactions to vaccines are most frequently limited to the injection site. They result from non specific activation of the inflammatory system by vaccines components or a local immune complex mediated reaction. Rare hypersensitive reactions are either immediate immunoglobuline E mediated or delayed T cell mediated. They are caused by different type of allergens, have a different severity and diagnostic approach. If allergy is suspected, an allergologist examination should be done in an attempt to determine the culprit allergen. The vaccine should be administered in a setting in which anaphylaxis can be recognized and treated.

Key words: vaccination, adverse reaction, hypersensitivity.

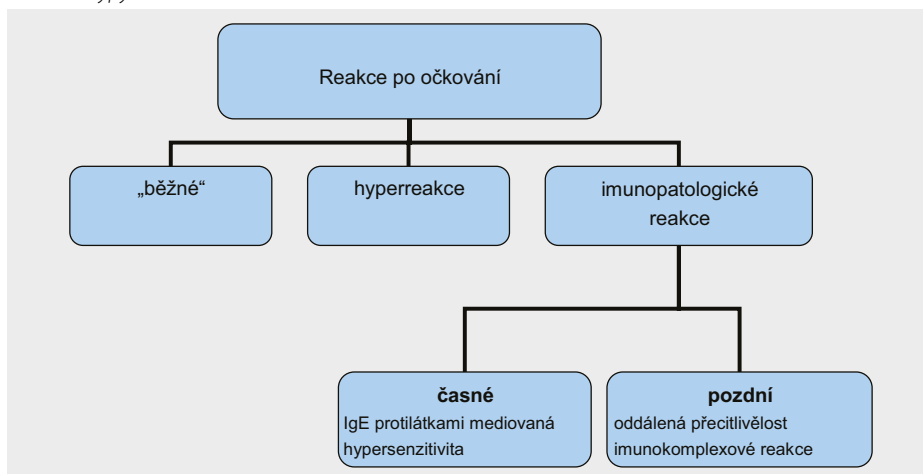
Úvod

Stejně jako léky i vakcíny a jejich komponenty mohou vyvolat **nežádoucí vedlejší účinky** (1). Postvakcinační reakce je možno dělit z různých hledisek, z časového hlediska rozvoje reakce, podle rozsahu postižení (generalizované vs. lokalizované), podle míry klinické závažnosti nebo podle etiopatogeneze. Z etiopatogenetického hlediska mohou být postvakcinační reakce vyvolány nespecifickou aktivací zánětlivé reakce složkami vakcín, nebo se na jejich vzniku podílí imunopatologický mechanismus (obr. 1).

Nečetné hypersenzitivní reakce na složky vakcín jsou buď **časné**, většinou mediované IgE protilátkami, nebo **oddálené**, buněčně zprostředkované (2, 3).

Postvakcinační kožní projevy jsou nejčastěji ohraničené na místo vpichu vakcíny, mohou být ale i generalizované. Bývají i součástí závažnějších multisystémových postižení, jako například u anafylaxe.

Obr. 1. Typy reakcí na očkování



Nealergické kožní reakce po očkování

Nejčastěji se po očkování setkáváme s tzv. „**běžnými reakcemi**“ projevujícími se teplotou, únavou, lokální reakcí charakteru **erytému**

a indurace (1). Rozvíjejí se většinou během několika hodin po aplikaci vakcíny a jsou způsobeny nespecifickou aktivací zánětlivé reakce složkami vakcín, jako jsou aluminiové soli nebo mikrobiální komponenty (4). Tyto reakce ne-

jsou kontraindikací podání dalších dávek vakcín (4–6). U některých disponovaných pacientů dochází k vystupňované fyziologické reakci (**hyperreakci**) projevující se výraznou lokální reakcí s bolestivostí, vysokými teplotami až hyperpyrexii.

S výraznou lokální reakcí se můžeme setkat i u pacientů **hyperimunizovaných na difterický** nebo **tetanický anatoxin** nebo u pacientů s vysokými hladinami protilátek proti **pneumokokům**. Po aplikaci vakcín s tetanickým nebo difterickým anatoxinem či vakcíny obsahující polysacharidy pneumokoků se během několika hodin v okolí místa vpichu v důsledku lokální zánětlivé reakce způsobené nahromaděním **imunokomplexů (Arthusův fenomén)** rozvíjí bolestivé zarudnutí a indurace (7). U těchto pacientů je žádoucí vyšetření titru postvakcinačních protilátek a dle hladin protilátek oddálení termínu přeočkování. Arthusova reakce se může u kojenců rozvinout již po první dávce vakcíny pravděpodobně z důvodu přetrvávání mateřských přenesených protilátek (8).

Až u pěti procent pacientů očkovanych živou virovou vakcínou proti spalničkám, zarděnkám, příušnicím se setkáváme s přechodnou morbiliformní vyrážkou, způsobenou vakcinálním virem spalniček (9). V případě očkování živou vakcínou proti planým neštovicím se u malého procenta očkovanych pacientů objevují variceliformní eflorescence v místě vpichu, v malém počtu případů mohou být projevy i generalizované (10). V tomto případě nejde o alergickou reakci, ale přirozený projev infekce způsobený atenuovanými viry obsaženými ve vakcíně.

Hypersenzitivní reakce po očkování

Hypersenzitivní reakce na očkovací látky a jejich komponenty dělíme na **časné a pozdní**. Toto členění reakcí má klinický význam a ovlivňuje diagnostický postup při řešení reakce. U časných nebo pozdních reakcí se uplatňuje odlišný patofyziologický mechanismus, reakce se liší závažností a také prognózou následné reakce. Časné postvakcinační reakce se rozvíjejí obvykle od několika minut do čtyř hodin od aplikace, pozdní reakce se rozvíjejí hodiny až dny po aplikaci vakcíny. Časné reakce jsou v převážné většině mediované IgE protilátkami, pozdní reakce jsou buněčně zprostředkované (2, 3). **Příčinným alergenem** může být řada látek

Tab. 1. Složky vakcín, které se mohou uplatňovat jako alergen

Složka očkovací látky	Příčinný alergen
antigenní nebo konjugační složka	tetanický, difterický anatoxin
proteiny z kultivačních médií	vaječné a kuřecí proteiny, proteiny kvasinek, kasein a jeho deriváty
přidatné látky	neomycin, gentamycin, streptomycin, kanamycin, polymyxin B, amphotericin B
■ antimikrobiální látky	
■ konzervační látky	formaldehyd, thiomersal, 2- phenoxyethanol
■ adjuvanční systém	aluminiové soli
■ stabilizátory	želatina, polygely
kontaminující látky	latex z pryže zátky lahviček, krytu jehel, pístu stříkačky

obsažených ve vakcínách, jako jsou vakcinační antigeny a konjugační složky polysacharidových vakcín, proteiny kultivačních médií, stabilizátory, antimikrobiální látky, konzervanty nebo kontaminující látky, například latex v zátkách lahviček, krytech jehel a pístech stříkaček (tab. 1).

Časné hypersenzitivní reakce na očkovací látky

Klinicky závažnější **časné reakce** se rozvíjejí obvykle v průběhu několika minut až čtyř hodin od aplikace očkovací látky. Velmi vzácně dochází k pozdějšímu rozvoji, u kterého se předpokládá opožděná absorpce alergenů (11). Časné reakce jsou většinou generalizované a jsou v převážné většině projevem **přecitlivělosti zprostředkované IgE protilátkami**. Až u třetiny očkovanych pacientů se mohou rozvinout již po první dávce vakcíny z důvodu předchozí senzibilizace na složku vakcíny, nebo se jedná o neimunologicky zprostředkovanou pseudoalergickou reakci (12). Klinickým kožním projevem je nejčastěji **urtikárie s pruritem a angioedém**. Tyto kožní projevy jsou většinou pozorovány i u život ohrožující multisystémové anafylaktické reakce. Po vakcinaci je anafylaktická reakce velmi raritní, s odhadovanou incidencí 0,65–1,53 na milion očkovanych dávek (13). V případě časných reakcí jsou klinicky významnými alergeny proteiny kultivačních médií, jako je vaječná bílkovina nebo proteiny kvasinek, ze stabilizátorů želatina a z kontaminujících látek latex. Podezření na závažnější časnou reakci vyžaduje vždy **alergologické vyšetření** se stanovením specifických IgE protilátek proti složkám vakcíny a případné provedení **kožních testů** (prick testů a i. d. testů) s vakcínou nebo složkami vakcíny (6, 14, 15).

V případě závažné život ohrožující reakce v anamnéze je doporučeno nejprve provést prick test s vakcínou v ředění 1 : 10. U méně závažných reakcí se hned zpočátku provádí prick test s neředěnou vakcínou, poté je doporučeno

provést intradermální test s vakcínou v ředění 1 : 100 (6, 14, 15).

Kožní testy a vyšetření specifických IgE protilátek proti složkám vakcíny mají u anafylaxe a časné urtikárie a angioedému dobrou diagnostickou a prediktivní hodnotu.

Při negativních kožních testech je malá pravděpodobnost, že má pacient pozitivní IgE protilátku na složky vakcíny a je možno pacienta naočkovat v plné dávce, s preventivním podáním antihistaminik a observací třicet minut po aplikaci.

Anafylaktická reakce na vakcínou nebo její komponentu je kontraindikací aplikace další dávky vakcíny (5). V případě nezbytnosti aplikace další dávky je možno provést frakcionované podání vakcíny za pečlivé observace pacienta. Vakcína se aplikuje v postupně se zvyšující dávce v 15–20minutových intervalech. Nejprve se aplikuje 0,05 ml ředěné vakcíny 1 : 10, za 15–20 minut se pokračuje v aplikaci 0,05 ml neředěné vakcíny, dále se aplikuje 0,1 ml neředěné vakcíny a 0,15 ml neředěné vakcíny a nakonec se aplikuje zbývajících 0,2 ml vakcíny (6, 16). Očkování pacientů s anamnézou anafylaktické reakce po očkování nebo pacientů se závažnými formami alergie na složky vakcín by mělo proběhnout na pracovišti se zkušeností s diagnostikou a terapií anafylaktické reakce (6, 15).

Živé vakcíny proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím, které se kultivují na fibroblastech kuřecích embryí, mají obsah zbytkové vaječné bílkoviny velmi malý, v pikogramech až nanogramech na očkovací dávku (17). Toto množství vaječné bílkoviny se považuje za nedostatečné k vyvolání hypersenzitivní reakce u pacientů s alergií na vaječnou bílkovinu. Vyšetření kožních testů s vakcínou se již u těchto pacientů neprovádí (6, 14–16).

Stejně tak již nejsou u pacientů s alergií na vaječnou bílkovinu doporučovány kožní testy s vakcínami proti chřipce. Pacienty se závažněj-

šími formami alergie na vejce je doporučeno očkovat proti chřipce na pracovišti se zkušeností s diagnostikou a terapií anafylaktické reakce (18).

Při plánování diagnostického postupu u pacienta s anamnézou alergické reakce může být nápomocná informace o přítomnosti alergenů ve vakcínách používaných v České republice. V případě latexu většina výrobců vakcín již při výrobě zátek lahviček, krytů jehel a pístů stříkaček používá syntetický latex, který v sobě nenese alergenní potenciál. S rizikem rozvoje alergické reakce z důvodu možné kontaminace latexem se setkáváme již ojediněle, například ve vakcíně proti meningokoku séro skupiny B (Bexsero) nebo ve vakcíně proti virové hepatitidě A (Vaqta). Stabilizátor ve formě želatiny se ve vakcínách používaných v České republice nachází pouze ve vakcíně proti pásovému oparu (Zostavax). Polygelin, který je vyráběn ze želatiny, se vyskytuje ve vakcíně proti vzteklině (Rabipur).

Proteiny kvasinek mohou být přítomny ve vakcínách proti virové hepatitidě B nebo v kombinovaných vakcínách s touto složkou a také

ve vakcínách proti humánním papilomavirům (Silgard, Gardasil 9).

Pozdní, oddálené hypersenzitivní reakce po očkování

Oddálené, buněčně zprostředkované alergické reakce po očkování jsou převážně lokální a klinicky méně závažné. Rozvíjejí se **hodiny až dny** po aplikaci vakcíny. V praxi se můžeme setkat i s generalizovanými kožními projevy ve formě makulopapulózních exantémů, s akutní generalizovanou exantémovou pustulózou, ale i s urtikárií a angioedémem. Velmi vzácně se vyskytují závažné reakce typu erythema exudativum multiforme a jeho klinicky závažnější forma Stevensonův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza.

U oddálené přecitlivělosti se jako alergeny uplatňují aluminiové soli, antimikrobiální látky, formaldehyd, 2-phenoxyethanol, dříve často i thiomersal (19).

S kontaktní alergií na aluminium jsou spojeny intenzivně svědící subkutánní noduly objevující se s delším odstupem od vakcinace

s protražovaným i několikaletým průběhem (20). K diagnostice oddálené přecitlivělosti jsou vhodné **epikutánní testy se složkami vakcíny**, jejich provedení ale není nezbytné. Negativní test diagnózu oddálené přecitlivělosti na složku vakcíny nevylučuje (19). Epikutánní testy nepředikují budoucí riziko reakce, rozhodnutí o revakcinaci závisí na povaze reakce. S výjimkou závažnějších reakcí oddálená přecitlivělost většinou není kontraindikací další aplikace vakcíny (15).

Závěr

Kožní postvakcinační reakce jsou převážně lokalizované do místa vpichu a nebývají kontraindikací očkování dalších dávek vakcíny. V případě závažnějších reakcí rozhodují o očkování pacientů specializovaná očkovací centra. Při podezření na časnou hypersenzitivní reakci na očkovací látku je nutno provést alergologické vyšetření s cílem zjistit příčinný alergen. Očkování pacientů s anamnézou závažné časně alergické reakce by mělo probíhat na pracovišti se zkušeností s diagnostikou a terapií anafylaktické reakce.

LITERATURA

1. Zhou W, Pool V, Iskander JK, et al. Surveillance for safety after immunization: vaccine adverse event reporting system (VAERS) - United States, 1991-2001. *MMWR* 2003; 52: 1-24.
2. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832-836.
3. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on Drug Allergy. *Allergy* 2014; 69: 420-437.
4. Fritche PJ, Helbling A, Ballmer-Weber BK. Vaccine hypersensitivity: update and overview. *Swiss Med Wkly* 2010; 140: 238-246.
5. General recommendations on immunization - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) *MMWR* 2011; 60: 1-61.
6. Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT, et al. Adverse reaction to vaccines practice parameter 2012 update. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 25-43.
7. Roper MH, Wassilak SGF, Tiwari TSP, Orenstein WA. Tetanus toxoid. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. Philadelphia: Elsevier; 2013.

8. New Brunswick Office of the Chief Medical Officer of Health, Communicable Disease Control Unit (2011, July). Adverse events following immunization: interpretation and clinical definitions guide. Version 1.0.
9. Strebel PM, Papania MJ, Fiebelkorn AP, Halsey NA. Measles vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. Philadelphia: Elsevier; 2013: 352-387.
10. Gershon AA, Takahashi M, Seward JF. Varicella vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. Philadelphia: Elsevier; 2013: 837-869.
11. McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 868-878.
12. Zent O, Arras-Reiter C, Broeker M, et al. Immediate allergic reactions after vaccinations - a post marketing surveillance review. *Eur J Pediatr* 2002; 161(1): 21-25.
13. Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 2003; 112: 815-820.
14. Echeverría ZL, Ortigosa DCL, Alonso LE, et al. Consensus position document on the child with an allergic reaction af-

- ter vaccination or an allergy to vaccine components *An Pediatr (Barc)*. 2015; 83(1): 63.e1-63.e10.
15. Wood RA, Berger M, Dreskin SC, et al. An algorithm for treatment of patients with hypersensitivity reactions after vaccines. *Pediatrics* 2008; 122 (3): 771-776.
16. Red Book 2009- Report of the Committee on Infectious Diseases, 28th ed. Pickering LK (Ed), Elk Grove Village(IL). American Academy of Pediatrics; 2009.
17. Fasano MB, Wood RA, Cooke SK, Sampson HA. Egg hypersensitivity and adverse reaction to measles, mumps, and rubella vaccine. *J Pediatr* 1992; 120: 878-881.
18. Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT, et al. Joint Task Force on Practice Parameters. Update on influenza vaccination of egg allergic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 111: 301-302.
19. Heidary N, Cohen DE. Hypersensitivity reaction to vaccine components. *Dermatitis* 2005; 16(3): 115-120.
20. Bergfors E, Trollfors B. Sixty - four children with persistent itching nodules and contact allergy to aluminium after vaccination with aluminium- absorbed vaccines- prognosis and outcome after booster vaccination. *Eur J. Pediatr* 2013; 172: 171-177.