

Alergické reakcie na vakcíny proti COVID-19

Základné fakty a manažment v klinickej praxi

Infoletter 13

MUDr. Anna Bobčáková¹
MUDr. Ingrid Urbančíková, PhD., MPH^{2,3}
prof. MUDr. Miloš Jeseňák, PhD., FAAAAI^{1,4,5}

¹ Centrum pre očkovanie v špeciálnych situáciách, Klinika pneumológie a fizeológie JLF UK a UN Martin

² Centrum pre očkovanie detí s komplikáciami po očkovaní a kontraindikáciami očkovania, Klinika detí a dorastu, Lekárska fakulta, Univerzita P.J.Šafárika, Detská fakultná nemocnica Košice

³ Ústav epidemiológie, Lekárska fakulta, Univerzity P.J.Šafárika, Košice

⁴ Oddelenie klinickej imunológie a alergológie UN Martin

⁵ Centrum pre očkovanie v špeciálnych situáciách, Klinika detí a dorastu JLF UK a UN Martin

- Už krátko po začatí očkovania proti COVID-19 mRNA vakcínami boli hlásené **prvé prípady anafylaktických reakcií**. Kým priemerný výskyt anafylaktických reakcií po očkovaní sa odhaduje na **1,31 prípadov na 1 000 000 dávok**⁽¹⁾, podľa nateraz dostupných údajov sa ukazuje, že v prípade mRNA vakcín proti COVID-19 je ich výskyt o niečo vyšší⁽²⁾.
- Odhadovaný výskyt anafylaktických reakcií po podaní vakcín je nasledovný:
 - mRNA vakcína **Comirnaty**[®] - 4,8 prípadov/1 000 000 dávok⁽³⁾,
 - mRNA vakcína **Spikevax**[®] (Moderna) - 5,1 prípadov/1 000 000 dávok⁽³⁾
 - Výskyt anafylaktických reakcií v súvislosti s vektorovými vakcínami je nižší - v prípade vakcíny **Janssen/Johnson&Johnson** je to < 0,5 prípadov/1 000 000 dávok⁽⁴⁾. Pre vakcínu **Vaxzevria**[®] je dostupný údaj len o počte hlásených prípadov, po podaní tejto vakcíny bolo hlásených 8 prípadov/1 000 000 dávok, avšak počet hlásených prípadov môže byť niekoľkonásobne vyšší ako počet následne potvrdených prípadov⁽⁵⁾.
- Za možnú príčinu anafylaktických reakcií sa považuje **polyetylén glykol (PEG, makrogol)**, ktorý obsahujú obe dostupné mRNA vakcíny⁽⁶⁾, keďže už v minulosti bolo opísaných niekoľko prípadov systémových alergických reakcií v súvislosti s touto látkou⁽⁷⁾. Vakcína Spikevax[®] obsahuje navyše **trometamol**, ktorý bol v minulosti asociovaný s anafylaktickou reakciou po podaní kontrastnej látky⁽⁸⁾. Vo vektorových vakcínach sa polyetylén glykol nevyskytuje, obsahujú však **polysorbát 80**, ktorý má podobnú štruktúru ako polyetylén glykol a má teoreticky potenciál s ním skrížene reagovať⁽⁹⁾.
- **Polyetylén glykol** sa vyskytuje vo filmom poťahovaných tabletách, depotných a pegylovaných formách liekov, niektorých laxatívach (používaných predovšetkým pri príprave pred kolonoskopiou, napr. Moviprep[®] obsahuje 100 g makrogolu 3350 v jednej dávke), kozmetických a čistiacich prípravkoch, lubrikačných géloch, potravinách. Uvádza sa, že **polyetylén glykol by mohol byť príčinou alergických reakcií u pacientov reagujúcich na viaceré nepříbuzné skupiny liekov. Polysorbát**

80 má široké využitie ako prídavná látka vo vakcínach, mnohých parenterálnych formách liekov (vrátane monoklonálnych protilátok) a potravinách^(6, 7, 9, 10).

- Viacerí autori však upozorňujú na to, že **okrem I. typu hypersenzitívnych reakcií** môžu degranuláciu mastocytov a následné prejavy systémovej alergickej reakcie spôsobiť aj iné mechanizmy. „**Pseudo-alergické**“ reakcie môžu byť spôsobené priamou aktiváciou receptora MRGPRX2 na mastocytoch lipidovou nanočasticou, ktorá je nosičom mRNA. Samotná mRNA by teoreticky mohla viesť k degranulácii mastocytov prostredníctvom TLR prípadne k aktivácii kontaktného systému a nadmernej tvorbe bradykinínu spojeného s angioedémom. Ďalším možným mechanizmom je **pseudoalergická reakcia spojená s aktiváciou komplementu** (tzv. CARPA, *complement activation-related pseudoallergy*). Aktiváciu komplementu môže spôsobiť lipidová nanočastica, prípadne komplex PEG s preexistujúcimi špecifickými anti-PEG protilátkami v izotypoch IgM (a IgG). Špecifické IgG môžu viesť k degranulácii mastocytov aj prostredníctvom Fc γ receptora na mastocytoch^(11,12,13). Prítomnosť špecifických anti-PEG IgG a IgM protilátok v populácii popísali viaceré práce⁽¹⁴⁾.

Postup pri očkovaní proti COVID-19 u pacientov s alergickými ochoreniami

- **Kontraindikáciou (KI)** k podaniu konkrétnej vakcíny proti COVID-19 je známa (diagnostikovaná) alergia na niektorú zložku vakcíny, prípadne anamnéza ťažkej alergickej reakcie na danú vakcínu alebo jej zložku (ťažká alergická reakcia = anafylaxia, angioedém postihujúci DC – jazyk, uvula, larynx, ťažké kožné reakcie ako napr. Stevensov-Johnsonov syndróm)^(15,16)
- V prípade kontraindikácie vakcíny s obsahom PEG (mRNA vakcíny), je možné podať so zvýšenou opatrnosťou vakcínu s obsahom polysorbátu 80 (vektorové vakcíny)⁽¹⁶⁾.
- **V prípade anamnézy včasnej (do 4 hodín) alergickej reakcie po podaní danej vakcíny, ktorá nie je klasifikovaná ako závažná** (nezávažná včasná alergická reakcia = urtikária, angioedém pier, tváre), je **možné podanie tej istej vakcíny so zvýšenou opatrnosťou** v očkovaacom centre pripravenom na zvládnutie prípadnej anafylaktickej reakcie. Alternatívnym postupom je podanie iného typu vakcíny s predĺženou observáciou očkovanej osoby na 30 minút^(15, 16).
- **Oneskorená lokálna kožná reakcia nie je kontraindikáciou k podaniu ďalšej dávky**, odporúča sa vakcínu aplikovať do opačného ramena^(15,16,17).
- U pacientov s **bežnými stabilizovanými alergickými ochoreniami** (napr. alergická rinosinusitída a konjunktivitída, potravinová alergia) **nie je prítomná kontraindikácia k očkovaní proti COVID-19**, nevyžaduje sa predĺžená observácia^(15,16,17).
- U pacientov s **anamnézou anafylaxie nesúvisiacej s danou vakcínou a jej zložkami** (napr. anafylaxia po potravinách, po bodnutí blanokrídlym hmyzom) **nie je KI pre očkovanie proti COVID-19** ktoroukoľvek vakcínou, odporúča sa však predĺžiť observáciu pacienta po očkovaní na 30 minút^(15,16,17).

- **Premedikácia antihistaminikom sa paušálne neodporúča** (môže potlačiť varovné kožné prejavy anafylaxie, samotnej systémovej reakcii však nezabráni). Krátkodobé podanie antihistaminika v perivakcinačnom období je **možné zvážiť u pacientov s kožnou reakciou po prvej dávke vakcíny pred podaním ďalších dávok**^(15,17).
- Úlohou alergológa je prípadná diferenciálna diagnostika nežiaducich potenciálne alergických reakcií s odporúčaním, za akých okolností a akou vakcínou je možné pokračovať v očkovaní. Kľúčová je detailná anamnéza a analýza prebehnutej reakcie na základe klinického obrazu. Prípadnú **anafylaktickú reakciu je nutné odlíšiť od vazovagálnej reakcie (Tabuľka 1)**.

Tabuľka 1: Diferenciálna diagnostika medzi anafylaktickou reakciou a vazovagálnou reakciou.

ANAFYLAXIA	VAZOVAGÁLNA REAKCIA
do 15-30 minút po očkovaní	do 15 minút po očkovaní
pocit blížiacej sa smrti	pocit chladu, tepla
90 % - pruritus, urtikária, erytém, angioedém	potenie, bledosť, pocit tepla v tvári
hypotenzia, tachykardia	variabilné - hypotenzia, bradykardia
nauzea, vomitus	nauzea, vomitus
dyspnoe, wheezing, stridor	variabilné, tachypnoe

<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>

- Publikované práce poukázali na prítomnosť reprodukovateľných alergických prejavov napriek negatívnym kožným prick testom (SPT) a intradermálnym testom (IDT) s PEG 3350, ale zároveň dobrú toleranciu vakcíny u pacientov s pozitívnym IDT a negatívnym SPT v skupine pacientov s alergickou reakciou na prvú dávku vakcíny^(18,19). V ďalšej práci je popísaná skupina 189 pacientov so včasnou potenciálne alergickou reakciou na prvú dávku vakcíny, vrátane pacientov s anafylaktickou reakciou, pričom 159 pacientov (vrátane 19 pacientov s anamnézou anafylaxie) tolerovalo podanie 2. dávky, u 20 % pacientov boli prítomné ľahké alergické prejavy^(19,20). V štúdiu, ktorá sledovala výsledky SPT a *in vitro* testov (napr. test aktivácie bazofilov, BAT) u 11 pacientov s anamnézou anafylaxie po prvej dávke mRNA vakcíny, autori zistili pozitivitu SPT na vakcínu len u 1 pacienta, ostatné SPT

boli negatívne. Naopak BAT na PEG resp. vakcínu bol pozitívny v 91 %, resp. 100 % prípadoch. 91 % pacientov malo pozitívne špecifické IgG na PEG, špecifické IgE na PEG boli u všetkých pacientov negatívne⁽²²⁾.

- **Realizácia kožných testov pred očkovaním v rámci predikcie rizika alergickej reakcie sa neodporúča.** Rovnako medzinárodný konsenzus navrhuje **rutinne nerealizovať kožné/in vitro testy u pacientov s anamnézou anafylaxie na SARS-CoV-2 vakcínu/jej zložku**, vzhľadom k neznámej senzitivite/špecificite týchto testov a ich otáznej výpovednej hodnote. Doposiaľ nebolo jednoznačne potvrdené, že príčinou systémových alergických reakcií po podaní mRNA vakcíny je polyetylén glykol. Navyše, množstvo polyetylén glykolu vo vakcíne je nízke (0,05 mg/dávku), môže byť nižšie ako množstvo vpravené do kože pri prípadnom kožnom teste a nie je isté, či také malé množstvo stačí pre vyvolanie alergickej reakcie. Po individuálnom zvážení je možné tieto testy realizovať s ohľadom na vyššie uvedené⁽²²⁾.
- Alternatívny postup u pacientov s anamnézou anafylaktickej reakcie po prvej dávke vakcíny je následné frakcionované alebo rozdelené podanie⁽²³⁾. V prípade nových typov vakcín, ktoré používame pri očkovaní proti COVID-19, tento postup nemá overenú bezpečnosť a účinnosť (napr. riedenie dávky nad rámec odporúčaný výrobcom). Hoci viaceré odborné spoločnosti tento spôsob podania vakcíny v súvislosti s alergickou reakciou na vakcínu proti COVID-19 spomínajú, ani jedna odborná spoločnosť tento postup priamo neodporúča⁽²²⁾. K dispozícii sú kazuistiky dvoch pacientov s anamnézou alergickej reakcie po prvej dávke vakcíny, u ktorých bolo frakcionované podanie druhej dávky dobre tolerované a po 4 týždňoch od jej podania autori detekovali prítomnosť špecifických anti-S protilátok.

- ✓ **Úlohou klinického imunoalergológa je racionálne vyhodnotenie rizika** pre očkovanie proti COVID-19 u pacientov s rôznymi alergickými ochoreniami prípadne susp. alergickou reakciou po podaní prvej dávky vakcíny proti COVID-19.
- ✓ **Úlohou alergológa nie je realizácia množstva vyšetrení** (laboratórne, kožné testy a pod.) s nejasnou klinickou interpretáciou, ktoré navyše môžu viesť k nesprávnym záverom.
- ✓ **Stanovenie nesprávnej, prípadne falošnej kontraindikácie ohrozuje pacienta infekciou SARS-CoV-2.**
- ✓ **Je nevyhnutné dodržiavať odporúčané postupy vrátane prístupu k „protialergickej“ príprave. Paušálne podávanie antihistaminík alebo dokonca kortikoidov pred očkovaním proti COVID-19 nie je odporúčané.** Antihistaminikum možno podať pri anamnéze kožnej reakcie po prvej dávke vakcíny proti COVID-19.

Literatúra

1. McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(3):868-78.
2. Hourihane JO, Byrne AM, Blümchen K, et al. Ascertainment Bias in Anaphylaxis Safety Data of COVID-19 Vaccines. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(7):2562-2566.

3. Klein NP, Lewis N, Goddard K, et al. Surveillance for Adverse Events After COVID-19 mRNA Vaccination. *JAMA*. 2021;326(14):1390-1399.
4. www.uptodate.com (navštívené 15.11.2021)
5. EMA: 29 March 2021 COVID-19 vaccine safety update Vaxzevria Astra Zeneca AB (navštívené 15.11.2021)
6. Cabanillas B, Akdis CA, Novak N. Allergic reactions to the first COVID-19 vaccine: A potential role of polyethylene glycol? *Allergy*. 2021;76(6):1617-1618.
7. Sellaturay P, Nasser S, Ewan P. Polyethylene Glycol-Induced Systemic Allergic Reactions (Anaphylaxis). *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9(2):670-675.
8. Lukawska J, Mandaliya D, Chan AVE, et al: Anaphylaxis to trometamol excipient in gadolinium-based contrast agents for clinical imaging. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(3):1086-1087.
9. Banerji A, Wickner PG, Saff R, et al. mRNA Vaccines to Prevent COVID-19 Disease and Reported Allergic Reactions: Current Evidence and Approach. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9(4):1423-1437.
10. Stone CA Jr, Liu Y, Relling MV, et al. Immediate Hypersensitivity to Polyethylene Glycols and Polysorbates: More Common Than We Have Recognized. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1533-1540.e8.
11. Kounis NG, Koniari I, de Gregorio C, et al. Allergic Reactions to Current Available COVID-19 Vaccinations: Pathophysiology, Causality, and Therapeutic Considerations. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(3):221.
12. Risma KA, Edwards KM, Hummell DS, et al. Potential mechanisms of anaphylaxis to COVID-19 mRNA vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147(6):2075-2082.e2.
13. Klimek L, Novak N, Cabanillas B, et al. Allergenic components of the mRNA-1273 vaccine for COVID-19: Possible involvement of polyethylene glycol and IgG-mediated complement activation. *Allergy* 2021;76(11):3307-3313.
14. Yang Q, Jacobs TM, McCallen JD, et al. Analysis of Pre-existing IgG and IgM Antibodies against Polyethylene Glycol (PEG) in the General Population. *Anal Chem*. 2016;88(23):11804-11812.
15. Jeseňák M., Urbančíková I., Košťuriak R.: *Vademékum očkovania proti COVID-19*. Bratislava: A-medi management, 1. vydanie, 2021, 188 ss. ISBN 978-80-89797-63-9.
16. www.cdc.gov
17. Bobčáková A., Urbančíková I., Jeseňák M. Očkovanie proti COVID-19 z pohľadu alergológa. *Alergie* 2021;23(2):95-102.
18. Wolfson AR, Robinson LB, Li L, et al. First-Dose mRNA COVID-19 Vaccine Allergic Reactions: Limited Role for Excipient Skin Testing. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(9):3308-3320.e3.
19. Risma KA. COVID-19 mRNA vaccine allergy. *Curr Opin Pediatr* 2021;33(6):610-617.
20. Krantz MS, Kwah JH, Stone CA Jr, et al. Safety Evaluation of the Second Dose of Messenger RNA COVID-19 Vaccines in Patients With Immediate Reactions to the First Dose. *JAMA Intern Med* 2021;181(11):1530-1533.
21. Warren CM, Snow TT, Lee AS, et al. Assessment of Allergic and Anaphylactic Reactions to mRNA COVID-19 Vaccines With Confirmatory Testing in a US Regional Health System. *JAMA Netw Open* 2021;4(9):e2125524.
22. 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(10):3546-3567.
23. Nilsson L, Brockow K, Alm J, et al. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28(7):628-640.
24. Mustafa SS, Ramsey A, Staicu ML. Administration of a Second Dose of the Moderna COVID-19 Vaccine After an Immediate Hypersensitivity Reaction With the First Dose: Two Case Reports. *Ann Intern Med* 2021;174(8):1177-1178.