

# Szczepienia ochronne a reakcje alergiczne na składniki szczepionek

Dr n. med.  
**Małgorzata Bartkowiak-Emeryk<sup>1</sup>**

Dr hab. n. med. prof. UM  
**Andrzej Emeryk<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Immunologii  
Klinicznej,  
UM w Lublinie

Kierownik:  
prof. dr hab. n.med.  
Jacek Roliński

<sup>2</sup> Katedra i Zakład  
Pielęgniarstwa Pediatricznego,  
UM w Lublinie

Kierownik:  
dr hab. n.med. prof. UM  
Andrzej Emeryk

T E R A P I A

## Vaccines an vaccine components-associated allergic reactions

### S U M M A R Y

Vaccines have a major effect on controlling the spread of infectious diseases, but the use of multiple vaccines is potentially linked to raised concern of allergic reactions in healthy and in certain high-risk populations. General practitioners, pediatricians and parents have sparing information on the incidences of vaccine-associated adverse events. On the other hand, the proper understanding of vaccine immunologic reactions and methods of causal determination through in vivo and laboratory would be helpful in promoting an immunization strategy in allergic patients. In this review the authors summarize the current knowledge of the risk of vaccine-associated anaphylaxis, as well as clinical picture of immediate and delayed allergic reactions and present the fundamental principles of algorithm that provides a rational approach for the evaluation and treatment with suspected hypersensitivity reactions to vaccines.

Szczepienia ochronne uważane są za najbardziej efektywne działanie w kontrolowaniu rozprzestrzeniania się chorób zakaźnych, lecz wzrastająca liczba stosowanych szczepionek wiąże się ze potencjalną obawą wystąpienia reakcji alergicznych zarówno u osób zdrowych, jak w grupach wysokiego ryzyka nadwrażliwości na składniki szczepionki. Wiele danych wskazuje, że lekarze pierwszego kontaktu i pediatrzy realizujący program szczepień ochronnych, a także rodzice szczepionych dzieci posiadają niewystarczające informacje dotyczące częstości występowania i reakcji ubocznych po podaniu szczepionek. Z drugiej strony, właściwe poznanie poszczepionkowych reakcji immunologicznych i metod przeprowadzanych in vivo i in vitro badań diagnostycznych mogłaby być szczególnie pomocna w kampanii

**promocyjnej szczepień ochronnych u pacjentów z chorobami alergicznymi. Autorzy opracowania przedstawili aktualne dane dotyczące ryzyka reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionek ochronnych, obraz kliniczny reakcji z nadwrażliwości, a także podali podstawowe założenia algorytmu postępowania diagnostycznego i prowadzenia szczepień ochronnych u osób z grup ryzyka wystąpienia reakcji alergicznych.**

Bartkowiak-Emeryk M.: Szczepienia ochronne a reakcje alergiczne na składniki szczepionek. *Alergia*, 2009, 2: 19-25

Zakażenia są nadal pierwszą co do częstości przyczyną zgonów na świecie, zwłaszcza w populacji dziecięcej. WHO szacuje, że rocznie umiera ponad 2,5 miliona niemowląt z powodu zakażeń bakteryjnych i wirusowych układu oddechowego i przewodu pokarmowego (1, 2). Wśród podejmowanych działań profilaktycznych, szczepienia ochronne uważane są za najbardziej skuteczne klinicznie i efektywne finansowo. Równocześnie większość współczesnych szczepionek ochronnych nadal pozostaje daleka od ideału tj. takiej szczepionki, która po jednorazowym podaniu indukowałaby trwałą i swoistą odpowiedź u wszystkich zaszczepionych przy równoczesnym braku działań niepożądanych (3). Nie ma również szczepionki całkowicie bezpiecznej. Naturalnym następstwem zwiększonej ilości wykonywanych szczepień i ilości podanych dawek szczepionek jest zwiększona liczba niepożądanych zjawisk ubocznych. (4). Zgłaszane objawy uboczne związane z podaniem szczepionek ochronnych rzadko dotyczą ciężkich objawów systemowych takich jak: zapalenie mózgu i encefalopatia mózgowa, aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zespół Guillain-Barré, ostra ataksja mózdkowa, porażenie połowicze, idiopatyczna trombocytopenia (5). Przykładowo, w bazach danych Instytutu Katasato w Japonii od września 1994 do grudnia 2004 roku stwierdzono 172 przypadki poszczepiennych objawów systemowych na 67,2 miliona dawek podanych szczepionek ochronnych, co daje 0,25 /100 000 dawek (4). Wiele danych wskazuje, że szczepionki ochronne, podobnie jak inne leki, mogą być przyczyną reakcji alergicznych (5, 6, 7). Stąd też wzrastające obecnie obawy rodziców/opiekunów szczepionych dzieci a także przeprowadzających szczepienia ochronne lekarzy rodzinnych. Przy wzrastającej liczbie szczepionek obowiązkowych i zalecanych (8-10) (tabela 1) zwiększone jest prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji alergicznych, zapoczątkowywania wystąpienia objawów chorób alergicznych (11), czy też indukowania zaostrzeń schorzeń istniejących, zwłaszcza astmy oskrzelowej (12-24). Obliczenia szacunkowe występujących objawów alergicznych typu natychmiastowego na obowiązkowe szczepionki ochronne wahają się od 1/50 000 przypadku dla szczepionki błonica-tężec-krztuiec (DTP) do w przybliżeniu 1/500 000 do 1/1 000 000 dla pozostałych szczepionek (11).

**Wprawdzie powyższe dane sugerują, że reakcje z nadreaktywności, w tym wstrząs anafilaktyczny (patrz tabela 2.) występują bardzo rzadko, to ogromna ilość dawek szczepionek ochronnych podawana dzieciom i dorosłym na całym świecie powoduje, że nadwrażliwość na szczepionki jest powszechnym problemem klinicznym.**

**TABELA 1** Szczepienia ochronne obowiązkowe i zalecane wg Programu Szczepień Ochronnych w Polsce na rok 2009 (9, 10)

| Lp. | Szczepienia obowiązkowe w ramach PSO 2009 – przeciwko: | Lp. | Szczepienia zalecane wg PSO 2009 – przeciwko: |
|-----|--|-----|---|
|     |  |     |   |

|     |  |    |   |
|-----|--|----|---|
| 1.  | Gruźlicy   | 1. | Pneumokokom                             |
| 2.  | Błonicy  | 2. | Meningokokom                            |
| 3.  | Tęźcowi  | 3. | Ospie wietrznej                         |
| 4.  | Krztuścowi                                       | 4. | Zakażeniom rotawirusowym                |
| 5.  | Nagminnemu porażeniu dziecięcemu (poliomyelitis) | 5. | Grypie                                  |
| 6.  | Wirusowemu zapaleniu wątroby typu B              | 6. | Wirusowemu zapaleniu wątroby typu A     |
| 7.  | Haemophilus influenzae typ b (Hib)               | 7. | Odkleszczowemu zapaleniu opon mózgowych |
| 8.  | Odrze  | 8. | Wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV)    |
| 9.  | Śwince   |    |   |
| 10. | Różyczce   |    |   |
| 11. | Pneumokokom w wybranych grupach ryzyka           |    |   |
| 12. | Ospie wietrznej w wybranych grupach ryzyka       |    |   |

## Alergeny szczepionkowe

Potencjalnie alergogenne składniki szczepionek dotyczą infekcyjnych składników szczepionek lub specyficznych antygenów szczepionkowych, resztkowych ilości białka zwierzęcego, substancji konserwujących, stabilizujących, roztworów buforowych, substancji o działaniu przeciwostrzajowym (antybiotyki), jak również niespecyficznych dodatków, które mogą być wprowadzone do organizmu podczas wykonywania szczepień. Zaleca się więc, szczególnie u dzieci z alergią, każdorazowo zebrać dokładny wywiad pod kątem przebytych reakcji alergicznych i przeanalizować składniki szczepionki wyszczególnione w ulotce dołączonej do opakowania (5). Lista alergenów znajdujących się w szczepionkach dostępnych aktualnie na rynku amerykańskim (i w większości także

na rynku europejskim) jest zamieszczona stronie internetowej Instytutu Bezpieczeństwa Szczepionek: [www.vaccinesafety.edu](http://www.vaccinesafety.edu).

**TABELA 2** Częstość występowania wstrząsu anafilaktycznego w wyniku podania poszczególnych szczepionek ochronnych w zależności od rodzaju szczepionki i populacji badanej (35, w modyfikacji własnej)

| Autor opracowania, rok, (nr cytowania)           | Okres badany, kraj                   | Rodzaj szczepionki                   | Częstość wstrząsu anafilaktycznego /100 000 dawek | 95% przedział ufności (CI) |
|--|--------------------------------------|--------------------------------------|---|----------------------------|
| Boehlke i wsp. 2003 (25)                         | 1991-1997, USA                       | wszystkie szczepionki                | 0,07  | 0,02-0,15                  |
| Departament Zdrowia Wielkiej Brytanii, 2006 (26) | 1997-2003, Wielka Brytania           | wszystkie szczepionki                | 0,11  | 0,09-0,13                  |
| Zhou i wsp. 2003 (27)                            | 1991-2001 USA                        | wszystkie szczepionki                | 0,02  | 0,022-0,026                |
| Boehlke i wsp. 2003(25)                          | 1991-1997, USA                       | błonica-tęzec-krztusiec              | 0,13  | 0,003-0,71                 |
|  |                                      | błonica-tęzec-krztusiec (acelularna) | 0   | 0-0,82                     |
| Sakaguchi i wsp. (28)                            | kwiecień 1994 - marzec 1997, Japonia | błonica-tęzec-krztusiec (acelularna) | 0,09  | 0,05-0,17                  |
| Salisbury DM i wsp., 1995 (29)                   | 1994, Wielka Brytania                | odra-różyczka                        | 1,00  | 0,79-1,24                  |
| Patja i wsp., 2001(30)                           | 1982-1996, Finlandia                 | odra-świnka-różyczka                 | 0,05  | 0,02-0,08                  |
| Pool i . wsp., 2002(31)                          | 1991-1997 USA                        | odra-świnka-różyczka                 | 0,18  | 0,15-0,21                  |
| D'Souza RM i wsp, 2000 (32)                      | sierpień-listopad 1998               | odra-świnka-różyczka                 | 0,41  | 1,17-0,85                  |

|                                       |   |                           |      |           |
|---------------------------------------|---|---------------------------|------|-----------|
| Erlewyn-Lajeunesse M i wsp., 2008(33) | styczeń 2003 – lipiec 2007<br>Wielka Brytania | odra                      | 18,9 | 5,2-8,9   |
|                                       |   | różyczka                  | 22,4 | 6,1-81,6  |
| Sakaguchi i wsp. (28)                 | kwiecień 1994 – marzec 1997<br>Japonia        | odra                      | 1,68 | 1,28-2,17 |
|                                       |   | świnka                    | 1,96 | 0,90-3,72 |
|                                       |   | różyczka                  | 1,60 | 1,02-2,37 |
|                                       |   | ospa wietrzna             | 2,35 | 1,35-3,82 |
| Dobson S i wsp., 1995 (34)            | 1992, Kanada                                  | WZW B                     | 0,78 | 0,02-4,36 |
| Brotherton JML i wsp., 2008 (35)      | marzec-czerwiec 2007, Australia               | HPV czterowalentna        | 2,60 | 1,04-5,35 |
| Nakayama i wsp., 2007 (4)             | 1994-2004<br>Japonia                          | japońskie zapalenie mózgu | 0,06 | 0,02-0,14 |

## Alergia na białko jaja kurzego

Białko jaja kurzego oraz żelatyna to składniki szczepionek najczęściej wymieniane jako prawdopodobne alergeny odpowiedzialne za wystąpienie natychmiastowej reakcji alergicznej na szczepionkę przeciwko odrze i różyczce lub odrze, śwince i różyczce (MMR).

**W praktyce dzieci nadwrażliwe na białko jaja dobrze tolerują szczepionki MMR, a produkowane obecnie szczepionki MMR nie zawierają oznaczalnych ilości tego alergenu (36, 37) i mogą być bezpiecznie stosowane nawet w przypadku klinicznie objawowej alergii na białko jaja.**

Wiele wskazuje, że reakcje na MMR są wywołane nadwrażliwością na żelatynę (31, 38). Alergia na białko jaja kurzego może natomiast powodować reakcje alergiczne po podaniu szczepionek przeciw grypie i żółtej gorączce, gdyż użyte wirusy szczepionkowe są namnażane na embrionach kurzych (w MMR: hodowle fibroblastów embrionów kurzych) i zawierają reszkowe ilości alergenów białka jaja kurzego ( $\leq 1$ mcg owalbuminy) (39, 40). Zazwyczaj osoby, które mogą spożywać jaja kurze lub produkty je zawierające można bezpiecznie szczepić tymi szczepionkami, stąd też należy zachować jedynie ostrożność

w przypadku uprzednio występującej reakcji anafilaktycznej na białko jaja kurzego lub zawierający je produkt (5, 6, 11).

**TABELA 3** Elementy wywiadu dotyczącego poszczepiennej reakcji alergicznej (wg 11)

|     |  |
|-----|--|
| 1.  | Wiek zaszczepionej osoby   |
| 2.  | Obserwowane objawy kliniczne   |
| 3.  | Czas wystąpienia pierwszych objawów związanych z podaniem szczepionki  |
| 4.  | Inna ekspozycja na prawdopodobnie uczulające alergen   |
| 5.  | Inne informacje dotyczące dodatkowej wizyty lekarskiej i/lub udzielonej pomocy medycznej w oddziale ratunkowym   |
| 6.  | Zastosowane leczenie   |
| 7.  | Czas trwania i ustąpienia objawów  |
| 8.  | Dokumentacja medyczna odnośnie wykonanych uprzednio innych szczepień ochronnych  |
| 9.  | Wywiad alergologiczny odnośnie występowania chorób alergicznych: alergia pokarmowa, alergia na leki, atopowe zapalenie skór, astma, alergiczny nieżyt nosa |
| 10. | Dane dotyczące podanej szczepionki: producent, skład, seria  |

## Alergia na żelatynę

Alergię na żelatynę dodawaną do szczepionek jako stabilizatora temperatury, opisywano jako przyczynę reakcji alergicznych po podaniu szczepionek przeciwko ospie wietrznej, błonicy-tężcowi-krztuścowi (DTaP) i japońskiemu zapaleniu mózgu (41, 42-44). W badaniu Sakaguchi i wsp. analizowano 87 dzieci, u których stwierdzono systemowe reakcje natychmiastowe (w tym także wstrząs anafilaktyczny) zaszczepionych DTaP szczepionkami zawierającymi żelatynę i bez żelatyny (42). Obecność swoistych przeciwciał IgE przeciwko żelatynie wykazano u 91% badanych, przy czym 54 z 55 dzieci otrzymało szczepionkę DTaP zawierającą żelatynę.

**Przedstawione wyniki wskazują na zależność przyczynową między szczepionkami zawierającymi żelatynę, produkcją IgE swoistych dla tego antygeny i ryzykiem poszczepiennego wstrząsu anafilaktycznego, zwłaszcza w następstwie podania szczepionki żywej zawierającej zwykle większe ilości żelatyny. (6).**

U osób zagrożonych wystąpieniem reakcji anafilaktycznej zaleca się więc szczególną ostrożność tj. uprzednie przeprowadzenie diagnostyki alergologicznej lub przeanalizowanie składu szczepionek dostępnych na rynku.

Według danych Amerykańskiego Instytutu ds. Bezpieczeństwa Szczepionek żelatyna pochodzenia świńskiego w ilościach 2,26-15,58 mg jest składową szczepionek przeciwko błonicy-tężcowi-krztuscowi, a także grypie, różyczce, odrze-świnie-różyczce (MMR), ospie wietrznej i japońskiemu zapaleniu mózgu ([www.vaccinesafety.edu](http://www.vaccinesafety.edu)).

Ryzyko ponownej reakcji alergicznej można zredukować poprzez zmianę szczepionki pochodzącej od innego producenta. Przykładowo tylko jedna DTaP zawiera żelatynę (11, [www.vaccinesafety.edu](http://www.vaccinesafety.edu)).

## Alergia na lateks

W przypadku występowania IgE-zależnego uczulenia na lateks, objawy alergiczne mogą wynikać z nadwrażliwości na lateks, gumę lateksową lub kauczuk naturalny, używanych także do produkcji tłoczków w strzykawkach i korków zamykających fiolki.

**Pewne ograniczenia oraz środki ostrożności przy szczepieniach ochronnych dotyczą tylko przypadków po przebytych wstrząsach anafilaktycznym: u takich osób nie jest wskazane podawanie szczepionek pakowanych w fiolki lub strzykawek zawierających kauczuk naturalny.**

Na ulotkach dołączonych do opakowania danej szczepionki producent zwykle określa zawartość lateksu lub kauczuku naturalnego. (5) Natomiast przy częściej występujących reakcjach typu kontaktowego (np. na rękawiczki lateksowe), można wziąć pod uwagę użycie rękawiczek „bezlateksowych” przez personel medyczny wykonujący szczepienia ochronne.

**TABELA 2** Częstość występowania wstrząsu anafilaktycznego w wyniku podania poszczególnych szczepionek ochronnych w zależności od rodzaju szczepionki i populacji badanej (35, w modyfikacji własnej)

| Autor opracowania, rok, (nr cytowania)           | Okres badany, kraj         | Rodzaj szczepionki      | Częstość wstrząsu anafilaktycznego /100 000 dawek | 95% przedział ufności (CI) |
|--|----------------------------|-------------------------|---|----------------------------|
| Boehlke i wsp. 2003 (25)                         | 1991-1997, USA             | wszystkie szczepionki   | 0,07  | 0,02-0,15                  |
| Departament Zdrowia Wielkiej Brytanii, 2006 (26) | 1997-2003, Wielka Brytania | wszystkie szczepionki   | 0,11  | 0,09-0,13                  |
| Zhou i wsp. 2003 (27)                            | 1991-2001 USA              | wszystkie szczepionki   | 0,02  | 0,022-0,026                |
| Boehlke i wsp. 2003(25)                          | 1991-1997, USA             | błonica-tężec-krztusiec | 0,13  | 0,003-0,71                 |

|                                       |  |                                      |      |           |
|---------------------------------------|--|--------------------------------------|------|-----------|
|                                       |  | błonica-tężec-krztusiec (acelularna) | 0    | 0-0,82    |
| Sakaguchi i wsp. (28)                 | kwiecień 1994 - marzec 1997, Japonia       | błonica-tężec-krztusiec (acelularna) | 0,09 | 0,05-0,17 |
| Salisbury DM i wsp., 1995 (29)        | 1994, Wielka Brytania                      | odra-różyczka                        | 1,00 | 0,79-1,24 |
| Patja i wsp., 2001(30)                | 1982-1996, Finlandia                       | odra-świnka-różyczka                 | 0,05 | 0,02-0,08 |
| Pool i . wsp., 2002(31)               | 1991-1997 USA                              | odra-świnka-różyczka                 | 0,18 | 0,15-0,21 |
| D'Souza RM i wsp, 2000 (32)           | sierpień-listopad 1998                     | odra-świnka-różyczka                 | 0,41 | 1,17-0,85 |
| Erlewyn-Lajeunesse M i wsp., 2008(33) | styczeń 2003 – lipiec 2007 Wielka Brytania | odra                                 | 18,9 | 5,2-8,9   |
|                                       |  | różyczka                             | 22,4 | 6,1-81,6  |
| Sakaguchi i wsp. (28)                 | kwiecień 1994 – marzec 1997 Japonia        | odra                                 | 1,68 | 1,28-2,17 |
|                                       |  | świnka                               | 1,96 | 0,90-3,72 |
|                                       |  | różyczka                             | 1,60 | 1,02-2,37 |
|                                       |  | ospa wietrzna                        | 2,35 | 1,35-3,82 |
| Dobson S i wsp., 1995 (34)            | 1992, Kanada                               | WZW B                                | 0,78 | 0,02-4,36 |
| Brotherton JML i wsp., 2008 (35)      | marzec-czerwiec 2007, Australia            | HPV czterowalentna                   | 2,60 | 1,04-5,35 |
| Nakayama i wsp.,                      | 1994-2004                                  | japońskie                            | 0,06 | 0,02-0,14 |



|          |         |                 |  |  |
|----------|---------|-----------------|--|--|
| 2007 (4) | Japonia | zapalenie mózgu |  |  |
|----------|---------|-----------------|--|--|

## Mechanizm immunologiczny a objawy kliniczne alergicznych reakcji poszczepiennych

Immunologiczne reakcje z nadwrażliwości można podzielić na grupy biorąc pod uwagę czas wystąpienia reakcji, czas trwania, zaangażowanie komórek i obecność przeciwciał oraz występujące objawy uszkodzenia tkanek (3).

### Reakcja natychmiastowa

Wśród reakcji poszczepiennych przeważają reakcje natychmiastowe przebiegające wg typu I reakcji z nadwrażliwości z zaangażowaniem przeciwciał IgE swoistych dla składnika szczepionki. Reakcje te występują zwykle w ciągu kilku minut po ekspozycji na alergen, a objawy kliniczne obserwuje się w ciągu pierwszych 4 godzin po podaniu szczepionki pod różnicowanymi postaciami: od łagodnych reakcji miejscowych do ciężkich reakcji anafilaktycznych lub anafilaktoidalnych.

Najczęstsze objawy poszczepiennej IgE-zależnej reakcji alergicznej to uogólniona pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy, ale także (mniej często występujące) zatkanie nosa, kaszel, świszczący oddech, obrzęk jamy ustnej i gardła, trudności w oddychaniu, wymioty, ból brzucha, biegunka lub spadek ciśnienia tętniczego i wstrząs anafilaktyczny – ostra, zagrażająca życiu, uogólniona reakcja z nadwrażliwości (11, 33, 45).

W przypadkach poszczepiennej reakcji natychmiastowej zwykle możliwa jest identyfikacja czynnika przyczynowego na podstawie czasu wystąpienia i rodzaju obserwowanych objawów, a także wyników testów skórnych lub oznaczeń IgE swoistych dla podejrzanego alergenu. Sytuacje wątpliwe diagnostycznie to występujący w miejscu szczepienia obrzęk miejscowy oraz objawy nie związane z przeprowadzonym szczepieniem ochronnym takie jak pokrzywka, inne osutki skórne czy omdlenie o podłożu naczynioruchowym.

### Reakcja opóźniona

Pojawia się kilka godzin lub kilka dni po kontakcie z alergenem, jednak możliwe jest wystąpienie objawów klinicznych nawet 2-3 tygodnie po ekspozycji na czynnik uczulający. Większość poszczepiennych reakcji opóźnionych można sklasyfikować jako typ III reakcji z nadwrażliwości z zaangażowaniem kompleksów immunologicznych, jednak nie można wykluczyć współwystępowania reakcji zależnych od limfocytów T, późnej fazy reakcji IgE-zależnych, czy reakcji nie-IgE-zależnych wynikających z aktywacji dopełniacza przez powstające kompleksy immunologiczne.

**Najczęstsze objawy kliniczne poszczepiennych reakcji opóźnionych to osutki skórne pod postacią pokrzywki, rumienia wielopostaciowego czy drobnogrudkowych wykwitów skórnych. Możliwe jest także wystąpienie obrzęku naczynioruchowego (najczęściej w połączeniu z pokrzywką i rumieniem wielopostaciowym), a także bólu i obrzęku stawów, objawów choroby posurowiczej czy choroby Scholeina-Henocha (11).**

## Postępowanie u osób zagrożonych wystąpieniem poszczepiennej natychmiastowej reakcji alergicznej

Przed wyciągnięciem wniosków odnośnie związku przyczynowego między wystąpieniem reakcji alergicznej a podaniem szczepionki ochronnej, konieczna jest dokładna analiza lekarska z uwzględnieniem nie tylko kwalifikacji typu obserwowanej reakcji, ciężkości występujących objawów, wyników alergicznych badań dodatkowych, ale także innych możliwych przyczyn obserwowanych objawów (tabela 3). W praktyce utrudniona może być zwłaszcza identyfikacja poszczepiennej reakcji opóźnionej, gdyż większość występujących objawów ma charakter niespecyficznego. Objawy te mogą być w równym stopniu indukowane przez inne czynniki współwystępujące, jak np. dodatkowe infekcje. Należy zaznaczyć, że reakcje opóźnione po podaniu szczepionki w większości nie są IgE-zależne, stąd też w tych przypadkach alergiczne testy skórne czy oznaczanie swoistych IgE w surowicy nie są właściwymi metodami diagnostycznymi. Nie udowodniono również przydatności innych testów laboratoryjnych.

**tabela 4** Badania in vivo (alergiczne testy skórne) i in vitro (poziom swoistych IgE w surowicy) w przypadku poszczepionkowej reakcji alergicznej: najbardziej prawdopodobne uczulające alergeny (11)

| Nazwa szczepionki | Alergiczne testy skórne/<br>alergeny szczepionkowe | Alergenowo swoiste IgE<br>w surowicy |
|-------------------|--|--------------------------------------|
| DTaP              | DTaP, DT / toksoid tężca,<br>żelatyna              | żelatyna                             |
| DT                | DT / toksoid tężca                                 |                                      |
| Tdap              | DTaP, DT / toksoid tężca,<br>żelatyna              |                                      |
| WZW A             | WZW A  |                                      |
| WZW B             | WZW B / drożdże                                    | drożdże                              |
| HiB               | HiB  |                                      |
| HPV               | HPV / drożdże                                      | drożdże                              |
| Grypa             | Grypa / jajo kurze, żelatyna                       | jajo kurze, żelatyna                 |
| MCV               | MCV  |                                      |
| MMR               | MMR / odra, świnka,                                | jajo kurze, żelatyna                 |

|                |                                       |                      |
|----------------|---------------------------------------|----------------------|
|                | różyczka                              |                      |
| MMR-V          | MMR-V / jajo kurze, żelatyna          | jajo kurze, żelatyna |
| Polio (IPV)    | IPV                                   |                      |
| PCV7           | PCV7 / drożdże                        | drożdże              |
| PS23           | Pneumovax                             |                      |
| Ospa wietrzna  | Ospa wietrzna / żelatyna              | żelatyna             |
| Żółta gorączka | Żółta gorączka / jajo kurze, żelatyna | jajo kurze, żelatyna |

**Przeprowadzenie próby identyfikacji uczulającego składnika szczepionki, przy zastosowaniu alergicznych testów skórnych i/lub obecności alergenowo swoistych IgE w surowicy badanego pacjenta konieczne jest w przypadku reakcji natychmiastowych.**

Wprawdzie możliwe jest uzyskanie wyników zarówno fałszywie dodatnich, jak i fałszywie ujemnych, jednak wykonanie powyższych badań uważa się za szczególnie przydatne w ocenie ryzyka rozwoju reakcji alergicznej w wyniku następnych szczepień, dla oceny ryzyka dalszej immunizacji (przy kolejnych szczepionkach możliwe reakcje o cięższym przebiegu) i ocenie ryzyka wystąpienia ewentualnych reakcji anafilaktycznych, zwłaszcza ryzyka wstrząsu anafilaktycznego.

**Każda ponowna ekspozycja na uczulający antygen szczepionkowy wiąże się na ogół z bardziej nasiloną, reakcją immunologiczną (11).**

Ma to szczególne znaczenie w odniesieniu do reakcji natychmiastowych IgE-zależnych, które częściej przebiegają gwałtownie i z objawami zagrażającymi życiu takimi jak: obturacja dróg oddechowych, spadek ciśnienia tętniczego i pełnoobjawowy wstrząs anafilaktyczny. Reakcje opóźnione są wprawdzie mało komfortowe dla pacjenta lecz przebiegają zwykle łagodnie, przy małym ryzyku poważnych powikłań, czy predyspozycji do wystąpienia reakcji natychmiastowej przy ponownej ekspozycji na antygen szczepionkowy.

Podsumowując więc, decyzja terapeutyczna u osoby, u której wystąpiła natychmiastowa lub opóźniona reakcja poszczepienna, w tym decyzja odnośnie kolejnych szczepionek, opiera się na starannej ocenie klinicznej osoby przeprowadzającej szczepienia ochronne oraz wynikach badań dodatkowych.

Opublikowano dotychczas kilka protokołów dotyczących postępowania przy podejrzeniu wystąpienia reakcji alergicznej po podaniu szczepionek ochronnych (5, 11, 46, 47), przy czym żaden nie został dotychczas przyjęty przez międzynarodowe gremia naukowe, w tym przez najbardziej opiniotwórczy Amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień

Ochronnych (ACIP), w postaci rekomendowanego algorytmu. Dlatego cenną publikacją wydaje się opracowanie Grupy Roboczej ds. Oceny Bezpieczeństwa Immunizacji Klinicznej (CISA) z 2008 roku (11), która podaje praktyczne schematy postępowania oraz wybrane przykłady sytuacji klinicznych.

Postępowanie przy podejrzeniu wystąpienia reakcji alergicznej po podaniu szczepionki ochronnej

W odniesieniu do pacjentów z objawami klinicznymi odpowiadającymi IgE-zależnym reakcjom alergicznym, wg ACIP wskazane jest wykonanie in vivo i in vitro testów alergicznych, szczególnie gdy w przyszłości będą podawane kolejne dawki danej szczepionki ochronnej (45).

Testy skórne i oznaczenie alergenowo swoistych IgE powinny być wykonane w przypadku diagnostyki reakcji alergicznej związanej z podaniem szczepionki MMR, przeciwko grypie, DTP, ospie wietrznej i pneumokokom, przy czym z uwzględnieniem możliwej nadwrażliwości na całą szczepionkę, jak i na jajo kurze i żelatynę. Z uwagi na brak badań o akceptowalnej sile wiarygodności dowodów klinicznych, w których czułość i specyficzność testów skórnych i testów in vitro na alergeny szczepionkowe zostałyby określone, w stosunku do większości szczepionek ochronnych testy diagnostyczne powinny być wykonywane z użyciem całego składu szczepionki. Inne składniki szczepionek dostępne i zalecane do badań testowych przedstawiono w tabeli 4. Należy podkreślić małą przydatność zarówno testów skórnych, jak i testów in vitro z użyciem tiomersalu (48).

W większości przypadków diagnostyka nadwrażliwości na alergeny szczepionkowe powinna być przeprowadzona przez doświadczonego alergologa przy współpracy z przeszkolonym personelem pomocniczym. Zaleca się następujące etapy postępowania diagnostycznego:

1. W przypadku przekonujących dowodów na wystąpienie wstrząsu anafilaktycznego po podaniu szczepionki ochronnej → skórne testy punktowe „prick”: rozcieńczenie 1:10 całego składu szczepionki lub jej elementów składowych, kontrola dodatnia i ujemna, odczyt testów po 15 min. → test dodatni: bąbel  $\geq 3$  mm niż bąbel kontroli ujemnej, bąbel otoczony rumieniem, żadne inne dodatkowe badanie nie jest zalecane; bąbel bez rumienia- test ujemny.
2. ujemny skórny test punktowy „prick” przy rozcieńczeniu 1:10 całego składu szczepionki lub jej elementów składowych → użycie do testu skórniego całego składu szczepionki lub jej elementów składowych, odczyt testu po 15 min. → test dodatni: żadne inne dodatkowe badanie nie jest zalecane
3. ujemny skórny test punktowy „prick” przy użyciu całego składu szczepionki lub jej elementów składowych → test śródskórny przy użyciu całej szczepionki w stężeniu 1:100
4. ujemny test śródskórny przy użyciu całego składu szczepionki lub jej elementów składowych w stężeniu 1:100 → test śródskórny przy użyciu całej szczepionki w stężeniu 1:10 (rozcieńczenie najbardziej przydatne w diagnostyce dzieci z grupy ryzyka reakcji alergicznej na alergeny szczepionkowe wg 49); przy ocenie testu należy ocenić ewentualny efekt drażniący (częściej przy szczepionce przeciw grypie, wg 11) oraz częste reakcje opóźnione, lecz bez związku z IgE-zależną reakcją alergiczną.

Przedstawiony powyżej algorytm, jak i inne punkty postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, z pewnością nie dają odpowiedzi na wszystkie pytania nurtujące lekarza pierwszego kontaktu, prowadzącego szczepienia ochronne i konsultującego alergologa.

Zasady te jednak, zebrane i opracowane przez zespół doświadczonych klinicystów, dowodzą powagi problemu reakcji alergicznych po prowadzonych coraz szerzej szczepieniach ochronnych i mogą stanowić cenną wskazówkę właściwego postępowania klinicznego. Równocześnie wskazują możliwość racjonalnego postępowania klinicznego

u dzieci z chorobami alergicznymi, by pomimo choroby współistniejącej i wysokiego ryzyka wystąpienia objawów ubocznych, przeprowadzić skuteczny cykl szczepień ochronnych.

**Warte przytoczenia są inne praktyczne wytyczne cytowanej uprzednio amerykańskiej Grupy Roboczej ds. Oceny Bezpieczeństwa Immunizacji Klinicznej (11) (CISA – 2008), które zaleca się. Są to:**

- użycie do testów skórnych tej samej szczepionki (i tego samego producenta), która była przyczyną obserwowanej reakcji alergicznej
- w przypadku szczepionek wieloskładnikowych → konieczne jest wykonanie badań dla każdej składowej szczepionki i dla każdej szczepionki podawanej jednocześnie podczas tej samej wizyty
- przy podejmowaniu decyzji odnośnie szczepień uzupełniających po wystąpieniu reakcji alergicznej na szczepionkę ochronną → każdorazowo indywidualnie rozważyć korzyści i ryzyko ponownego szczepienia w oparciu o proponowany algorytm postępowania (rycina 1):
  - a. wstrzymać podanie dawek uzupełniających szczepionki u osób z dodatnimi wynikami testów in vitro, z niskim ryzykiem rozwoju choroby zakaźnej i wysokim ryzykiem wystąpienia objawów ubocznych zagrażających życiu,
  - b. szczepić ponownie z zachowaniem ostrożności u osób, u których wykluczono IgE-zależne podłoże uprzedniej reakcji ubocznej,
  - c. szczepić ponownie z zastosowaniem szczepionki alternatywnej, nie zawierającej składowej o udowodnionym związku przyczynowym z uprzednią IgE-zależną reakcją alergiczną,
  - d. szczepić ponownie z zachowaniem specjalnych środków ostrożności (np. w warunkach szpitalnych) osoby, które nie ukończyły cyklu obowiązkowych szczepień ochronnych i należą do grupy wysokiego ryzyka zachorowania na chorobę zakaźną.

Przedstawiono bardzo praktyczny protokół postępowania w odniesieniu do osób, u których wystąpiła natychmiastowa IgE-zależna reakcja alergiczna.

Proponowany jest on jako „przewodnik rewakcytacji, którego najważniejsze punkty przedstawiono poniżej:

1. Ujemne testy skórne i brak przekonywujących dowodów wstrząsu anafilaktycznego → podać szczepionkę w 1 dawce i obserwować przez okres 1 godz.
2. Zamienne szczepionki, które nie zawierają w składzie podejrzanego alergenu (jeżeli dostępne) → zawsze powinny być zastosowane
3. Wątpliwe testy skórne i reakcja alergiczna po szczepionce wieloskładnikowej → następne szczepienie powinno być przeprowadzone pojedynczymi szczepionkami, w osobnych dniach
4. Ujemne testy skórne i przekonywujące dowody wstrząsu anafilaktycznego lub innej poważnej reakcji ubocznej → pacjent powinien otrzymać 10% dawki szczepionki → obserwacja 30-60 min. → podanie pozostałych 90% dawki → obserwacja przez 60 min.
5. Dodatnie testy skórne na szczepionkę i/lub 1 z jej składników oraz bezwzględna konieczność ponownego podania szczepionki → pacjent otrzymuje dawki wzrastające szczepionki (wg 39) w odstępach 15-30 minutowych, podawane przez przeszkolony personel medyczny i w warunkach szczególnej ostrożności (oddział szpitalny) → obserwować przez okres 1 godz. premedykacja przy użyciu leków anty-histaminowych doustnych, kortykosteroidów stosowana jest wprawdzie przez niektórych alergologów, jednak brak dowodów jej efektywności w leczeniu nadwrażliwości na szczepionki ochronne.
6. Każda osoba, u której stwierdzono dodatnie testy skórne na szczepionkę

## ochronną i/lub 1 z jej składników oraz, u której z powodzeniem przeprowadzono rewakcytację wg powyższego protokołu → nadal powinna być postrzegana jako nadwrażliwa na daną szczepionkę.

### Piśmiennictwo:

- World Health Organization. Maternal Health and Safe Motherhood Programme. MSM 96.7, 1996.
- The WHO Young Infant Study Group. Conclusions from WHO multicenter study of serious infections in young infants. *Ped Inf Dis J* 1999; 18 (10, suppl.): 32-34.
- Gołąb J, Stokłosa T, Grzesiowski P, Hryniewicz W, Nowis D. Immunologia szczepień ochronnych. W: Gołąb J, Jakóbsiak M, Lasek W, Stokłosa T (red). Immunologia. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2008: 337-342.
- Nakayama T, Onoda K. Vaccine adverse events reported in post-marketing study of the Kitasato Institute from 1994 to 2004. *Vaccine* 2007; 25(3): 570-576.
- Kroger AT, Atkinson WL, Marcuse EK, Pickering LK; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2006; 55(RR-15):1-48 (opublikowane korekty: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55(48): 1303, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56(11): 256, *Pediatrics* 2007; 119(5): 1008).
- Rottem M, Shoenfeld Y. Vaccination and allergy. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004; 12(3): 223-231.
- Zent O, Arras-Reiter C, Broeker M, Hennig R. Immediate allergic reactions after vaccinations--a post-marketing surveillance review. *Eur J Pediatr*. 2002; 161(1): 21-25.
- Hamlin J, Senthilnathan S, Bernstein HH. Update on universal childhood immunizations. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20(4): 483-489.
- Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 1 kwietnia 2009 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na 2009 r. Załącznik do Komunikatu (na podstawie Dz. U. Nr 234, poz. 1570).
- Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 25.09.2008 r. w sprawie zasad przeprowadzania szczepień ochronnych przeciwko chorobom zakaźnym. Dz.Urz.MZ.08.10.01.
- Wood RA, Berger M, Dreskin SC, Setse R, Engler RJ, Dekker CL, Halsey NA; Hypersensitivity Working Group of the Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) Network. An algorithm for treatment of patients with hypersensitivity reactions after vaccines. *Pediatrics* 2008; 122(3): 771-777.
- Balicer RD, Grotto I, Mimouni M, Mimouni D. Is childhood vaccination associated with asthma? A meta-analysis of observational studies. *Pediatrics* 2007; 120(5): 1269-1277.
- Carroll W, Burkimsher R. Is there any evidence for influenza vaccination in children with asthma? *Arch Dis Child* 2007; 92(7): 644-645.
- Cates CJ, Jefferson TO, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (2): CD000364.
- DeStefano F, Gu D, Kramarz P, Truman BI, Iademarco MF, Mullooly JP, Jackson LA, Davis RL, Black SB, Shinefield HR, Marcy SM, Ward JI, Chen RT; Vaccine Safety Datalink Research Group. Childhood vaccinations and risk of asthma. *Pediatr Infect Dis J*. 2002; 21(6): 498-504.
- Hviid A, Melbye M. Measles-mumps-rubella vaccination and asthma-like disease in early childhood. *Am J Epidemiol*. 2008; 168(11): 1277-1283.
- Maher JE, Mullooly JP, Drew L, DeStefano F. Infant vaccinations and childhood asthma among full-term infants. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13(1): 1-9.
- Martignon G, Oryszczyn MP, Annesi-Maesano I. Does childhood immunization against infectious diseases protect from the development of atopic disease? *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16(3): 193-200.
- McDonald KL, Huq SI, Lix LM, Becker AB, Kozyrskyj AL. Delay in diphtheria, pertussis, tetanus vaccination is associated with a reduced risk of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(3): 626-631.
- McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Hubbard R. Vaccination and allergic disease: a birth cohort study. *Am J Public Health* 2004; 94(6): 985-989.
- Nakajima K, Dharmage SC, Carlin JB, Wharton CL, Jenkins MA, Giles GG, Abramson MJ, Haydn Walters E, Hopper JL. Is childhood immunisation associated with atopic disease from age 7 to 32 years? *Thorax* 2007; 62(3): 270-275.
- Rosenlund H, Bergström A, Alm JS, Swartz J, Scheynius A, van Hage M, Johansen K, Brunekreef B, von Mutius E, Ege MJ, Riedler J, Braun-Fahrlander C, Waser M, Pershagen G; PARSIFAL Study Group. Allergic disease and atopic sensitization in children in relation to measles vaccination and measles infection. *Pediatrics* 2009; 123(3): 771-778.
- Rottem M. Asthma prevalence and exacerbations in children: is there an association with childhood vaccination? *Expert Rev Clin Immunol* 2008; 4: 687-694.
- Zingg W. Does vaccination cause disease? *Ther Umsch* 2005; 62(10): 665-674.
- Bohlik K, Davis RL, Marcy SM, Braun MM, DeStefano F, Black SB, Mullooly JP, Thompson RS; Vaccine Safety Datalink Team. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 2003; 112(4): 815-820.
- Department of Health. Vaccine safety and the management of adverse events following immunization. W: Salisbury D, Ramsay M, Noakes K (Red.) *Immunization against infectious disease: The Green Book*. London(UK), The Stationary Office; 2006: 53-64.
- Zhou W, Pool V, Iskander JK, English-Bullard R, Ball R, Wise RP, Haber P, Pless RP, Mootrey G, Ellenberg SS, Braun MM, Chen RT. Surveillance for safety after immunization: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)--United States, 1991-2001. *MMWR Surveill Summ*. 2003 Jan 24;52(1):1-24. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003 Feb 14;52(06):113.
- Sakaguchi M, Nakayama T, Fujita H, Toda M, Inouye S. Minimum estimated incidence in Japan of anaphylaxis to live virus vaccines including gelatin. *Vaccine* 2000; 19(4-5): 431-436.
- Salisbury DM, Campbell H, Edwards B. Measles rubella immunization campaign in England "one year on". London (UK): Department of Health; 1995.
- Patja A, Mäkinen-Kiljunen S, Davidkin I, Paunio M, Peltola H. Allergic reactions to measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2001; 107(2): E27.
- Pool V, Braun MM, Kelso JM, Mootrey G, Chen RT, Yunginger JW, Jacobson RM, Gargiullo PM; VAERS Team. US Vaccine Adverse Event Reporting System. Prevalence of anti-gelatin IgE antibodies in people with anaphylaxis after measles-mumps rubella vaccine in the United States. *Pediatrics* 2002; 110(6): e71.
- D'Souza RM, Campbell-Lloyd S, Isaacs D, Gold M, Burgess M, Turnbull F, O'Brien E. Adverse events following immunisation associated with the 1998 Australian Measles Control Campaign. *Commun Dis Intell*. 2000; 24(2): 27-33.
- Erlewyn-Lajeunesse M, Manek R, Lingam R, Finn A, Emond A. Anaphylaxis following single component measles and rubella immunisation. *Arch Dis Child* 2008; 93(11): 974-975.
- Dobson S, Scheifele D, Bell A. Assessment of a universal, school-based hepatitis B vaccination program. *JAMA*. 1995; 274(15): 1209-1213.
- Brotherton JM, Gold MS, Kemp AS, McIntyre PB, Burgess MA, Campbell-Lloyd S; New South Wales Health HPV Adverse Events Panel. Anaphylaxis following quadrivalent human papillomavirus vaccination. *CMAJ*. 2008; 179(6): 525-533.
- Fasano MB, Wood RA, Cooke SK, Sampson HA. Egg hypersensitivity and adverse reactions to measles, mumps, and rubella vaccine. *J Pediatr* 1992; 120(6): 878-881.
- Cerecedo Carballo I, Dieguez Pastor MC, Bartolomé Zavala B, Sánchez Cano M, de la Hoz Caballer B. Safety of measles-mumps-rubella vaccine (MMR) in patients allergic to eggs. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2007; 35(3):105-109.
- Kumagai T, Kamada M, Igarashi C, Yuri K, Furukawa H, Nagata N, Saito A, Okui T, Yano S. Gelatin-specific cellular immune responses persist for more than 3 years after priming with gelatin containing DTaP vaccine. *Clin Exp Allergy* 2002; 32(10): 1510-1514.
- James JM, Zeiger RS, Lester MR, Fasano MB, Gern JE, Mansfield LE, Schwartz HJ, Sampson HA, Windom HH, Machtinger SB, Lensing S. Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy. *J Pediatr* 1998; 133(5): 624-628.
- Kelso JM. The gelatin story. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 103(2 Pt 1): 200-202.
- Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, La Rosa G, Merendino RA, Tomasello F. Allergy to gelatin. *Allergy* 2000; 55(4): 414-415.
- Sakaguchi M, Inouye S. IgE sensitization to gelatin: the probable role of gelatin-containing diphtheria-tetanus-acellular pertussis (DTaP) vaccines. *Vaccine* 2000; 18(19): 2055-2058.
- Sakaguchi M, Miyazawa H, Inouye S. Sensitization to gelatin in children with systemic non-immediate-type reactions to varicella vaccines. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84(3): 341-344.
- Sakaguchi M, Yoshida T, Asahi T, Aoki T, Miyatani Y, Inouye S. Development of IgE antibody to gelatin in children with systemic immediate-type reactions to vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99(5): 720-721.
- Rüggeberg JU, Gold MS, Bayas JM, Blum MD, Bonhoeffer J, Friedlander S, de Souza Brito G, Heininger U, Imoukhuede B, Khamesipour A, Erlewyn-Lajeunesse M, Martin S, Mäkelä M, Nell P, Pool V, Simpson N; Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group. Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2007; 25(31): 5675-5684.
- American Academy of Pediatrics. Active Immunization. W: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA (red.). *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases* (27th ed.). Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics 2006: 446-448.
- Georgitis JW, Fasano MB. Allergenic components of vaccines and avoidance of vaccination-related adverse events. *Curr Allergy Rep* 2001; 1(1): 11-17.
- Patrizi A, Rizzoli L, Vincenzi C, Trevisi P, Tosti A. Sensitization to thimerosal in atopic children. *Contact Dermatitis* 1999; 40(2): 94-97.
- Sugai K, Shiga A, Okada K. Dermal testing of vaccines for children at high risk of allergies. *Vaccine* 2007; 25 (17): 3454-3463.

Zamknij

Drukuj