

Intradermální testy s vakcínou proti covid-19 Comirnaty: naše zkušenosti

Intradermal tests with anti covid-19 Comirnaty vaccine: our experiences

MARTA SOBOTKOVÁ, TOMÁŠ MILOTA, JAN LAŠTOVIČKA, JITKA SMETANOVÁ, MICHAL RATAJ, ANNA ŠEDIVÁ

Ústav imunologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

SOUHRN

Kožní testy jsou důležitou součástí alergologického vyšetření při podezření na alergii na vakcínu a její složky. U intradermálních testů s vakcínou Comirnaty byl popsán rozvoj oddálené kožní reakce, která by mohla být projevem úrovně buněčné antivirové imunity. Náš výzkum potvrdil rozvoj této reakce nejen u již dříve očkovaných jedinců, ale i u dobrovolníka, který dosud neprodělal infekci covid-19, ani nebyl očkován. Proto nepovažujeme intradermální testy s vakcínou Comirnaty za vhodné k vyšetření buněčné imunity ani pozdní přecitlivělosti na vakcínu.

Klíčová slova: covid-19, buněčná imunita, intradermální test, očkování

SUMMARY

Intradermal tests are important part of allergy testing in individuals with suspected hypersensitivity to vaccines or its compounds. According to previous findings, intradermal tests with Comirnaty vaccine causes delayed skin reaction considered to be a proof of existing cellular antiviral immunity. Our research confirmed delayed skin reactions after intradermal tests with Comirnaty not only in previously vaccinated individuals but also in not vaccinated volunteer. Therefore, we do not recommend using this test either for cellular immunity evaluation or for delayed type of hypersensitivity assessment.

Key words: covid-19, cellular immunity, intradermal test, vaccination

Úvod

Již záhy po zahájení očkování proti covid-19 byly hlášeny případy alergických reakcí po vakcinaci včetně anafylaxe (1). Anafylaktické reakce jsou nicméně vzácné a jejich výskyt je odhadován na 1–5 případů na 1 milion podaných dávek (2, 3). Alergické reakce na vakcíny jsou většinou způsobeny adjuvancií, konzervanty a antibiotiky. V RNA vakcínách Comirnaty (Pfizer-BioNTech) a Spikevax (Moderna) je za nejpravděpodobnější alergen považován polyethylenglykol, ve vektorových vakcínách covid-19 Janssen (Janssen-Cilag) a Vaxzevria (Astra Zeneca) potom polysorbát 80, přičemž mezi oběma potenciálními alergeny nelze vyloučit zkříženou reaktivitu (2).

V uplynulých měsících byla publikována řada doporučení, jak přistupovat k pacientům s alergickými reakcemi po vakcinaci proti covid-19 (2, 3, 4). Nedílnou součástí alergologického vyšetření jsou u lékových alergií i kožní testy (5). Pro většinu vakcín lze pro provedení skin prick testů (SPT) použít neředěné vakcíny a pro intradermální testy (IDT) je vhodné je naředit. Za neiritační je považována koncentrace 1:100 (6). Vakcínu Comirnaty lze pro IDT použít i neředěnou (7). Po intradermálních kožních testech s touto vakcínou byly u dříve očkovaných jedinců popsány oddálené kožní reakce, které mohou komplikovat odečet a nelze je považovat za projev alergie (5).

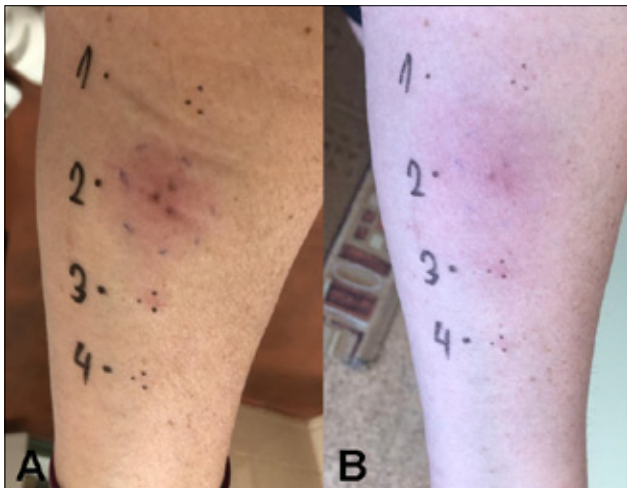
Kožní reakci popsala skupina italských autorů, kteří vyšetřovali pacienty s alergickou reakcí po první dávce vakcíny společnosti Pfizer-BioNTech. U všech šesti testovaných subjektů zaznamenali asi 2 dny trvající erytém a edém v místě provedení IDT s vakcínou, který se začal rozvíjet asi za 12 hodin. Protože tito pacienti následně dobře tolerovali druhou dávku vakcíny, provedli autoři

sérii testů na zdravých dobrovolnících. Testováno bylo 6 dobrovolníků plně očkovaných vakcínou Comirnaty, 6 dobrovolníků po první dávce vakcíny a 6 neočkovaných dobrovolníků za použití ředění vakcíny 1:100 a 1:1 000. Zatímco osoby neočkované na IDT nereagovaly, u všech osob, které dostaly alespoň jednu dávku vakcíny, se asi po 12 hodinách na předloktí rozvinula reakce, o které se autoři domnívali, že by se mohlo jednat o žádoucí projev existující buněčné imunity vyvolané vakcinací (8).

Ověření obranyschopnosti proti infekci covid-19 je v současnosti založené převážně na stanovení specifických protilátek proti virovým antigenům. U pacientů s deficitem humorální imunity může být nicméně specifická protilátková odpověď porušena. Jednoduchý test buněčné imunity, založený na průkazu hypersenzitivní reakce IV. typu, by mohl v těchto případech významně pomoci. Na základě zkušeností italských autorů jsme se proto pokusili ověřit, zda by vakcínu Comirnaty bylo možné použít k vyšetření úrovně buněčné imunity navozené vakcínou (či infekcí covid-19), obdobně jako se provádí tuberkulinový test při vyšetření buněčné imunitní reakce na mykobakterie.

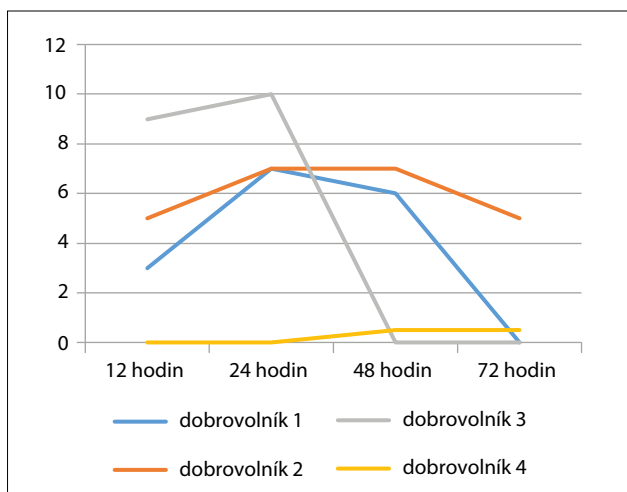
Stanovení vhodné koncentrace vakcíny a času odečtu

Prvním krokem bylo ověření kožní reakce u očkovaných osob a stanovení vhodné koncentrace vakcíny a času odečtu. Za tímto účelem jsme provedli IDT u 6 plně očkovaných dobrovolníků (zdravotníků), kteří byli minimálně 2 týdny po podání druhé dávky vakcíny Comirnaty a po vakcinaci neměli žádné známky alergické reakce. Na volární stranu předloktí jim byl



Obr. 1: Indurace a erytém po intradermálním testu s vakcínou Comirnaty A – po 24 hodinách, B – po 48 hodinách u očkovaného dobrovolníka s nejvýraznější kožní reakcí. Pozice 1 – negativní kontrola (fyziologický roztok), 2 – ředění vakcíny 1:10, 3 – ředění vakcíny 1:100, 4 – ředění vakcíny 1:1000

intradermálně podán fyziologický roztok (jako negativní kontrola) a vakcína v ředění 1:10, 1:100 a 1:1 000. Časovou reakci po 15–20 minutách jsme nezaznamenali u žádného z testovaných dobrovolníků. Pro odečet pozdní reakce byly testované osoby vybaveny formulářem, do kterého měli zaznamenávat průměr erytému a indurace v milimetrech po 12, 24, 48 a 72 hodinách. Pět dobrovolníků odevzdalo plně vyplněný formulář. Šestý dobrovolník hodnotil reakci vizuálně s obdobnými výsledky jako ostatní, nicméně do dalšího hodnocení jeho výsledek není zahrnut. Kožní reakce byla nejvýraznější v místě aplikace ředění vakcíny 1:10, kde reagovali všichni dobrovolníci, přičemž nejnápadnější byla reakce u dobrovolníka č. 5 (viz obr. 1). Kinetika reakce při ředění 1:10 je zobrazena na grafu 1 a 2. V ředění 1:100 se lehká reakce objevila také u všech dobrovolníků s maximem při odečtu po 24–48 hodinách, pouze v jednom případě byla reakce největší po 12 hodinách. V ředění 1:1 000 pozorovali mírnou reakci jen 2 dobrovolníci s maximem po 48 hodinách. Na základě těchto nálezů jsme se pro další testy rozhodli používat ředění vakcíny 1:10 a 1:100 a čas odečtu byl



Graf 1: Velikost indurace (v mm) u dobrovolníků č. 1–4

Tab. 1: Výsledky vyšetření produkce interferonu-gamma po stimulaci spike S1 proteinem

Dobrovolník	č. 3	č. 4	č. 5
Produkce interferonu γ po stimulaci spike S1 proteinem (mIU/ml)	1 041	462	498
Pozitivita nad 200 mIU/ml (SARS-CoV-2 IGRA, EUROIMMUN)			

stanoven v rozmezí 24–48 hodin od jejich provedení. U tří dobrovolníků jsme provedli laboratorní potvrzení buněčné imunity na spike S1 protein metodou IGRA (interferon-gamma release assay, SARS-CoV-2 IGRA, EUROIMMUN) s pozitivním výsledkem u všech tří testovaných subjektů (viz tab. 1).

Charakteristika souboru a metodika plánované studie

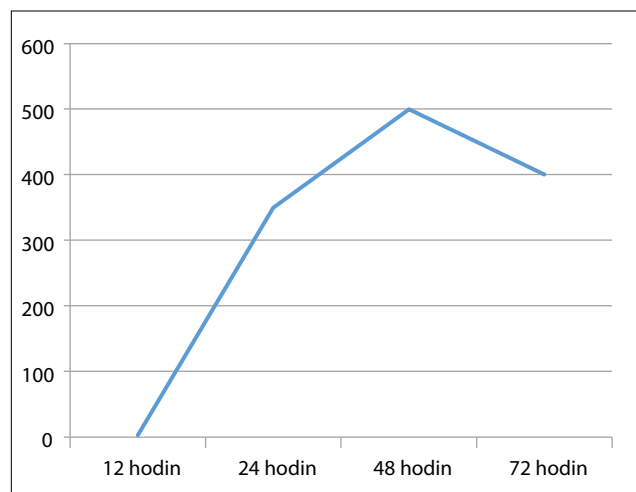
V souladu s těmito pozorováními byla naplánována klinická studie, ve které měl být proveden IDT s vakcínou Comirnaty:

- 1) dobrovolníkům bez poruchy imunity, kteří nebyli očkovaní a neprodělali covid-19, tj. negativní kontroly,
- 2) dobrovolníkům bez poruchy imunity s očkovaním dokončeným v posledních 6 měsících,
- 3) dobrovolníkům neočkovaným, kteří covid-19 prodělali v posledních 6 měsících,
- 4) pacientům s poruchou protilátkové imunity po očkování vakcínou Comirnaty v posledních 6 měsících.

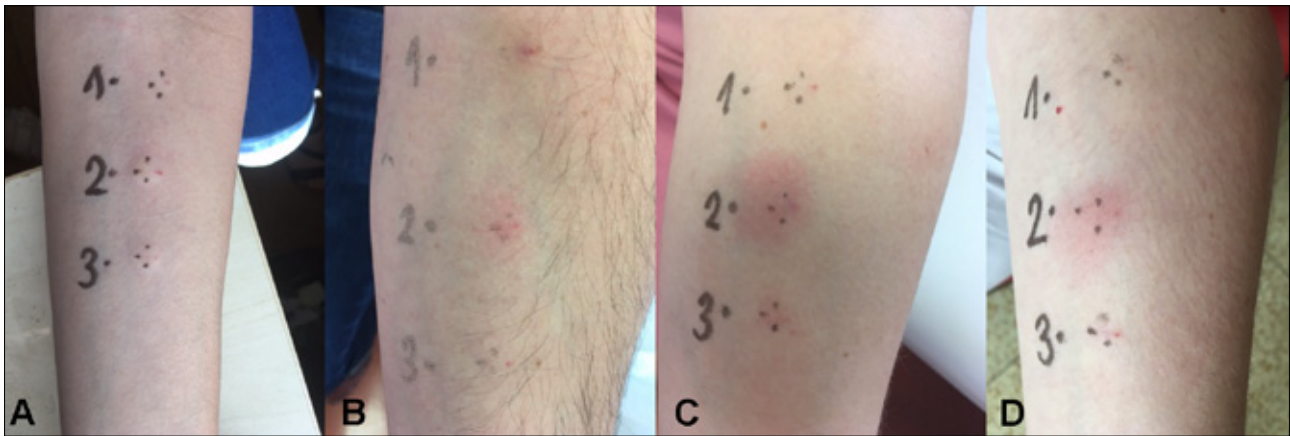
Současně bylo plánováno vyšetřit protilátkovou odpověď pomocí metody ELISA a buněčnou odpověď za použití IGRA testu či testu blastické transformace pomocí průtokové cytometrie. Před zahájením testů kromě podpisu informovaného souhlasu účastníci studie vyplnili i krátký dotazník, který měl odhalit případnou preexistující alergii na vakcínu a její složky. Tato studie byla schválena etickou komisí Fakultní nemocnice Motol (EK-661/21).

Testování negativních kontrol

Testování jsme zahájili u dobrovolníků, kteří dosud neprodělali covid-19 a nebyli očkovaní a měli sloužit



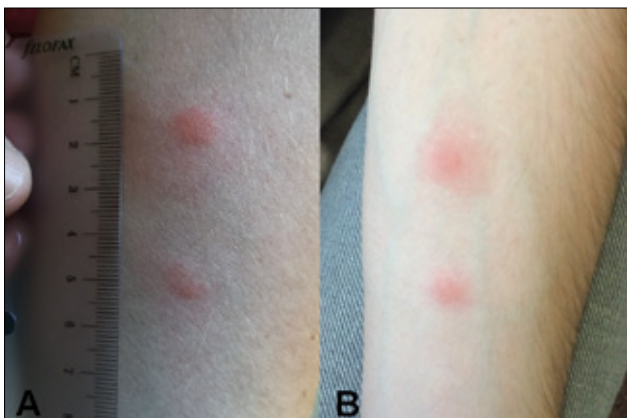
Graf 2: Velikost indurace (v mm) u dobrovolníka č. 5



Obr. 2: A – Indurace a erytém za 1 hodinu od provedení intradermálního testu u dobrovolníka ze skupiny negativních kontrol, B, C – příklady kožních reakcí charakteru erytému u dobrovolníků ze skupiny negativních kontrol, D – erytém s indurací u dobrovolníka ze skupiny negativních kontrol. Pozice 1 – negativní kontrola (fyziologický roztok), 2 – ředění vakcíny 1:10, 3 – ředění vakcíny 1:100

jako negativní kontrola. V souladu s pozorováními italských autorů jsme u nich kožní reakci na IDT nepředpokládali. Celkem byl IDT proveden u 9 dobrovolníků, u kterých jsme vyloučili pozitivitu protilátek proti antigenům covid-19 (Microblot Array covid-19, TestLine). U této skupiny dobrovolníků jsme provedli IDT s fyziologickým roztokem a ředěním vakcíny 1:10 a 1:100. Po 15–20 minutách jsme nezaznamenali pozitivitu kožního testu u žádného z dobrovolníků. Nicméně asi za hodinu u jedné testované osoby došlo k rozvoji zarudnutí, edému a pruritu na obou pozicích s vakcínou (viz obr. 2). Tato reakce spontánně odezněla asi po 2 hodinách. U tohoto dobrovolníka jsme doplnili podrobnější anamnézu, zaměřenou na možnou přecitlivělost na vakcínu a její složky a prick testy s neředěnou vakcínou a polyethylenglykolem, ale obojí s negativním výsledkem.

Odečet pozdní kožní reakce jsme prováděli přibližně po 30 hodinách od provedení IDT. Erytém se rozvinul u 2 dobrovolníků v místě aplikace ředění vakcíny 1:100 (22 %) a u 8 dobrovolníků v místě aplikace ředění vakcíny 1:10 (89 %). Rozvoj indurace jsme pozorovali u jednoho dobrovolníka v místě koncentrace vakcíny 1:10 (11 %). Oproti původním předpokladům a výsledkům italských autorů jsme tedy prokázali rozvoj indurace i ve skupině negativních kontrol.



Obr. 3: Indurace a erytém u dobrovolníků ze skupiny negativních kontrol za 7–9 dní od provedení testu. Reakce se rozvinula v obou pozicích odpovídajících ředění vakcíny 1:10 a 1:100

Kožní reakce se následně po několika dnech u všech dobrovolníků spontánně regredovala. Překvapivě u 3 dobrovolníků (33 %) ze skupiny negativních kontrol došlo asi po týdnu (za 7–9 dní od provedení testů) k opětovnému vzniku erytému a indurace v místě aplikace obou koncentrací vakcíny (viz obr. 3). Tato reakce u 2 dobrovolníků spontánně vymizela do několika dnů, u třetího dobrovolníka jsme hojení urychlili aplikací topického steroidu. V jednom případě předcházela rozvoji kožní reakce vakcinace proti covid-19, ale u zbývajících 2 dobrovolníků proběhlo očkování až po rekurenci kožní reakce.

Vzhledem k průkazu pozitivní oddálené reakce ve skupině negativních kontrol jsme od testování dalších skupin dobrovolníků a pacientů upustili.

Očkování dobrovolníků ze skupiny negativních kontrol proti covid-19

V rozpětí 1–17 dní od provedení testu bylo proti covid-19 očkováno 6 dobrovolníků (67 %). Alergická reakce se nevyskytla u žádného z nich. Zcela bez nežádoucí reakce na podanou vakcínu byl jen jeden dobrovolník (1 z 6, 17 %). Mírnou reakci charakteru bolesti v místě vpichu, bolesti hlavy a únavy zaznamenali 2 dobrovolníci (2 z 6, 33 %). Významnější nežádoucí účinky se vyskytly u 3 dobrovolníků (3 z 6, 50 %). Jednalo se o febrilie, bolesti hlavy, svalů a kloubů a vomitus.

Problematické bylo zejména očkování dobrovolníka s časnou reakcí na IDT, kde jsme mohli předpokládat možnost alergie na vakcínu Comirnaty. Z důvodu rizika trombotických komplikací dobrovolník odmítl vakcinaci vektorovou vakcínou a preferoval, i s vědomím rizika alergické reakce, podání vakcíny Comirnaty. Vakcínu jsme podali dle upraveného, dříve publikovaného protokolu frakcionovaně (4) a při zajištění žilního přístupu. V intervalu 15 minut jsme intramuskulárně podali 0,03 ml, 0,06 ml, 0,09 ml a 0,12 ml vakcíny a po poslední dávce proběhla 60minutová observace. V průběhu aplikace vakcíny ani v průběhu observace na našem pracovišti či v domácím prostředí nedošlo k rozvoji alergické reakce. Proto jsme již druhou dávku podali naráz, pouze s následnou observací 60 minut. Také druhá aplikace proběhla bez alergické reakce a pacient zaznamenal pouze mírnou únavu a axilární lymfadenopatii.

Diskuse

Na základě našich zkušeností dochází po IDT s vakcínou Comirnaty k oddálené kožní reakci s maximem po 24 až 48 hodinách, která je pravděpodobně nespecifická. Hypotéza, že by se jednalo o projev buněčné imunity na virové antigeny, je spíše málo pravděpodobná vzhledem k reakci pozorované i u negativní kontroly. Odlišnost našich výsledků od dříve publikovaných závěrů lze vysvětlit použitím koncentrovanější vakcíny. Tento test proto nepovažujeme za vhodný ani k vyšetření oddálené přecitlivělosti na vakcínu, ani k vyšetření buněčné imunity na covid-19. Patogeneze oddálené kožní reakce po IDT s vakcínou Comirnaty zůstává nejasná. Pravděpodobně se bude jednat o reakci na některou ze složek vakcíny, která nicméně není ani projevem buněčné imunity, ani alergie. Podrobnější objasnění by si zasloužila také rekurence kožní reakce u části dobrovolníků ze skupiny negativních kontrol.

Pro detekci časné alergie na vakcínu Comirnaty nicméně považujeme intradermální testy za vhodné. Na základě našich zkušeností není ředění vakcíny 1:10 iritační, nicméně dle publikace portugalských autorů je pro intradermální testy možné použít i vakcínu neředěnou (7).

Na druhou stranu je třeba při časném odečtu IDT s vakcínou Comirnaty počítat s možností nespecifické časné reakce, jak prokázal náš pokus na zdravém dobrovolníkově, který sice na kožní test reagoval, ale následně bez komplikací absolvoval očkování oběma dávkami vakcíny.

Závěr

Pandemie infekce covid-19 přinesla zásadní změny nejen v oblasti zdravotnictví. Naději přineslo zahájení vakcinace. Doporučení pro očkování alergiků, osob se suspektní alergií na vakcíny proti covid-19 nebo po reakci na očkování se však stále vyvíjí. Nedílnou součástí vyšetření pacientů se suspektní alergií na vakcíny proti covid-19 nebo jejich složky jsou intradermální testy. I zde však stále panuje řada nejasností, které se týkají zejména vhodných neiritačních koncentrací a nespecifických kožních reakcí. V naší práci jsme se zaměřili na možnost použití intradermálního testu s vakcínou Comirnaty k testování buněčné imunity na tuto vakcínu, případně k ověření buněčné imunitní odpovědi po prodělané infekci covid-19. Vzhledem k tomu, že se oddálená kožní reakce charakteru erytému a indurace rozvinula i ve skupině dobrovolníků, kteří dosud nebyli exponováni infekcí covid-19, ani nedostali vakcinaci, tak ve výše zmíněné indikaci nepovažujeme provádění IDT s vakcínou Comirnaty za vhodné. K objasnění patogeneze této oddálené kožní reakce bude třeba další výzkum.

Prohlášení o střetu zájmů

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou ani jinou firmou.

LITERATURA

1. CDC covid-19 Response Team; Food and Drug Administration. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Pfizer-BioNTech covid-19 vaccine – United States; 2020, December: 14-23.
2. Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, et al. WAO Anaphylaxis Committee. covid-19 vaccine-associated anaphylaxis: A statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee. *World Allergy Organ J* 2021; 14(2):100517.
3. Sokolowska M, Eiwegger T, Ollert M, et al. EAACI statement on the diagnosis, management and prevention of severe allergic reactions to covid-19 vaccines. *Allergy* 2021; 76(6):1629-1639.
4. Vander Leek TK, Chan ES, Connors L, et al. Covid-19 vaccine testing & administration guidance for allergists/immunologists from the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology (CSACI). *Allergy Asthma Clin Immunol* 2021; 17(1):29.
5. Kelso JM. Covid-19: Allergic reactions to SARS-CoV-2 vaccines. UpToDate [online], last update: Oct-07-2021, čerpáno 15. 10. 2021.
6. Wood RA, Setse R, Halsey N. Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) Network Hypersensitivity Working Group. Irritant skin test reactions to common vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(2):478-81.
7. Marcelino J, Farinha S, Silva R, et al. Nonirritant concentrations for skin testing with SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9(6):2476-2477.
8. Bianchi L, Biondi F, Hansel K, et al. Skin tests in urticaria/angioedema and flushing to Pfizer-BioNTech SARS-CoV-2 vaccine: Limits of intradermal testing. *Allergy* 2021; 76(8):2605-2607.

MUDr. Marta Sobotková
Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
e-mail: marta.sobotkova@fnmotol.cz

Obdrženo: 18. 11. 2021
Revidováno: 1. 12. 2021
Přijato k tisku: 11. 12. 2021