

(ICON)

**Consenso Informato Internazionale:  
REAZIONI ALLERGICHE AI  
VACCINI**

AUTORI:

[Stephen C. Dreskin](#) , [Neal A. Halsey](#) , [John M. Kelso](#), [Robert A. Wood](#) , [Donna S. Hummell](#), [Kathryn M. Edwards](#), [Jean-Christoph Caubet](#), [Renata JM Engler](#), [Michael S. Gold](#), [Claude Ponvert](#) , [Pascal Demoly](#), [Mario Sanchez-Borges](#) , [Antonella Muraro](#) , [James T. Li](#), [Menachem Rottem](#) & [Lanny J. Rosenwasser](#)

 **BMC** Part of Springer Nature

*World Allergy Organization Journal* volume 9, Article number: 32 (2016)

Cite this article

<https://doi.org/10.1186/s40413-016-0120-5>

© Dreskin et al. 2016

Ricevuto: 15 aprile 2016  
Accettato: 10 agosto 2016  
Pubblicato: 16 settembre 2016

## Abstract

### Contesto

L'immunizzazione di routine, uno dei più efficaci interventi di sanità pubblica, ha efficacemente ridotto la morte e la morbilità causate da una varietà di malattie infettive. Tuttavia, le reazioni allergiche ai vaccini si verificano molto raramente e possono minacciare la vita stessa. Dato l'elevato numero di vaccini somministrati in tutto il mondo, è necessario un consenso internazionale per la valutazione e la gestione delle reazioni allergiche ai vaccini.

### Metodi

A seguito di una revisione della letteratura e con la partecipazione attiva di rappresentanti del World Allergy Organization, WAO (Organizzazione Mondiale per le Allergie), del European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI, Accademia Europea di Allergia e Immunologia Clinica), dell' American Academy of Allergy (AAAI, Accademia Americana di Allergia, Asma e Immunologia), e del American College of Allergy, Asthma, and Immunology (ACAAI, College Americano di Allergia, Asma e Immunologia), la commissione finale è stata costituita con lo scopo di avere membri che rappresentavano una vasta gamma di paesi, che aveva precedentemente lavorato sulla sicurezza dei vaccini e incluso sia allergologi / immunologi sia vaccinologi.

### Risultati

E' stato raggiunto un consenso su una varietà di argomenti, tra cui: definizione di reazioni allergiche immediate, compresa l'anafilassi, approcci per distinguere associazione da causalità, approcci a pazienti con un'anamnesi di reazione allergica a un precedente vaccino e approcci a pazienti con un'anamnesi di reazione allergica ai componenti dei vaccini.

### Conclusioni

Questo documento fornisce linee guida complete e accettate a livello internazionale e accesso ai documenti online per aiutare i professionisti di tutto il mondo a identificare le reazioni allergiche dopo l'immunizzazione. Fornisce inoltre un quadro per la valutazione e l'ulteriore gestione dei pazienti che presentano una reazione allergica a un vaccino o un'anamnesi di allergia a un componente dei vaccini.

## Introduzione

L'immunizzazione di routine, uno dei più efficaci interventi di sanità pubblica, ha efficacemente ridotto la morte e la morbilità causate da una varietà di malattie infettive [ 1 , 2 ]. Molto raramente, si verificano reazioni allergiche ai vaccini e possono minacciare la vita stessa [ 3 - 6 ]. Le stime delle reazioni allergiche ai vaccini, compreso le reazioni di ipersensibilità immediata, vanno da 1 a 50.000 a 1 su 1.000.000 di dosi [ 7 - 9 ]. La più preoccupante di queste, l'anafilassi, è stato stimato che avvenga ad un tasso che va da uno su 100.000 a uno su 1.000.000 di dosi per i vaccini più comunemente somministrati [ 8 , 10 , 11 ] (B)<sup>1</sup>. Il tasso reale di reazioni allergiche è sconosciuto perché la maggior parte delle reazioni non sono riportate.

Le reazioni allergiche devono essere distinte dalle manifestazioni cliniche che si verificano in coincidenza con la vaccinazione (ad esempio diventando ansiosi), le risposte vasovagali, le reazioni locali al sito di iniezione (immediate o ritardate) e la sindrome oculorespiratoria (ORS). Le reazioni allergiche sono generalmente immediate e IgE-mediate. I sintomi variano da segni e sintomi cutanei relativamente minori (eritema e prurito) agli effetti multisistemici (anafilassi) che possono includere i sistemi cutaneo, respiratorio, gastrointestinale e / o cardiovascolare. Le reazioni allergiche possono essere dovute ad allergia agli antigeni del vaccino (parti di organismi o tossoidi), ai terreni residui utilizzati per coltivare organismi, a stabilizzanti, conservanti o altri eccipienti [ 6 ] (B). Data la crescente prevalenza di malattie allergiche in tutto il mondo [ 12 - 15 ], non sorprende che vi siano crescenti preoccupazioni riguardo a possibili reazioni allergiche a seguito di vaccini e preoccupazioni relative ai componenti del vaccino.

I pazienti possono presentare disturbi clinici che si verificano immediatamente dopo la somministrazione di un vaccino che può o meno essere compatibile con una reazione allergica, ma che tuttavia hanno un impatto significativo sulla percezione dei vaccini da parte del paziente e sulla loro volontà di sottoporsi a ulteriori vaccinazioni. Inoltre, i pazienti possono presentare disturbi che hanno un esordio ritardato rispetto al momento della vaccinazione che solleva preoccupazioni circa reazioni allergiche ritardate o altre reazioni immunologiche ai componenti del vaccino.

Una serie di documenti molto utili in letteratura ha affrontato molte di queste preoccupazioni [ 3-6 ], ma nessuno ha affrontato tutte queste questioni o ha presentato un consenso internazionale. Per questo motivo, l'Organizzazione Mondiale per le Allergie (WAO) ha proceduto ad uno sforzo per pubblicare questo Consenso Internazionale (ICON) sulle reazioni allergiche ai vaccini. Lo scopo di questo documento è identificare i temi che si verificano comunemente in un'ampia varietà di contesti e fornire un riferimento completo per un approccio sistematico ai problemi legati alle reazioni allergiche ai vaccini.

Dopo l'introduzione di cui sopra (parte I), questo documento è organizzato per descrivere in primo luogo la nostra metodologia, il procedimento e per fornire definizioni (parte II). Nelle sezioni successive, esaminiamo le reazioni allergiche a specifici vaccini (Parte III) e quindi le reazioni allergiche ai componenti dei vaccini (Parte IV). Infine, affrontiamo l'approccio raccomandato verso il paziente con una anamnesi di reazione allergica ai vaccini (parte V) e verso il paziente con una anamnesi di reazione allergica a una sostanza esogena (ad esempio cibo, farmaci o lattice) che potrebbe essere trovato in un vaccino o nel suo imballaggio (parte VI). In chiusura, affrontiamo i bisogni insoddisfatti e offriamo suggerimenti per la ricerca futura (parte VII). Dal momento che alcuni vaccini specifici sono affrontati da diversi punti di vista, una certa ridondanza è inevitabile.

---

<sup>1</sup> Tutti i riferimenti pertinenti sono stratificati come aventi un livello di evidenza AD (cfr. Riquadro 3 in [176]).

## Metodologia

### I partecipanti

Sotto gli auspici della WAO, è stato formato un comitato di lavoro, composto dai Dottori Rosenwasser, Dreskin e Halsey. A seguito di una revisione della letteratura e con la partecipazione attiva di rappresentanti dell'Accademia Europea di Allergia e Immunologia Clinica (EAACI), dell'Accademia Americana di Allergia, Asma e Immunologia (AAAAI), del College Americano di Allergia, Asma, e Immunologia (ACAAI), la commissione finale è stata costituita con lo scopo di avere membri che rappresentavano una vasta gamma di paesi, che aveva precedentemente lavorato sulla sicurezza dei vaccini e incluso sia allergologi / immunologi che vaccinologi.

### Procedimento

Dopo il contatto per e-mail, è stata convocata una teleconferenza durante la quale i partecipanti hanno concordato di scrivere o aiutare a scrivere parti specifiche di questo ICON, basandosi in gran parte su ICON precedentemente pubblicati, su un parametro di pratica sulle reazioni avverse ai vaccini e altre recensioni di reazioni allergiche ai vaccini [ 3 - 6 ]. La prima bozza di un documento completo è stata quindi compilata dai Dr. Dreskin e Halsey e successivamente inviata a tutti i partecipanti per la revisione finale. È stata poi organizzata una seconda teleconferenza per discutere le differenze di opinione. Quindi una bozza finale è stata inviata ai partecipanti per la loro revisione. Questa bozza è stata quindi inviata a un comitato indipendente (scelto in base alla partecipazione alle precedenti ICON) e le loro osservazioni sono state riconsegnate al comitato per decidere in merito a ulteriori modifiche. Un documento finale è stato quindi approvato dal Consiglio di Amministrazione delle organizzazioni sponsorizzatrici.

## Definizioni

### Reazioni immediate che non sono allergiche (reazioni immediate non allergiche)

Le reazioni locali, del sito di iniezione (gonfiore, arrossamento e / o indolenzimento) e i sintomi costituzionali, in particolare la febbre, sono comuni dopo la somministrazione di molti vaccini e non sono controindicazioni per una successiva vaccinazione [ 16 ] (D).

### Reazioni allergiche immediate

L'ipersensibilità immediata o le reazioni allergiche ai vaccini sono eventi avversi rari ma potenzialmente gravi che richiedono un'indagine e una comprensione dei rischi associati al fine di consigliare adeguatamente i pazienti in merito al rapporto rischio/beneficio per la somministrazione di futuri vaccini. In questo documento, "allergia" sarà usata in modo intercambiabile con "immediata ipersensibilità" e "reazione IgE-mediata" come descrittori per denotare un presunto meccanismo immunitario IgE-mediato per un evento avverso. Usiamo il termine "immediato" per distinguere queste reazioni allergiche da quelle che possono essere mediate da anticorpi diversi dalle IgE o dalle cellule T (comunemente osservate nelle reazioni immunologiche ai farmaci).

## Reazioni allergiche immediate limitate

Le reazioni allergiche ai vaccini possono essere lievi e limitate nella portata dei sintomi e del coinvolgimento dei sistemi di organi, o anche localizzate nel sito di somministrazione del vaccino. Pertanto, i segni tipici di una reazione allergica possono includere broncocostrizione, rinocongiuntivite, sintomi gastrointestinali e / o lesioni cutanee caratteristiche come orticaria generalizzata e / o angioedema [ 17 ], che si verificano come unico segno con insorgenza entro pochi minuti e meno di 4 ore post-vaccinazione [ 4 ] (D).

## Anafilassi

### Definizione di anafilassi

L'anafilassi è la forma più grave di una reazione IgE-mediata, che comprende uno spettro di sintomi e il coinvolgimento di diversi sistemi di organi. Per la maggior parte dei casi, l'anafilassi si verifica in pochi minuti dopo l'esposizione ad un allergene. Il consenso internazionale sull'Anafilassi (ICON) pubblicato nel 2014 ha esaminato le definizioni proposte dalla WAO; la Task Force Congiunta sui Parametri di Pratica, che rappresenta l'AAAAI, l'ACAAI e il Consiglio Congiunto di Allergia, Asma e Immunologia (JCAAI); e l'EAACI. In questo documento di consenso, tutte le organizzazioni hanno concordato sul concetto che l'anafilassi è una "reazione grave, generalizzata o sistemica, allergica o di ipersensibilità che può rappresentare una minaccia per la vita o essere fatale" [ 18 ] (D).

I criteri dell'Istituto Nazionale di Allergia e Malattie Infettive (NIAID) / Rete per l'Allergia alimentare e Anafilassi (FAAN) sviluppati nel 2006 da una riunione NIH di esperti nei settori dell'allergia e dell'immunologia hanno definito l'anafilassi come uno dei tre scenari:

- 1) L'insorgenza acuta di una malattia in pochi minuti o ore con coinvolgimento di: pelle e / o mucosa (prurito, arrossamento, orticaria, angioedema) e compromissione respiratoria (dispnea, respiro sibilante / broncospasmo, diminuzione del picco di flusso espiratorio, stridore, ipossiemia) O diminuzione della pressione arteriosa / disfunzione degli organi terminali (collasso, sincope, incontinenza)
- 2) Due o più dei seguenti sintomi si verificano rapidamente dopo l'esposizione ad un probabile allergene per quel paziente: pelle e/o mucose; compromissione respiratoria; diminuzione della pressione arteriosa / disfunzione degli organi terminali; sintomi gastrointestinali persistenti (vomito, crampi addominali, diarrea)
- 3) Quanto segue entro pochi minuti o ore dall'esposizione di un allergene noto per quel paziente: diminuzione della pressione arteriosa [ 19 ] (D).

I criteri alternativi includono quelli sviluppati dal Gruppo di Lavoro della Collaborazione di Brighton per le definizioni dei casi [ 20 ] (D). Questi criteri non sono destinati a distinguere i diversi livelli di gravità dell'anafilassi, ma indicano invece diversi livelli di certezza diagnostica, in quanto la definizione viene utilizzata principalmente per studi epidemiologici. Una definizione di caso di Livello 1 ha il più alto livello di certezza diagnostica, con certezza progressivamente più bassa per i livelli 2 e 3 rispettivamente. Poiché questi livelli non definiscono direttamente la gravità, è possibile che un evento clinico molto grave sia classificato come livello 2 o 3, in base alle

informazioni disponibili. Inoltre, un appropriato trattamento rapido di una reazione di ipersensibilità immediata incipiente con epinefrina per via intramuscolare può modulare la gravità della reazione [ 18 ] (D).

Sebbene la maggior parte degli episodi di anafilassi coinvolgano sintomi cutanei di orticaria e/o angioedema, questo non è universalmente il caso. I segni della pelle e/o delle mucose possono essere assenti nel 10-20% di tutti gli episodi e l'ipotensione nei neonati spesso non viene riconosciuta. Aspetti univoci dell'anafilassi nei neonati, compresi i cambiamenti comportamentali e le sfide relative al riconoscimento dei segni cardiovascolari, sono stati recentemente rivisti [ 21 ]. In generale, la sottostima dell'anafilassi è probabilmente comune [ 22 ] (D).

La maggior parte degli episodi di anafilassi si manifestano con inizio improvviso e rapida progressione [ 23 ] (D). Sono anche descritte reazioni bifasiche, in cui una presentazione clinica iniziale si risolve con o senza trattamento, per essere seguita (fino a 72 ore) da una recidiva [ 24 , 25 ] (D). Anche l'anafilassi protratta (che dura fino a diversi giorni senza risoluzione) è stata descritta, ma è rara e la letteratura consiste solo di casi clinici o piccole serie [ 26 ] (D). L'anafilassi protratta è stata registrata dopo la somministrazione di vaccini [ 11 ] (D).

Non è quindi possibile assegnare un periodo di tempo rigoroso (tempo dall'esposizione alla comparsa dei sintomi) sulla definizione di anafilassi in relazione a un potenziale evento scatenante, come un'immunizzazione. La Task Force Congiunta sui Parametri di Pratica, AAAAI e ACAAI hanno consigliato di considerare gli eventi con inizio entro 4 ore dalla somministrazione del vaccino come possibilmente collegato con l'anafilassi [ 4 ] (D). Le linee guida dell'EAACI indicano che i sintomi e i segni dell'anafilassi di solito accadono entro 2 ore di esposizione all'allergene e ciò avviene anche più rapidamente dopo un'esposizione a medicazioni parenterali o punture di insetto (veleno) [ 27 ] (D). Il riesame di un registro di reazioni anafilattiche nel Regno Unito ha indicato che il tempo medio per un arresto cardiaco o respiratorio come reazione al veleno (esposizione parenterale) è di 15 min, con un intervallo massimo di 120 min [ 28 ] (D).

La diagnosi differenziale, e i potenziali innescatori, di anafilassi deve essere considerata quando un episodio appare in coincidenza con la somministrazione vaccinale, dal momento che la verifica della probabilità di causalità (cioè l'anafilassi causata dal vaccino) dipende fortemente dal non esserci implicata altra causa alternativa (Tabella 1 ) [ 29 ] (D).

|

## Tabella 1 Diagnosi differenziale di anafilassi

Da: [International Consensus \(ICON\): reazioni allergiche ai vaccini](#)

Anafilassi dovuta ad altre esposizioni allergeniche o esterne:	
Cibo (compresa la scombroidosi), farmaci, veleno di insetto, esercizio fisico, caldo, freddo, idiopatico.	
Anafilassi dovuta alla produzione eccessiva di istamina:	
Mastocitosi sistemica, sindromi da attivazione dei mastociti.	
Sindromi da vampate di calore	
Sindrome da uomo rosso (vancomicina o altri farmaci), tumori carcinoidi, postmenopausali, correlati all'alcol, peptidi vasoattivi (ad es. VIPoma pancreatico, carcinoma midollare della tiroide).	
miscelaneo	
Episodi vasovagali, attacchi di panico, disfunzione delle corde vocali, sindromi da deficit di inibitori C1 (ereditari e acquisiti), feocromocitoma, processo neurologico (convulsioni / ictus), processo cardiovascolare (infarto del miocardio, embolia), sindrome da perdita capillare, disidratazione, ipoglicemia.	

La WAO ha suggerito di rimuovere il termine "anafilattoide" dall'uso, e questo è supportato dal più recente aggiornamento di anafilassi pubblicato dalla Joint Task Force sui Parametri di pratica, che rappresenta l'AAAAI, l'ACAAI e il JCAAI [ 29 ] (D).

Storicamente, questo termine si riferiva alla stessa sindrome dell'anafilassi causata da meccanismi immunitari, ma che non coinvolgeva IgE sieriche specifiche per un allergene. Altri meccanismi immunologici non IgE-mediati possono causare anafilassi. Ad esempio, l'anafilassi mediata da IgG e da immunocomplesso è stata segnalata per alcuni farmaci e agenti biologici [ 30 ] (D), e può verificarsi l'attivazione non immune di mastociti e basofili [ 31 ]. Tuttavia, è ormai riconosciuto che, poiché l'anafilassi è una sindrome, con caratteristiche cliniche specifiche, e poiché i meccanismi immunitari sottostanti non possono essere facilmente accertati al momento dell'evento, è essenziale trattare lo stesso tutti gli episodi che rientrano in questa categoria. Gli eventi non IgE-mediati non saranno discussi in questo documento se non perché possono essere considerati nella diagnosi differenziale per un evento avverso (Tabella 1).

Il sistema di sorveglianza passiva supportato dal CDC e dalla FDA, VAERS (Adverse Event Reporting System), utilizza il termine "grave" per includere morte, ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione, invalidità / incapacità persistente o significativa o in pericolo di vita. In questo documento, usiamo "serie" in tutto il documento nello stesso modo in cui i medici usano il termine e non precisamente come definito da VAERS. *ive*.

### Diagnosi differenziale di anafilassi

Vi sono numerosi eventi avversi immediatamente dopo l'immunizzazione che potrebbero essere erroneamente diagnosticati come anafilassi. Per esempio, eventi improvvisi come la sincope che segue l'immunizzazione possono essere confusi con l'anafilassi. Molti di questi eventi avversi si verificano più comunemente dell'anafilassi correlata al vaccino e devono essere prese in considerazione diagnosi alternative quando non viene soddisfatta la definizione di caso per anafilassi.

L'anafilassi (tutte le cause) di solito si presenta con constatazioni multisistema caratteristici e prevedibili; meno del 10% degli episodi con comparsa improvvisa di ipotensione (manifesta come collasso / insensibilità) senza manifestazioni respiratorie concomitanti e / o segni cutanei (eritema,



orticaria o angioedema). Quando improvvisi collassi o sintomi respiratori acuti si verificano senza cambiamenti della pelle dopo l'immunizzazione, deve essere considerata l'anafilassi.

Gli eventi avversi, diversi dall'anafilassi, che comunemente provocano collasso improvviso e insensibilità dopo l'immunizzazione includono, in un bambino, un Episodio Iporesponsivo Ipotonico (HHE). HHE è caratterizzata dall'improvvisa insorgenza di mancanza di risposta, ipotonia e pallore e di solito si presenta da 1 a 6 ore dopo l'immunizzazione [ 32 ]. La compromissione cardiovascolare e specificamente l'ipotensione non si verificano nell'HHE. La sincope vasovagale può verificarsi a tutte le età ed è ora un evento avverso frequentemente segnalato poiché gli adolescenti sono ad alto rischio e la vaccinazione adolescenziale è ampiamente promossa in alcuni paesi [ 33 ]. Nella sincope vasovagale, l'ipotensione è transitoria e associata a bradicardia piuttosto che a tachicardia, come accadrebbe tipicamente nell'anafilassi. Improvvisa mancanza di risposta a causa di un attacco febbrile dopo l'immunizzazione è spesso associata a movimenti motori tonico-clonici e nessuna compromissione cardiovascolare.

Possono verificarsi distress respiratorio acuto con tosse e stridore a seguito di una minore aspirazione non intenzionale di un vaccino orale (vaccino orale di poliomielite o rotavirus) e possono essere confusi con anafilassi. In casi molto rari, un errore nella somministrazione del vaccino può causare un collasso acuto e una mancanza di risposta che non è né HHE né sincope vasovagale. Ad esempio, un'iniezione involontaria di un farmaco (ad esempio un rilassante muscolare) piuttosto che il vaccino o l'iniezione di tossina stafilococcica da una fiala contaminata che porta alla Sindrome da shock tossico [ 34 , 35 ].

La sindrome oculo-respiratoria (ORS) è definita dall'insorgenza entro 24 ore dall'immunizzazione di almeno uno dei seguenti sintomi: occhi rossi bilaterali o sintomi respiratori (tosse, mal di gola, difficoltà a deglutire, respiro affannoso, difficoltà respiratorie, senso di costrizione toracica) o edema facciale [ 36 ]. La condizione era principalmente associata a due vaccini influenzali che contenevano elevate quantità di particelle di virione aggregate che hanno attivato i segni e i sintomi che non erano una reazione di ipersensibilità di tipo I [ 37 , 38 ]. I miglioramenti nella produzione hanno portato a una marcata riduzione dell'incidenza di questo problema. Sebbene i sintomi dell'ORS inizi di solito parecchie ore dopo la vaccinazione [ 37 ], rendendo i sintomi meno probabilmente causati da un'ipersensibilità immediata, può essere necessaria una valutazione dettagliata, compresi test cutanei, per differenziare l'ORS dall'anafilassi.

### **Epidemiologia dell'anafilassi**

L'anafilassi dopo la somministrazione del vaccino è un evento raro, stimato a un tasso di circa 1 per milione di dosi di vaccino (B) [ 8 ]. I decessi sono estremamente rari [ 39 ] (D). Eventi acuti più frequenti che si verificano in seguito alla somministrazione di vaccini possono essere confusi con l'anafilassi, comprese reazioni vasovagali, attacchi di panico (ansia) e disfunzione delle corde vocali (Tabella 1). La diagnosi corretta dipende in modo critico dall'ottenere dettagli essenziali nella storia che circonda l'evento [ 40 ] (D). Questa può fornire dettagli sull'esposizione ad allergeni diversi dai vaccini o può discernere altre possibili diagnosi alternative (Tabella 1). Una storia accurata è anche essenziale per confermare che i tempi dell'evento (esordio da pochi minuti a 4 ore, vedi sopra) sono compatibili con la plausibilità biologica di anafilassi a un vaccino.

### **Reazioni ritardate**



Raramente, l'ipersensibilità di tipo ritardato a un costituente del vaccino (ad es. Alluminio) può causare un nodulo nel sito di iniezione, ma questa non è di solito una controindicazione alla successiva vaccinazione. L'anafilassi ritardata (insorgenza da 3 a 6 ore dopo l'esposizione) è un concetto che è stato recentemente descritto bene ma nel contesto di individui che sono stati morsi dalla zecca solitaria e poi sviluppano IgE su un componente di carne rossa, galattosio-alfa-1, 3-galattosio (alfa-gal) [ 41 ]. Un paziente con allergia alfa gal ha ricevuto senza rischi un vaccino contenente gelatina e gli autori non hanno trovato nessun rapporto documentato pubblicato di allergia alfa-gal con conseguente anafilassi a seguito di vaccini in altri pazienti con allergia alfa gal [ 42 ].

Da notare che la via di esposizione con la carne rossa (ingestione) è diversa dalla via di somministrazione dei vaccini (parenterale) e una risposta ritardata dovuta probabilmente ai processi metabolici è più probabile. Pertanto, le reazioni allergiche correlate al vaccino inclusa l'anafilassi dovrebbero verificarsi più rapidamente di quanto osservato nei pazienti con allergia alla carne rossa. È improbabile che reazioni di vaccinazione correlate a più di 4 ore dopo la somministrazione di un vaccino siano reazioni di ipersensibilità immediata [ 43 ].

### Altre reazioni immunologiche

Le possibili reazioni non-IgE-mediate ai vaccini includono un'ampia gamma di eventi avversi dopo l'immunizzazione (AEFI) e sono comunemente elencate sui foglietti illustrativi. Questi includono lieve febbre e reazioni locali a infezioni potenzialmente letali in seguito a vaccini vivi somministrati in modo inappropriato a pazienti con deficienze immunitarie. Gli effetti collaterali noti dei vaccini sono dettagliati sul sito web dei Centri per il controllo delle malattie (CDC) [ 44 ]. La Global Vaccine Safety Initiative che affronta considerazioni complete su AEFI è esaminata sul sito web dell'OMS [ 45 ].

### Associazione contro causalità

Gli eventi avversi che temporalmente seguono l'immunizzazione sono spesso attribuiti al vaccino, suggerendo un nesso causale con un componente del vaccino o con la risposta immunologica al vaccino. Molti AEFI sono eventi casuali che sono falsamente attribuiti ai vaccini a causa dell'associazione temporale. La causalità, in particolare con eventi rari e / o disturbi multifattoriali complessi con ritardi documentati nella diagnosi (ad esempio la narcolessia), può essere difficile da provare o confutare. Per questi motivi, analisi accurate di molti AEFI non sono riuscite a dimostrare o escludere un'associazione causale.

Rapporti di associazioni temporali non forniscono supporto per la causalità, ma possono indicare la necessità di futuri studi accurati per raccogliere dati di supporto per un'ipotesi causale [ 46 ]. Gli studi controllati sono utili per identificare un'associazione tra la somministrazione di un vaccino e eventi comuni che possono verificarsi in un periodo di tempo relativamente breve dopo un'immunizzazione, ma non sono utili per eventi che si verificano raramente o che sono ritardati in modo significativo nell'insorgenza. Nel caso di reazioni di ipersensibilità, in particolare anafilassi, che ha un inizio brusco e improvviso di solito entro pochi minuti dall'esposizione allergenica, si assume una relazione causale quando non ci sono altre esposizioni come il cibo che potrebbe aver causato l'evento avverso. Anche quando viene stabilita un'associazione temporale, è necessario cercare altre prove quando possibile per identificare l'allergene responsabile e confermare l'assenza di prove che indichino una causa alternativa.

Il Gruppo di Lavoro Causalità della Rete di Valutazione della Sicurezza Immunologica Clinica ha recentemente pubblicato un algoritmo per aiutare a guidare la valutazione sistematica di un AEFI per aiutare a determinare ulteriori passi per la cura di specifici pazienti [ 47 ] (D) e per fornire uno strumento per aiutare a valutare la causalità [ 48 ] (D).

Inoltre, l'Istituto di Medicina (IOM) ha impegnato comitati di esperti per revisionare le prove epidemiologiche, cliniche e biologiche riguardanti associazioni causali con effetti avversi sulla salute e vaccini specifici coperti dal Programma di Risarcimento delle Lesioni da Vaccino negli Stati Uniti (VICP). L'ultima revisione, intitolata "Effetti avversi dei vaccini: prove e causalità", è disponibile online [ 49 ]. Il rapporto classifica le prove relative a molte associazioni potenziali tra vaccini specifici e eventi avversi specifici come a) sostenere in modo convincente, b) favorire una relazione causale o c) rifiutare una relazione causale. Per un gran numero di altre associazioni potenziali, è stato stabilito che "L'evidenza è inadeguata per accettare o rifiutare una relazione causale".

Gli sforzi internazionali per sostenere la standardizzazione globale delle definizioni dei casi per ulteriori ricerche sugli eventi avversi sono riassunti dalla Collaborazione di Brighton e forniscono un profilo in evoluzione delle domande sollevate sugli eventi avversi eventualmente collegati ai vaccini [ 50 ]. Un'ulteriore discussione dello spettro delle domande su AEFI-vaccini va oltre lo scopo di questa revisione.

## Reazioni allergiche a specifici vaccini

### Nelle sezioni che seguono saranno riviste le reazioni allergiche a diversi vaccini comunemente somministrati

#### Vaccino anti difterite, tetano e pertosse acellulare (DTaP)

Le reazioni di ipersensibilità ai vaccini contenenti tossoidi di difterite, tetano e pertosse sono molto rare. La maggior parte delle segnalazioni riguarda reazioni al sito di iniezione e tra queste vi è un'ipersensibilità ritardata all'alluminio incluso nel vaccino come adiuvante [ 51 - 53 ] (C per Jackson, D per Beveridge e per Bergfors). Jackson e altri riportano febbre post-vaccinazione, convulsioni, reazioni al sito di iniezione medicalmente assistite e risposte di orticaria entro 7 giorni dall'immunizzazione con DTaP tra il 1997 e il 2000 in una popolazione retrospettiva di pazienti della Group Health Cooperative, un'organizzazione di mantenimento della salute con sede a Seattle, WA con un'iscrizione di > 360.000 persone, di cui circa 27.000 bambini sotto i 7 anni [ 54 ] (C).

Hanno rilevato un tasso globale di 3,9 episodi di orticaria segnalati per 10.000 dosi di vaccino distribuite. C'è stata una tendenza verso un aumento del tasso di reazioni con orticaria con somministrazione successiva delle prime quattro dosi, con il più alto tasso di 8,9 casi su 10.000 per la dose numero 4 somministrata all'età di 15 mesi. Il tasso è poi sceso a 2,5 per la dose numero 5, somministrata all'età di 5 anni. Delle 30 visite totali per le eruzioni cutanee diagnosticate come coerenti con l'orticaria, quattro si sono presentate il giorno della vaccinazione, 11 hanno avuto inizio dal 1° al 3° giorno dopo la vaccinazione e 15 sono iniziate dai giorni 5 al 7 dopo la vaccinazione. Non sono stati riportati episodi di anafilassi [ 54 ]. Cheng et al. Hanno valutato

eventi sospettati o segnalati come anafilassi in bambini australiani (<18 anni) dal 2007 al 2013 e stimati in 0,36 casi per 100.000 dosi per DTaP [ 11 ].

I vaccini DTP prima del 1997, ma non da allora, contenevano tracce di gelatina di bovino scarsamente idrolizzata, come riportato in Giappone, o gelatina suina idrolizzata. Alcuni hanno ipotizzato che questo potrebbe aver provocato sensibilizzazione alla gelatina in popolazioni selezionate [ 55 , 56 ] (D), ma questo non è stato stabilito come causa di reazioni allergiche al DTaP, e altri confutano questa connessione [ 57 ] (D).

## Vaccino antinfluenzale

I vaccini contro l'influenza sono unici in quanto la formulazione del vaccino cambia spesso, sulla base dei ceppi di influenza che si ritiene possano circolare nella stagione imminente. Nel 2009, in risposta a una pandemia influenzale globale, un vaccino monovalente per l'influenza pandemica (H1N1) è stato introdotto separatamente dal vaccino influenzale stagionale raccomandato. Successivamente il componente del vaccino pandemico H1N1 è stato incluso come componente H1N1 del vaccino stagionale. La maggior parte dei vaccini contro l'influenza attualmente in commercio sono prodotti in uova di pollo embrionate e quindi contengono piccole quantità di proteine dell'uovo, in particolare l'ovalbumina, le cui quantità possono variare a seconda del produttore del vaccino e del lotto di vaccino. Un nuovo vaccino influenzale ricombinante prodotto in un sistema di cellule di insetto baculovirus (FlublokR®) è attualmente autorizzato negli Stati Uniti solo per i pazienti di età compresa tra 18 e 49 anni. Questo vaccino ha ridotto l'immunogenicità nei bambini rispetto ai vaccini standardizzati a base di uova [ 58 ] (B). Un altro vaccino antinfluenzale rilasciato di recente è prodotto in coltura cellulare (FlucelvaxR®) [ 59 ].

Una precedente reazione allergica grave al vaccino antinfluenzale, indipendentemente dal componente sospettato di essere responsabile della reazione, richiede una valutazione prima del futuro ricevimento del vaccino in questione o di un vaccino alternativo.

Una pubblicazione del 2014 ha esaminato la relazione 2011 dell'Istituto di Medicina sugli effetti avversi dei vaccini per l'infanzia e ha anche aggiornato i risultati, ricercando nei seguenti database: DARE (Database degli abstract delle revisioni degli effetti), il database Cochrane delle revisioni sistematiche (Recensioni Cochrane), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), PubMed, Excerpta Medica dataBASE (EMBASE), Indice cumulativo alla Salute infermieristica e alleata (CINAHL), Letteratura sulla tossicologia online (TOXLINE), Comitato consultivo sulle pratiche di immunizzazione (ACIP), e inserti di pacchetti di vaccini. In questa ampia revisione degli eventi avversi riportati dopo l'immunizzazione dell'influenza, l'anafilassi non è stata commentata, a causa della sua rara incidenza [ 60 ] (D).

Un'analisi delle segnalazioni al VAERS delle reazioni successive alla somministrazione del vaccino influenzale monovalente H1N1 nel 2009 ha rivelato una frequenza complessiva di 10.7 reazioni di ipersensibilità immediata per milione di dosi di vaccino distribuite, con una percentuale 2 volte superiore per il vaccino a virus vivo attenuato rispetto al vaccino a virus inattivato [ 61 ]. Il tasso di anafilassi è stato di 0,8 per milione di dosi, senza differenze significative per tipo di vaccino o produttore. Uno studio Vaccine Safety Datalink (VSD) relativo alle vaccinazioni anti influenzali nella stagione influenzale 2012-2013 non ha rilevato un aumento del rischio di anafilassi correlato alla somministrazione del vaccino antinfluenzale rispetto ai controlli storici, adeguandosi all'età e al sito. Tra le oltre 3,3 milioni di prime dosi di vaccino influenzale inattivato (IIV) somministrate a soggetti di età pari o superiore a 6 mesi, ci sono stati sette casi di anafilassi segnalati e nessun caso di anafilassi segnalato tra 232.406 prime dosi di vaccino monovalente influenzale a virus vivo

attenuato (LAMV) somministrato. Questo rispetto a 18 casi di anafilassi per 11,2 milioni di dosi IIV e due casi per 338.000 dosi di LAMV nelle stagioni storiche dal 2005-2006 al 2009-2010 [ 62 ] (C). Allo stesso modo, una revisione degli eventi avversi riportati dopo l'immunizzazione per il vaccino monovalente H1N1 pandemico in America Latina e Caraibi nella stagione 2009-2010 ha riportato anafilassi come il 7,6% dei 1000 eventi attribuibili ai vaccini e alle vaccinazioni, con un tasso di 0,53 casi per milioni di dosi (0,41-0,64, IC 95%). Di questi, 45/76 casi si sono verificati nella fascia di età 18-59 anni e 14 si sono verificati in quelli di età inferiore ai 2 anni [ 63 ] (D).

L'allergia all'uovo non sembra conferire un aumento del rischio di una reazione anafilattica all'immunizzazione con vaccini influenzali a virus inattivati o vivi attenuati attualmente disponibili negli Stati Uniti e in Europa (discusso in dettaglio sotto il titolo "[Approccio al paziente con possibili allergie agli alimenti o altri materiali che possono essere anche componenti di vaccini o imballaggi di vaccini](#)"). Sebbene possano verificarsi casi di reazione di ipersensibilità immediata come l'orticaria, non sembrano essere più comuni nei soggetti vaccinati allergici all'uovo rispetto a quelli non allergici alle uova [ 64 , 65 ] (D). Una revisione di articoli nel 2008 relativi a reazioni allergiche, asma o allergia alimentare ha prodotto un numero di casi di anafilassi in seguito a LAIV, sebbene non sia stata trovata alcuna evidenza di una relazione causale diretta con l'allergia all'uovo [ 66 ] (D). Le proteine dell'uovo non sono l'unico componente dei vaccini influenzali che possono essere responsabili di una reazione allergica immediata.

Il conservante, thimerosal, è stato raramente implicato come causa di reazioni allergiche ai vaccini influenzali, ma non ha dimostrato chiaramente di essere responsabile [ 67 ] (D). Il lattice può essere presente nel tappo di gomma di alcuni flaconcini di vaccino e stantuffi in alcune siringhe preimpilate, ma questo sembra essere un problema molto raro per gli individui sensibili al lattice [ 68 ] (C). Le IgE dirette verso la componente influenzale stessa sono raramente implicate nelle reazioni di ipersensibilità [ 4 , 43 ] (D). Altre reazioni allergiche o di ipersensibilità descritte dopo l'immunizzazione con il vaccino influenzale potrebbero non essere IgE-mediate [ 43 ].

La task force congiunta degli Stati Uniti sui Parametri di pratica dell'AAAAI e dell'ACAAI afferma che "non sono garantite precauzioni speciali riguardo ai setting medici e ai periodi di attesa dopo la somministrazione dell'IV ai destinatari allergici all'uovo oltre quelli raccomandati per qualsiasi vaccino." [ 139 ] (D). Il Capitolo Guida sull'influenza del Canadian National Advisory Committee on Immunization (NACI) e la dichiarazione sui vaccini influenzali stagionali 2015-2016 recita "riguardo alla somministrazione del vaccino antinfluenzale alle persone allergiche all'uovo, dopo un'attenta revisione, NACI ha concluso che gli allergici all'uovo possono essere vaccinati contro l'influenza con il vaccino antinfluenzale trivalente (TIV) senza precedente test cutaneo con vaccino influenzale e con la dose intera, indipendentemente da una reazione grave passata all'uovo e senza particolare considerazione, compreso il setting dell'immunizzazione [ 69 ].

## **Vaccini contro morbillo parotite e rosolia (MMR)**

La maggior parte dei casi di anafilassi associati ai vaccini MPR è stata ricondotta alla presenza di gelatina, che viene usata come stabilizzante. Rapporti di anafilassi dopo MPR sono stati segnalati per diversi decenni, ma il tasso più alto si è verificato prima del 1998, quando i vaccini contenevano lo 0,2% di gelatina, con la maggior parte delle segnalazioni provenienti dal Giappone. Nakayama et al. Hanno segnalato 366 casi di reazioni cliniche a MPR, di cui 34 anafilassi, 76 orticaria e 215 casi hanno avuto eruzione generalizzata non orticaria, mentre 41 hanno avuto solo reazioni locali. Quando il siero era disponibile, gli anticorpi IgE alla gelatina sono stati rilevati in 25/27 (93%) di quelli con anafilassi, 27/48 (56%) di quelli con orticaria, 8/90 (9%) di quelli con

un'eruzione generalizzata, 0/41 solo con una reazione locale e 0/29 soggetti di controllo [ 55 ] (C). Diminuzioni notevoli dei casi di anafilassi / reazioni allergiche ai vaccini vivi del morbillo sono state osservate in Giappone immediatamente dopo che ciascun produttore ha commercializzato vaccini privi di gelatina o contenenti una forma di gelatina ipoallergenica. Dalla fine del 1998 le segnalazioni di anafilassi / reazioni allergiche ai vaccini a virus vivo del morbillo erano quasi scomparse [ 70 , 71 ]. (D) D'Souza et al. Hanno riportato eventi avversi dopo immunizzazione con MPR in una revisione della campagna di controllo del morbillo (MCC) condotta in Australia da agosto a novembre 1998. C'è stata solo una reazione anafilattica, il che da un tasso di 0,06 per 100.000 dosi somministrate. Il tasso combinato per anafilassi e reazioni allergiche era 1,06 per 100.000. Gli autori hanno concluso che i benefici dell'MCC superano di gran lunga i rischi di eventi avversi gravi associati all'immunizzazione [ 72 ] (D).

In un rapporto separato da VAERS, la percentuale di reazioni anafilattiche riportate dopo l'immunizzazione contenente virus del morbillo negli Stati Uniti tra il 1991 e il 1997 è stata di 1,8 per un milione di dosi distribuite. I casi di anafilassi segnalati al VAERS durante questo periodo di tempo sono stati identificati in modo retrospettivo e 57 soggetti sono stati reclutati in uno studio di follow-up per studiare la sensibilizzazione allergica in relazione all'evento. La storia segnalata di allergia alimentare era presente più frequentemente nei soggetti di studio intervistati rispetto ai controlli che avevano anche ricevuto il vaccino senza reazione clinica. L'analisi delle IgE sieriche su 22 soggetti ha mostrato che sei (27%) sono risultati positivi per IgE anti-gelatina e nessuno dei 27 controlli è risultato positivo per IgE antigelatina. I livelli di anticorpi IgE contro l'uovo e contro tutti e tre gli antigeni virali non differivano tra i soggetti dello studio e tra i controlli [ 57 ] (D).

Le preoccupazioni riguardanti il rischio di reazione allergica dopo l'immunizzazione con MPR di soggetti con allergia clinica all'uovo sono state messe a riposo. La produzione di vaccini contenenti virus vivi prodotti in colture di embrioni di pollo (morbillo e parotite) e coltura di cellule diploidi umane (rosolia) ha prodotto un vaccino che non contiene, o contiene al massimo quantità nell'ordine di picogrammi di proteine dell'uovo, insufficienti a provocare una reazione allergica [ 73 , 74 ]. Oltre a quelle citate sopra, ciò è stato confermato in Iran [ 75 ] (D), Danimarca [ 76 ] (D), Spagna [ 77 ] (D), Finlandia [ 78 ] (D) e Stati Uniti [ 79 , 80 ] (C o D). Le persone con allergia alle uova possono tranquillamente ricevere il vaccino contro il morbillo o l'MPR.

Reazioni allergiche minori con vaccino MPR sono anche poco frequenti. Una revisione prospettica dei pazienti indirizzati a un servizio di vaccinazione del dipartimento di emergenza a Dublino, Irlanda, ha incluso tutti i casi di vaccinazione riferiti all'immunizzazione dal 1 ° gennaio 2006 al 31 dicembre 2010. Dei 446 vaccini totali somministrati durante il periodo di studio, 310 (69,5%) sono stati MPR. La maggior parte dei casi (261/310, 84,2%) era stata indirizzata dalla comunità per sospetta allergia all'uovo. Solo sei pazienti (1,3%) hanno avuto una reazione immediata al vaccino e tutte le reazioni erano minori [ 81 ] (D).

## Vaccino contro la varicella

I vaccini contro la varicella contengono un ceppo vivo attenuato del virus della varicella (Oka) combinato con altri componenti, inclusa la gelatina come stabilizzante. Dal 1 maggio 1995 al 30 aprile 1999, quando furono distribuiti oltre 16,1 milioni di dosi di Varivax® (Merck), uno studio sulla sicurezza post-marketing riportò un totale di sette casi di anafilassi in bambini dai 3 agli 8 anni. Tutti tranne uno si sono verificati poco dopo la somministrazione del vaccino. I sintomi consistevano in respiro sibilante, stridore, labbra gonfie, orticaria, ipotensione, tosse e prurito. Tutti gli interessati sono stati trattati in modo appropriato e recuperati. Inoltre, ci sono stati 1349 casi di eruzioni post-immunizzazione di cui il 4% è stato classificato come compatibile con l'ipersensibilità [ 82 ] (D).



Uno studio separato post-licensure del database VAERS dal 17 marzo 1995 al 25 luglio 1998 ha rivelato 6574 segnalazioni di eventi avversi dopo l'immunizzazione della varicella, un tasso di 67,5 segnalazioni per 100.000 dosi distribuite. Circa il 4% delle segnalazioni sono state classificate come gravi, inclusi 14 decessi. Le più frequentemente riportate sono eruzioni cutanee, possibili fallimenti del vaccino e reazioni al sito di iniezione. Ci sono stati 30 casi di anafilassi segnalati, nessuno dei quali ha provocato la fatalità [ 83 ] (D).

Simile ai rapporti dal Giappone che implicano l'ingrediente di gelatina del vaccino MMR come potenziale innesco per l'anafilassi, Sakaguchi et al. riportavano che l'anafilassi in seguito alla somministrazione del vaccino della varicella era associata all'anticorpo IgE diretto verso il componente gelatinoso [ 84 ] (D). L'incidenza stimata di anafilassi grave associata al vaccino della varicella dal 1994 al 1996 in Giappone è stata di 10,3 casi per milione di dosi di vaccino somministrate [ 85 ] (D). Ozaki et al. hanno riportato un tasso di 28 reazioni anafilattiche gravi e 139 reazioni allergiche non gravi dopo il vaccino contro la varicella contenente gelatina dal 1994 al 1999, quando in Giappone sono state distribuite 1,41 milioni di dosi di vaccino contro la varicella. Tutti i nove sieri disponibili da bambini con anafilassi sono risultati positivi al test per IgE anti-gelatina, mentre 55 su 70 sieri disponibili da bambini con reazioni allergiche non gravi sono risultati positivi. Al contrario, non vi sono stati casi di anafilassi e solo cinque casi di reazioni allergiche non gravi dal 1999 al 2000, quando sono stati distribuiti 1,3 milioni di dosi di vaccino senza varicella gelatinosa. Gli autori hanno concluso che il nuovo vaccino era sicuro e ha anche fornito dati che l'immunogenicità era comparabile al precedente vaccino contenente gelatina [ 86 ] (D).

### Vaccino contro l'encefalite giapponese (JE-VC)

La vaccinazione è la misura più importante nella prevenzione di questa malattia. Nel marzo 2009, la Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha concesso in licenza un JE-VC (Ixiaro®R) di derivazione cellulare Vero inattivato per uso negli adulti. Il vaccino ha sostituito il precedente vaccino per encefalite giapponese (JEV) derivato dal cervello di topo ed è stato autorizzato sulla base di dati di sicurezza relativi a studi clinici in 3558 riceventi JE-VC.

Una sintesi degli eventi avversi riferiti a VAERS per adulti ( $\geq 17$  anni) che hanno ricevuto JE-VC da maggio 2009 ad aprile 2012 è stata recentemente pubblicata e includeva dati su 275.848 dosi di JE-VC distribuite [ 87 ]. Durante il periodo di 3 anni, 42 eventi avversi dopo la vaccinazione con JE-VC sono stati segnalati al VAERS per un tasso di segnalazione complessivo di 15,2 eventi avversi per 100.000 dosi distribuiti. Dei 42 rapporti totali, cinque (12%) sono stati classificati come gravi per un tasso di segnalazione di 1,8 per 100.000 dosi distribuite; non c'erano morti. Le reazioni di ipersensibilità (N = 12) sono state il tipo di evento avverso più comunemente riportato, con un tasso di 4,4 per 100.000 dosi distribuite; non sono stati riportati casi di anafilassi. Sono stati segnalati tre eventi avversi del sistema nervoso centrale (un caso di encefalite e due convulsioni) per un tasso di 1,1 per 100.000; tutto si è verificato dopo il ricevimento di JE-VC con altri vaccini. In conclusione, questi dati di sorveglianza post-marketing suggeriscono un buon profilo di sicurezza per JE-VC coerente con i risultati delle sperimentazioni cliniche prelicensing [ 87 ].

Il nuovo vaccino JE-VC derivato dalla coltura cellulare inattivata Vero non contiene potenziali antigeni del cervello di topo né gelatina come il vaccino più vecchio, ma contiene un solfato di protamina dalla fase di preparazione del virus che richiede il trattamento con protamina solfato per rimuovere DNA e proteine contaminanti. La protamina è stata caratterizzata come allergene nel contesto dell'allergia all'insulina con IgE protamina specifiche che contribuiscono alle reazioni [ 88 ]. I dati sulla sicurezza degli studi clinici (meno di 5000 vaccinati) non hanno mostrato le reazioni di ipersensibilità grave sistemiche descritte con il vaccino più vecchio. Eventi avversi

coerenti con l'ipersensibilità sistemica sono stati osservati con frequenze simili nei destinatari del nuovo vaccino (3,5%) e del gruppo placebo (3,7%). Il placebo conteneva soluzione salina tamponata con fosfato e adiuvante di allume, quindi non era un placebo "inerte". Mentre gli studi fino ad oggi suggeriscono un rischio ridotto di reazioni di ipersensibilità con il nuovo vaccino senza gelatina, l'incidenza effettiva di reazioni potenzialmente IgE-mediate rimane indefinita. Il foglietto illustrativo include una cautela nell'impostazione della precedente storia di reazione di JEV e un'ipersensibilità documentata alla protamina. La valutazione dei vaccinandoli futuri con gravi reazioni di ipersensibilità immediata merita considerazione della protamina come allergene rilevante [ 89 , 90 ].

### Vaccino contro la rabbia

Dall'ottobre 1997 a dicembre 2005, il Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) ha ricevuto 336 segnalazioni di AEFIs al vaccino purificato da cellule embrionali di pollo (PCEC, RabAvert), 20 delle quali sono state classificate come gravi, in seguito alla vaccinazione negli Stati Uniti. Gli EAFI seri, tre sono stati classificati come possibili anafilassi. La maggior parte degli AEFI segnalati non sono seri e coerenti con i dati sulla sicurezza del prelicensing [ 91 ].

Le reazioni ai vaccini contro la rabbia diploide umana sono state riportate anche dalla Polonia [ 3 ]. In 289 pazienti trattati con vaccino diploide di rabbia prodotti da Merieux, le reazioni post-vaccinazione (14%) hanno incluso principalmente reazioni locali con arrossamento, edema e dolore nel sito di iniezione. Questi cambiamenti erano di breve durata e si sono risolti spontaneamente nella maggior parte dei casi. Le reazioni sistemiche includevano principalmente febbre con malessere (2%), mal di testa e cattivo umore (1,7%). Queste reazioni sono state anche di breve durata e non hanno lasciato seguito. Reazioni allergiche del tipo di porpora iperergica e orticaria sono state riscontrate solo in casi isolati (0,3%) [ 92 ].

### Vaccino contro l'encefalite da zecche (TBE)

I vaccini contro la TBE colpiscono i membri della famiglia di virus Flaviviridae, uno dei principali lavivirus patogeni umani che causano una malattia neurologica potenzialmente grave attraverso tre sottotipi (europeo, orientale e siberiano). Il carico di malattia legato a questo gruppo di virus patogeni continua a destare grande preoccupazione [ 93 , 94 ]. Il vaccino TBE non è autorizzato negli Stati Uniti, ma è ampiamente utilizzato nell'Europa occidentale e centrale con oltre 100 milioni di dosi somministrate tra il 1980 e il 2010 e un notevole successo nella prevenzione delle infezioni virali da TBE [ 95 ]. L'esperienza della sorveglianza di sicurezza è stata rassicurante. Le reazioni di ipersensibilità immediata e l'anafilassi non sono state segnalate come preoccupazione per la sorveglianza di sicurezza postmarketing.

In una ricerca PubMed nell'aprile del 2015, si possono trovare solo due pubblicazioni che descrivono l'orticaria e l'anafilassi come indotte dalla gelatina (tutte associate alla formulazione precedente). Per la sorveglianza post-marketing delle reazioni allergiche immediate, solo una pubblicazione nel 2004 riportava una frequenza di due dosi su 100.000 con presunto legame con il costituente della poligelina. Il nuovo vaccino introdotto nel 2002 (senza poligelina per le popolazioni pediatriche) ha dimostrato che "non sono stati segnalati eventi avversi gravi o inattesi legati alla vaccinazione ... più di 3000 soggetti volontari" [ 96 ]. Come discusso sopra riguardo al vaccino contro l'encefalite giapponese, rimane ancora da vedere se la protamina possa diventare un allergene clinicamente importante per i soggetti sensibili [ 97 ]. Infine, il foglietto illustrativo per il vaccino con licenza canadese afferma che "Negli ampi studi clinici condotti fino ad oggi, non ci sono state segnalazioni in adulti o bambini di eventi clinici gravi, come convulsioni, o di reazioni allergiche sistemiche, considerate causalmente correlate alla vaccinazione. " [ 98 ].



## Reazioni allergiche ai componenti del vaccino

I vaccini contengono interi organismi o parti di organismi e/ tossine inattivate (tossoidi) che inducono risposte immunitarie protettive. Questi antigeni vaccinali raramente, se mai, sono la causa delle reazioni di ipersensibilità. Recentemente, la forma mutante e non tossica della tossina di difterite (CRM (197)), utilizzata come proteina carrier in Pevnar-13, è stata implicata come causa di anafilassi in un bambino di 12 mesi [ 99 ] (D). Il CRM (197) era stato precedentemente implicato come l'allergene in una reazione a un vaccino coniugato con Hib [ 100 ]. Altri componenti del vaccino che possono indurre reazioni allergiche includono terreni residui utilizzati per far crescere gli organismi (ad es. Lievito), adiuvanti (ad es. Sali di alluminio), stabilizzanti (es. Gelatina), antibiotici, conservanti (ad es. Thimerosal) e tracce di lattice dai tappi per fiale di vaccino o pistoni della siringa in alcuni vaccini (Tabella 2) [101, 102].

Un elenco completo di tutti i componenti del vaccino che potrebbero essere potenziali allergeni può essere trovato sul sito web dell'Istituto per la sicurezza dei vaccini della Johns Hopkins University Bloomberg School of Public Health [ 103 ]. Molti di questi componenti sono presenti in piccole quantità che di solito non sono sufficienti per indurre reazioni allergiche nella maggior parte delle persone con possibile ipersensibilità al componente. Tuttavia, individui con livelli insolitamente elevati di anticorpi IgE possono teoricamente reagire a quantità molto piccole di questi antigeni e sviluppare reazioni gravi, compresa l'anafilassi.

## Tabella 2 Approccio raccomandato ai pazienti con possibili allergie ai componenti dei vaccini

Da: [International Consensus \(ICON\): reazioni allergiche ai vaccini](#)

Componente	vaccini	Raccomandazione
Uovo	MMR	Somministrare il vaccino normalmente, senza particolari precauzioni
	Influenza	Somministrare il vaccino normalmente, senza particolari precauzioni
	Febbre gialla	Test cutaneo con vaccino e, se positivo, somministrare in dosi graduate sotto osservazione
Gelatina	Vedi tabella 4	Test cutaneo con vaccino e, se positivo, somministrare in dosi graduate sotto osservazione
Latte	DTaP Tdap	Somministrare il vaccino senza precauzioni speciali
Lievito	Epatite B HPV quadrivalente	Test cutaneo con vaccino e, se positivo, somministrare in dosi graduate sotto osservazione
Lattice	<a href="http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/B/lattice-table.pdf">http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/B/lattice-table.pdf</a> . Inoltre, vedi [ 116 ].	Somministrare il vaccino senza precauzioni specifiche

## Media residua

Residui di piccole quantità di terreno per la crescita di organismi si trovano spesso in vaccini sia inattivati che vivi. Ad esempio, i virus sono cresciuti in linee cellulari. Nessuna cellula intatta da queste linee cellulari persiste in vaccini vivi o inattivati e la purificazione rimuove la maggior parte del materiale cellulare, ma è impossibile rimuovere tutti i componenti.

## Gli adiuvanti

Gli adiuvanti sono usati per migliorare la risposta immunitaria ai vaccini. L'idrossido di alluminio e il fosfato di alluminio sono gli adiuvanti più comunemente utilizzati nei vaccini. Nessuna reazione di ipersensibilità immediata è stata documentata a causa di questi adiuvanti. Tuttavia, allergia da contatto e piccoli granulomi o noduli con orticaria persistente nel sito possono verificarsi a seguito della somministrazione di vaccini contenenti alluminio e sono stati osservati in 38 bambini su 4758 (0,83%) seguiti prospetticamente [ 104 ]. Questi granulomi tipo orticaria in genere persistono per diversi mesi e raramente fino a diversi anni. Il follow up da 5 a 9 anni dopo la diagnosi iniziale nei bambini affetti ha rivelato che la maggior parte dei bambini non era più positiva al test allergologico dell'alluminio [ 105 ]. Noduli recidivanti più grandi nei siti di iniezione di vaccini contenenti alluminio sono stati riportati raramente e hanno portato a biopsie per escludere tumori in individui predisposti [ 106 ]. Un aumento del tasso di anafilassi e di altre reazioni di ipersensibilità immediata è stato segnalato in Canada associato a un AS03 (nome commerciale di un adiuvante immunologico a base di squalene utilizzato in vari vaccini da GlaxoSmithKline) vaccino influenzale pandemico H1N1 [ 107 ]. Uno studio caso-controllo ha rivelato tassi più elevati di allergia alimentare nei soggetti affetti, ma non è stata fornita alcuna prova che le reazioni fossero dovute a questo adiuvante [ 108 ]. Nessun aumento del rischio di reazioni allergiche è stato notato in una revisione sistematica della sicurezza dell'MF59 (nome commerciale di un adiuvante immunologico a base di squalene da parte di Novartis), che è un vaccino antinfluenzale contenente adiuvante usato in Europa per i bambini [ 109 ]. Questo vaccino è stato autorizzato per l'uso nelle persone di età  $\geq$  65 anni negli Stati Uniti e non vi è alcuna indicazione di un aumento delle segnalazioni di reazioni allergiche nelle sperimentazioni cliniche negli anziani fino ad oggi [ 110 ].

## Agenti antimicrobici

La gentamicina, la tetraciclina, la neomicina, la streptomina e la polimixina B sono utilizzate durante il processo di produzione di vaccini per prevenire la crescita di batteri o funghi [ 103 ]. Sebbene la maggior parte di questi antimicrobici venga rimossa durante il processo di purificazione, in alcuni vaccini possono essere presenti tracce di tracce. Questi agenti antimicrobici possono causare reazioni di ipersensibilità da contatto o raramente sistemiche se utilizzate in contesti clinici a dosi terapeutiche (ad es. Trattamento di un'infezione). Tuttavia, le reazioni allergiche associate alle quantità in tracce presenti nei vaccini non sono state ben documentate [ 111 ].

## Conservanti

Il timerosal e il 2-fenossietanolo sono usati in fiale multidose di vaccini per prevenire la crescita batterica. Il timerosal è stato utilizzato in diversi vaccini utilizzati negli Stati Uniti fino al 2001, ma è stato rimosso come conservante nei vaccini utilizzati nei bambini piccoli come misura precauzionale a causa di preoccupazioni teoriche sulla tossicità del mercurio [102]. Alcune fiale multidose di vaccini antinfluenzali inattivati contengono quantità di timerosal e tracce possono essere trovate in alcuni altri vaccini in cui il timerosal è stato usato durante il processo di produzione, ma la maggior parte stata rimossa dal prodotto finale. Il timerosal nei vaccini è stato

associato ad allergia da contatto e raramente a reazioni allergiche sistemiche [ [112](#) , [113](#) ]. 2-fenossietanolo e fenolo non sono stati associati a reazioni di ipersensibilità immediate.

### **Lattice**

Il lattice naturale può causare reazioni di ipersensibilità immediata, compresa l'anafilassi [ [114](#) ]. Il lattice è presente nei tappi di gomma su alcune fiale di vaccino e sugli stantuffi in alcune siringhe di vaccini preriempiti (vedere la Tabella [2](#)). Vi sono segnalazioni di reazioni di ipersensibilità immediata al lattice in questo contesto, ma nella maggior parte dei casi non sono stati condotti studi specifici per determinare che il lattice fosse la causa della reazione di ipersensibilità immediata [ [43](#) , [115](#) ]. Tuttavia, i pazienti con grave allergia al lattice dovrebbero evitare i vaccini confezionati con tappi contenenti lattice e pistoni a siringa se possibile. Potrebbero essere disponibili vaccini alternativi senza il rischio di esposizione al lattice naturale. Il lattice sintetico che non è allergenico, ha sostituito il lattice naturale nella maggior parte dei prodotti. Un elenco di vaccini contenenti lattice naturale nella confezione si trova nell'indice del CDC Pink Book [ [116](#) ].

### **Approccio al paziente con anamnesi di reazione allergica a un vaccino**

Sono stati pubblicati numerosi parametri di pratica eccellenti, recensioni e linee guida che descrivono la gestione clinica dei pazienti con sospetta allergia al vaccino [ [4](#) , [117](#) - [120](#) ]. L'approccio suggerito da Caubet e colleghi [ [120](#) ] e riprodotto, con piccole modifiche, qui in Fig. [1](#). Avvertenze che possono alterare la gestione di pazienti specifici sono menzionate nella legenda di Fig. [1](#) e sono discusse in maggior dettaglio da Wood et al. [ [119](#) ] e Kelso et al. [ [4](#) ]

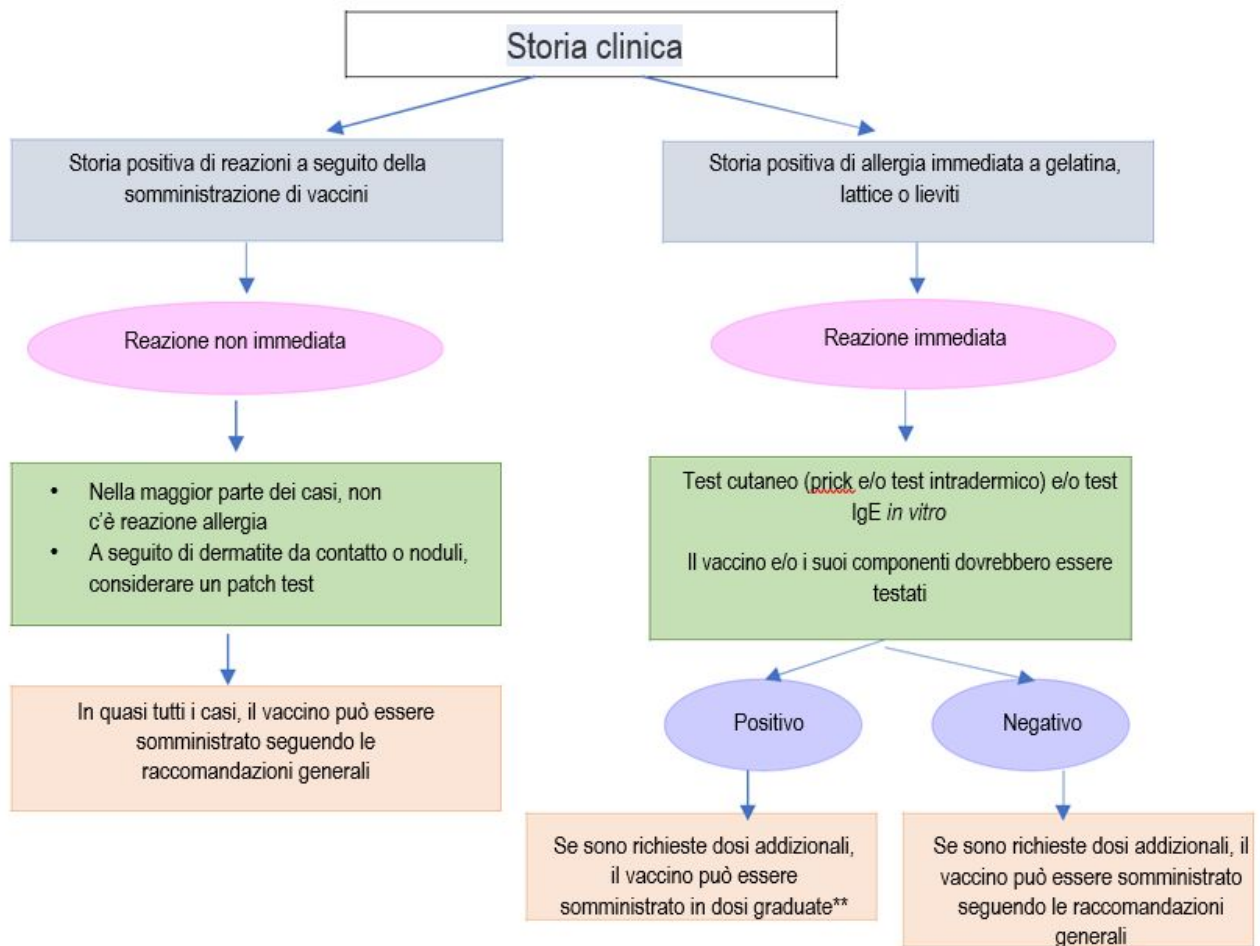


Fig. 1

Gestione dei pazienti con sospetta ipersensibilità a un vaccino e pazienti con allergia nota a un componente vaccinale (modificato da Caubet et al., 2014, stampato con il permesso di Wiley) [120]. \* Per i pazienti allergici all'uovo, vedere il testo (approccio al paziente con possibili allergie a cibi o altri materiali che possono anche essere componenti di vaccini o confezioni di vaccini). \*\* Per i pazienti con test cutaneo positivo a un vaccino, prendere in considerazione l'analisi del rischio-beneficio sulla base dell'evidenza sierologica dell'immunità corrente e del livello di rischio per la malattia bersaglio. Vedi Wood et al. [ 119 ]

## Approccio al paziente con preoccupazioni riguardanti possibili reazioni allergiche ai vaccini

Alcune raccomandazioni possono cambiare in modo che il lettore sia incoraggiato ad accedere alle informazioni più aggiornate quando possibile, ad esempio dal Centers for Disease Control ([www.cdc.gov/vaccines](http://www.cdc.gov/vaccines)). La ricerca di reazioni allergiche a seguito della somministrazione simultanea di vaccini multipli e / o di vaccini combinati è sempre più comune e può essere difficile. Se vengono indicati esami sierologici o cutanei, lo sperimentatore può scegliere di dare la priorità alle valutazioni in base a ciò che sospettano essere gli allergeni più probabili.

Quando si procede alla somministrazione di dosi aggiuntive di vaccini indicati, lo sperimentatore dovrà valutare ciascun vaccino separatamente quando possibile. I vaccini coniugati con polisaccaridi e proteine possono richiedere l'analisi delle proteine coniugate ai polisaccaridi e di

altri componenti del vaccino poiché i polisaccaridi semplici sono meno probabili cause di reazioni allergiche.

La maggior parte delle domande sull'allergia al vaccino derivano da due preoccupazioni generali. La prima riguarda i pazienti che hanno avuto una possibile reazione alla vaccinazione precedente, mentre la seconda riguarda i pazienti con un'allergia nota - come l'allergia alle uova - che potrebbe metterli a rischio per vaccinazioni specifiche (vedere sotto il titolo "[Approccio al paziente con possibili allergie a cibi o altri materiali che possono essere anche componenti di vaccini o confezioni di vaccini](#)"). Qui ci concentreremo sul paziente che presenta preoccupazioni riguardo a una sospetta reazione a un vaccino precedente.

L'approccio specifico a questi pazienti deve considerare attentamente diverse domande chiave:

1. L'evento riportato è stato coerente con un'allergia IgE mediata in termini di segni, sintomi e tempi? Ad esempio, il paziente che ha una storia di orticaria, angioedema e distress respiratorio che si è verificata cinque minuti dopo la somministrazione del vaccino è molto diverso dal paziente che ha subito un rash non specifico 24 ore dopo la somministrazione del vaccino (vedere le definizioni sopra).
2. Il paziente ha sperimentato anafilassi o eritema documentati o sospetti a qualsiasi vaccino precedente? In tal caso, ciò potrebbe aiutare a focalizzare la valutazione su componenti specifici del vaccino che sono comuni tra i vaccini sospettati di provocare reazioni.
3. Il paziente avrà bisogno di dosi aggiuntive di questo vaccino o di altri vaccini con costituenti comuni? Anche se il paziente non avrà bisogno di dosi aggiuntive del vaccino, una reazione allergica potrebbe indicare ipersensibilità a un componente del vaccino che potrebbe essere contenuto in altri vaccini che il paziente riceverà. Pertanto, è necessaria una valutazione approfondita anche se non sono richieste ulteriori dosi del vaccino sospetto.

Con queste domande in mente, ogni paziente può quindi essere avvicinato individualmente usando una combinazione di valutazione clinica, test di laboratorio e ri-somministrazione cauta delle vaccinazioni necessarie.

## Valutazione clinica

Il medico deve prima decidere se le dosi future del vaccino sono veramente necessarie. Questa valutazione deve considerare il rischio di rivaccinazione contro il rischio di contrarre la malattia prevenibile dal vaccino e la gravità della malattia acquisita. Alcuni vaccini possono essere considerati meno importanti di altri in base al rischio probabile di esposizione e presenza di fattori di rischio sottostanti. Poiché molti vaccini vengono somministrati in serie, alcuni individui possono aumentare le risposte protettive dalle dosi già somministrate e un numero minore rispetto alle dosi raccomandate può produrre un'immunità duratura. Potrebbe pertanto essere un'opzione ragionevole per misurare e monitorare i titoli di IgG per valutare il livello di protezione e la necessità di dosi future, riconoscendo che i livelli di anticorpi non sono una misura utile di protezione per tutti i vaccini e che l'immunità potrebbe svanire nel tempo.

## Test allergologici con vaccini e costituenti del vaccino

Se viene determinato che devono essere somministrate dosi aggiuntive di un vaccino, devono essere eseguiti test cutanei con il vaccino e / o i costituenti del vaccino. Questo processo può essere relativamente semplice se solo un singolo vaccino antigene fosse somministrato o molto più complicato se alla stessa visita fossero stati somministrati più vaccini o vaccini multivalenti (ad es. MPR), che è certamente la norma per il tipico incontro pediatrico.

È stato suggerito un numero di approcci al vaccino mediante test cutaneo, ma le linee guida attuali raccomandano che il test venga avviato con un test cutaneo alla vaccinazione a pieno regime, a meno che il paziente non abbia una storia di anafilassi grave, nel qual caso è opportuno diluire il vaccino 1:10 o anche 1:100 per iniziare il prick test cutaneo [ 4, 118 ] (D). Se il prick test cutaneo con un vaccino a piena potenza è negativo, deve essere eseguito un test intradermico con il vaccino diluito 1: 100. Tutti i test devono essere interpretati attentamente con appropriati controlli positivi e negativi, riconoscendo che possono verificarsi risultati di test cutanei falsamente positivi. Questi possono essere il risultato di risposte IgE reali, ma clinicamente irrilevanti o di effetti irritanti del vaccino. Uno studio caso-controllo su un bambino con anamnesi positiva per anafilassi ai test positivi sulla pelle del vaccino pneumococcico 23-valente e test IgE in vitro sull'intero vaccino, includeva nove controlli [ 121 ] (C). In uno studio le reazioni irritanti erano comuni a concentrazioni di 1:10 o vaccini non diluiti, in particolare con vaccini influenzali, MPR e varicella [ 122 ]. Alla concentrazione 1:100, le percentuali di reazioni irritanti erano molto meno comuni con il più frequente tra il 5% per DT e DTaP e il 15% per l'influenza. È anche importante riconoscere che le risposte ritardate (12-24 ore) ai test della pelle vaccinale sono comuni, molto probabilmente rappresentano l'immunità cellulo-mediata precedentemente stabilita o la formazione di un complesso immunitario in pazienti con alti titoli di anticorpi ai componenti del vaccino [ 123 ] (D), e non dovrebbe destare preoccupazione nella valutazione dell'allergia al vaccino mediata da IgE [ 122 ].

Se il sospetto vaccino contiene componenti specifici noti per essere potenzialmente allergenici, è necessario eseguire anche test per tali componenti. Questi includono principalmente uovo (per reazioni a febbre gialla o vaccini antinfluenzali), gelatina (vedi Tabella 3) per il contenuto di gelatina di vaccini specifici), lattice e lievito. Sono disponibili in commercio reagenti per test cutanei per uova e lievito. Le soluzioni per il test cutaneo per la gelatina possono essere preparate sciogliendo un cucchiaino di gelatina in polvere in 5 ml di soluzione salina normale. Estratti di test cutanei per il lattice sono disponibili in commercio in molti paesi, ma non negli Stati Uniti. Oltre ai test cutanei, i test in vitro per le IgE allergene-specifiche sono disponibili nella maggior parte dei laboratori commerciali di uova, gelatina, lattice e lievito. Per la gelatina, è importante condurre analisi sia per i prodotti suini che per i bovini.

## **Tabella 3 Vaccini contenenti gelatina approvati per l'uso negli Stati Uniti (tipo nero) e in Europa (tipo blu) 2015**

Da: [International Consensus \(ICON\): reazioni allergiche ai vaccini](#)

Vaccino	Contenuto di gelatina
Influenza (Fluzone [solo in IM trivalente a dose standard], Sanofi Pasteur)	250 microgrammi per dose da 0,5 ml
Influenza (FluMist, vaccini MedImmune)	2000 microgrammi per dose da 0,2 ml
Influenza (Fluenz Tetra, MedImmune LLC)	Quantità non specificata di gelatina idrolizzata, tipo A per dose da 0,2 ml
Morbillo, parotite, rosolia (MMRII, Merck)	14.500 microgrammi per dose da 0,5 ml
Morbillo, parotite, rosolia, varicella (MM-RVAXPRO, Sanofi Pasteur)	Quantità non specificata di gelatina idrolizzata per dose da 0,5 ml
Morbillo, parotite, rosolia, varicella (ProQuad, Merck)	11.000 microgrammi per dose da 0,5 ml
Morbillo, parotite, rosolia, varicella (ProQuad, commercializzato in Europa da Sanofi Pasteur)	Quantità non specificata di gelatina idrolizzata per dose da 0,5 ml
Rabbia (RabAvert, Novartis)	12.000 microgrammi per dose da 1,0 ml
Vaccino tifoide Live Ty21a orale (Vivotif, Crucell)	Capsula
Varicella (VARIVAX, Merck)	12.500 microgrammi per dose da 0,5 ml
Febbre gialla (YF-VAX, Sanofi Pasteur)	7.500 microgrammi per dose da 0,5 ml
Zoster (ZOSTAVAX, Merck)	15.580 microgrammi per dose da 0,65 ml
Zoster (ZOSTAVAX, commercializzato in Europa da Sanofi Pasteur)	Quantità non specificata di gelatina idrolizzata per 0,65 ml di dose

1. Le informazioni fornite nei documenti sulle caratteristiche del prodotto delle relazioni pubbliche di valutazione europee (EPAR) non specificano le quantità per gli eccipienti

Esempi di test cutanei e sierologici che sarebbero appropriati nella valutazione delle reazioni sospette a specifici vaccini sono presentati nella Tabella 4 .

## Tabella 4 Esempi di test utilizzati per valutare vaccini specifici sospettati di provocare reazioni allergiche

Da: [International Consensus \(ICON\): reazioni allergiche ai vaccini](#)



Vaccino	Test cutaneo	Test IgE in vitro
DTaP, Td, Tdap	DTaP, Td, Tdap, tossoide tetano, gelatina, latte	Gelatina, latte
Epatite B	Epatite B, lievito	Lievito
Influenza	Influenza, uova, gelatina	Uovo, Gelatina
MMR	MMR, morbillo, parotite, rosolia, gelatina	Gelatina
Varicella o Zoster	Varicella o Zoster, Gelatina	Gelatina
Febbre gialla	Febbre gialla, uovo, gelatina	Uovo, Gelatina

• Quando possibile, lo stesso vaccino dello stesso produttore che è stato somministrato al momento della reazione dovrebbe essere usato per i test

### Somministrazione di vaccini a pazienti con anamnesi di una sospetta reazione allergica

Se sia il test cutaneo che il test in vitro sono negativi, specialmente se il test intradermico al vaccino negativo, la possibilità che il paziente abbia un'allergia IgE mediata al vaccino o di qualsiasi costituente vaccino è molto piccola. La dose abituale di vaccino può quindi essere somministrata con almeno un periodo di osservazione di 30 minuti dopo la vaccinazione in una struttura in cui l'anafilassi possono essere riconosciuti e gestiti con adrenalina e altri trattamenti di supporto.

Se i test cutaneo ed in vitro sul vaccino o sul componente vaccinale sono positivi, devono essere considerati approcci alternativi alla vaccinazione. Tuttavia, se il vaccino è considerato necessario - cioè, il beneficio del vaccino supera nettamente il potenziale rischio di somministrazione del vaccino - di solito è possibile somministrare il vaccino in sicurezza usando un protocollo a dose graduata [ 4 ]. Queste decisioni dovrebbero essere attentamente valutate caso per caso, riconoscendo che anche l'amministrazione che usa un protocollo a dose graduata comporta ancora un rischio di anafilassi per il rischio teorico. Questo dovrebbe essere condotto con il consenso informato e solo in un ambiente preparato per trattare l'anafilassi. Come accennato in precedenza, un approccio generale al paziente con una sospetta reazione allergica al vaccino è presentato nell'algoritmo in Figura 1.

### Approccio al paziente con possibili allergie a cibi o altri materiali che possono essere anche componenti di vaccini o confezioni di vaccini

La situazione più comune che coinvolge gli allergici chiamati a valutare i pazienti è quella in cui un paziente ha una sospetta allergia a una sostanza ingerita (es. Uovo, latte, gelatina) o altri allergeni (ad es. Lattice) che è anche un costituente di un vaccino. In alcune circostanze, l'allergia preesistente ad un componente vaccinale è stata dimostrata come la causa di reazioni anafilattiche ai vaccini contenenti il componente (ad es. Gelatina). Tuttavia, l'allergia ai componenti dei vaccini è stata sospettata o dimostrata come causa di reazioni allergiche ai vaccini solo in circostanze molto rare. Le raccomandazioni sono descritte di seguito.

#### Uova

Chiedere ai pazienti se siano allergici alle uova è un procedimento adeguato per l'allergia all'uovo

[ 124 ]. La maggior parte dei pazienti che reagirebbero all'ingestione di uova cotte con mezzi standard, tollerano prodotti da forno contenenti uova senza alcuna reazione. Tali pazienti sarebbero comunque considerati allergici all'uovo ai fini della valutazione del rischio del vaccino [ 124 ]. I pazienti rari possono essere allergici solo alle proteine dell'uovo termolabili (uovo crudo) e potrebbero non pensare di essere allergici all'uovo [ 125 ].

I componenti morbillo e parotite del vaccino morbillo-parotite-rosolia (MPR) [ 126 ] e un tipo di vaccino contro la rabbia [ 127 ] sono coltivati in colture di fibroblasti di embrioni di pollo. Un rapporto di reazioni anafilattiche al vaccino MPR in due bambini allergici alle uova ha portato alla nozione che il vaccino contiene proteine dell'uovo che potrebbero causare reazioni nei destinatari allergici all'uovo [ 128 ]. Gli autori hanno affermato che un'analisi del vaccino aveva mostrato che conteneva 1 ng di ovalbumina [ 128 ], sebbene uno studio precedente non fosse stato in grado di rilevare l'ovalbumina [ 129 ] e uno studio successivo è stato in grado di rilevare solo "37 pg di materiale tipo ovalbumina" [ 79 ]. Anche se il vaccino contiene quantità misurabili di ovalbumina o proteine a reazione crociata, queste quantità riportate sarebbero troppo piccole per suscitare reazioni allergiche [ 130 ]. Numerosi studi hanno dimostrato la sicurezza dell'MPR in un gran numero di bambini allergici alle uova [ 80 , 131 ] (C). Pertanto, l'allergia all'uovo non è più considerata una controindicazione alla somministrazione del vaccino MPR e i destinatari non devono essere sottoposti a screening per l'allergia all'uovo [ 7 , 132 ]. Come descritto di seguito, la maggior parte delle reazioni anafilattiche al vaccino MPR sono state attribuite all'allergia alla gelatina.

La maggior parte dei vaccini influenzali inattivati (IIV) e il vaccino influenzale vivo attenuato somministrato per via intranasale (LAIV) sono coltivati in uova e contengono quantità misurabili di ovoalbumina [ 124 ]. L'allergia all'uovo è stata considerata una controindicazione alla somministrazione di questi vaccini per molti anni; tuttavia ora sappiamo che questi pazienti possono tranquillamente ricevere i vaccini antinfluenzali (vedere la sezione precedente " Vaccino influenzale") [ 133 ]. L'incidenza di anafilassi dopo il vaccino influenzale è stimata in circa un milione di dosi [ 61 , 134 , 135 ]. Tuttavia, lo stato di allergia alle uova dei pazienti che hanno avuto tali reazioni è sconosciuto e sono state riportate anche reazioni anafilattiche dopo la somministrazione di vaccino antinfluenzale esente da uova [ 136 ]. Ventotto studi che riguardano specificamente la sicurezza della somministrazione dell'IV ai soggetti allergici all'uovo hanno valutato collettivamente oltre 4300 soggetti, tra cui oltre 650 con storie di reazioni anafilattiche all'ingestione dell'uovo, con tassi di reazione simili ai soggetti non allergici all'uovo e senza reazioni serie [ 130 ]. Ciò è probabilmente dovuto al fatto che i vaccini commercializzati negli Stati Uniti non contengono una quantità sufficiente di ovalbumina per innescare una reazione anche nei soggetti allergici alle uova. Tutti i vaccini antinfluenzali attualmente disponibili negli Stati Uniti e in Europa contengono meno di 1 mcg di ovalbumina per dose [ 124 , 137 , 138 ]. Tuttavia, per molti dei vaccini disponibili in altre aree del mondo, il contenuto di proteine dell'uovo è sconosciuto.

Dato l'ampio numero di prove che dimostrano la sicurezza dell'IIV nei destinatari allergici all'uovo, sono state pubblicate dichiarazioni approvate dalla Joint Task Force degli Stati Uniti sui Parametri pratici e dal Comitato consultivo nazionale canadese sull'immunizzazione [ 69 , 139 ]. Questi documenti affermano che qualsiasi vaccino antinfluenzale approvato per età può essere usato in qualsiasi paziente indipendentemente dallo stato di allergia all'uovo e che non sono richieste precauzioni speciali [ 69 , 139 ] (A). Come sopra, l'anafilassi può raramente verificarsi in qualsiasi paziente dopo il ricevimento di qualsiasi vaccino e i fornitori devono essere pronti a riconoscere e iniziare il trattamento per tali reazioni [ 16 ].

Al momento in cui sono state formulate queste raccomandazioni, gli studi non erano indirizzati alla sicurezza di LAIV nei pazienti allergici all'uovo. Tuttavia, tre recenti studi hanno valutato la somministrazione di LAIV in bambini 955 allergici all'uovo (collettivamente) senza reazioni allergiche sistemiche [ [140](#) - [142](#) ] (Des Roches C, Turner (BMJ) B, Turner (JACI) B). Pertanto, LAIV può anche essere somministrato in sicurezza senza particolari precauzioni per i destinatari allergici all'uovo. Nel 2015 l'ACIP non ha raccomandato l'uso di LAIV in persone con allergia all'uovo a causa della mancanza di dati [ [143](#) ]. Per gli adulti con anamnesi di anafilassi in seguito all'ingestione delle uova, e stata raccomandata l'IIV ricombinante e le linee guida hanno richiesto l'osservazione per almeno 30 minuti dopo l'IIV. Queste linee guida sono in fase di revisione attiva e dovrebbero essere riviste a breve sulla base degli studi recentemente completati che indicano che LAIV può essere utilizzato in soggetti allergici alle uova e che potrebbero non essere necessarie speciali precauzioni dopo l'IIV.

Il vaccino contro la febbre gialla viene preparato in embrioni di pollo [ [144](#) ] e contiene quantità misurabili di ovalbumina [ [129](#) ]. Il vaccino può contenere anche proteine di pollo [ [145](#) ]. Reazioni anafilattiche sono state riportate dopo la somministrazione del vaccino per la febbre gialla, ma lo stato di allergia all'uovo di questi pazienti non è noto [ [146](#) ]. Non ci sono studi che valutano la somministrazione del vaccino contro la febbre gialla come una singola dose nel solito modo ai riceventi allergici alle uova e quindi non è noto se ciò induca o meno reazioni allergiche. Il foglietto illustrativo descrive un protocollo per il patch test vaccinale in soggetti allergici all'allergia ai polli o alle uova [ [144](#) ]. Viene eseguito un patch test con il vaccino diluito 1:10 e, se negativo, viene effettuato un patch test intradermico con il vaccino diluito 1: 100. Se questi patch test sono negativi, il vaccino può essere somministrato nel modo usuale. Se i patch test sono positivi, il vaccino può essere somministrato in dosi graduate sotto osservazione, dando le seguenti quantità a intervalli di 15 min: 0,05 ml di una diluizione 1:10 e poi usando il vaccino a piena forza, 0,05 ml, 0,10 ml, 0,15 ml e infine 0,20 ml. Questo o simili protocolli hanno permesso ai pazienti allergici all'uovo di ricevere in sicurezza il vaccino contro la febbre gialla [ [145](#) , [147](#) , [148](#) ].

## Gelatina

Mentre semplicemente chiedere ai pazienti se sono allergici alle uova è in genere una modalità adeguata come sopra, lo stesso potrebbe non essere vero per l'allergia alla gelatina. Molti pazienti che hanno avuto reazioni anafilattiche a vaccini contenenti gelatina tollerano l'ingestione di gelatina [ [149](#) ]. Presumibilmente questo perché l'ingestione consente la digestione della gelatina in frammenti di peptidi più piccoli e meno allergenici [ [150](#) ]. Pertanto, ai candidati per i vaccini contenenti gelatina dovrebbe comunque essere chiesto, indipendentemente dal fatto che siano o meno allergici alla gelatina e coloro che riferiscono di tale allergia dovrebbero essere valutati prima di ricevere tali vaccini. Tuttavia, quando si valuta un paziente che ha subito un'apparente reazione allergica dopo aver ricevuto un vaccino contenente gelatina, il fatto che il paziente possa ingerire gelatina senza incidenti non esclude l'allergia alla gelatina come causa della reazione del vaccino.

Le gelatine utilizzate negli alimenti e nei vaccini possono essere di origine bovina o suina [ [149](#) ], che sono estensivamente, ma non completamente, cross reattive [ [149](#) , [151](#) , [152](#) ]. Gli anticorpi IgE sierici specifici per la gelatina sia bovina che suina sono commercialmente disponibili. Sebbene non vi siano estratti commerciali approvati per test cutanei per gelatina, un estratto grezzo per un patch test può essere fatto sciogliendo 1 cucchiaino (5 g) di qualsiasi sapore di gelatina zuccherata in 5 mL di soluzione salina normale [ [117](#) ]. È necessario prendere in considerazione l'esecuzione

di entrambi i test in vitro e il test in vivo in pazienti con anamnesi di reazioni allergiche all'ingestione di gelatina o al ricevimento di un vaccino contenente gelatina [ 4 , 6 ].

La gelatina è aggiunta a molti vaccini (per lo più vivi attenuati virali) come stabilizzatore (Tab. 4).

È il componente del vaccino che è stato dimostrato in modo più convincente essere responsabile delle reazioni allergiche. Il caso clinico originale descriveva un paziente che aveva avuto una reazione anafilattica dopo aver ricevuto il vaccino MPR e che aveva precedentemente avuto reazioni allergiche dopo l'ingestione di gelatina [ 152 ]. L'unico costituente del vaccino a cui ha prodotto l'anticorpo IgE è stata la gelatina e gli studi di inibizione RAST hanno dimostrato cross-reattività tra la gelatina di origine alimentare e la gelatina farmaceutica utilizzata nel vaccino. Studi successivi hanno dimostrato che la gelatina e l'allergene colpevole nelle reazioni anafilattiche all'MPR [ 149 , 153 , 154 ], varicella [ 84 , 155 ], encefalite giapponese [ 156 ] e vaccini TBE [ 157 ]. In alcuni paesi, i produttori di vaccini hanno rimosso la gelatina dai vaccini o cambiato in una gelatina più idrolizzata, e quindi meno allergenica, e questo è stato associato a marcate diminuzioni delle reazioni allergiche a questi vaccini [ 71 , 86 , 158 , 159 ].

In un paziente con anamnesi di reazione allergica all'ingestione di gelatina o al ricevimento di un vaccino contenente gelatina che richiede dosi aggiuntive dello stesso o di un altro vaccino contenente gelatina, i test di gelatina in vitro e in vivo devono essere eseguiti come sopra. Inoltre, un prick test deve essere eseguito con il vaccino a piena forza e, se negativo, un patch test intradermico deve essere eseguito con il vaccino diluito 1: 100 [ 4 , 119 , 122 ]. Se i test cutanei sono negativi, il vaccino può essere somministrato nel modo consueto e il paziente deve rimanere in osservazione per 30 minuti in seguito [ 4 ]. Se i test cutanei sono positivi e sono richieste dosi aggiuntive del vaccino, il vaccino può essere somministrato in dosi incrementali sotto osservazione, rimanendo pronti per trattare una reazione allergica [ 4 ]. Ad esempio, per un vaccino in cui il volume della dose normale è 0,5 ml, si può tenere sotto osservazione a intervalli di 15 minuti: 0,05 ml di una diluizione 1:10 e poi utilizzando il vaccino a piena forza, 0,05 ml, 0,10 ml, 0,15 ml e infine 0,20 ml.

## Latte

L'allergia al latte è abbastanza comune, soprattutto nei bambini. Una serie di casi è stata pubblicata su otto bambini con grave allergia al latte che hanno avuto reazioni allergiche ai vaccini DTaP o Tdap [ 160 ]. Tutti i bambini presentavano livelli sierici molto elevati di anticorpi IgE specifici del latte. I patch test non sono stati eseguiti con i vaccini. Tuttavia, sebbene i lotti specifici di vaccini che hanno causato le reazioni non fossero disponibili per il test, sono stati analizzati altri lotti degli stessi vaccini e si è riscontrato che contenevano quantità di nanogrammi di caseina. I batteri utilizzati nella preparazione di questi vaccini vengono coltivati in terreni di coltura contenenti aminoacidi derivati dalla caseina [ 160 ]. È stato anche pubblicato un caso che riguardava quattro bambini allergici al latte che hanno avuto reazioni allergiche dopo aver ricevuto una particolare marca di vaccino antipolio orale contenente alfa-lattoalbumina [ 161 ]. La stragrande maggioranza dei bambini allergici al latte riceve questi vaccini senza incidenti. Se l'allergia al latte è responsabile di queste reazioni, probabilmente coinvolge la rarissima coincidenza di un paziente squisitamente allergico e un particolare lotto di vaccino contaminato da frammenti di peptidi di latte più grandi [ 162 ]. Pertanto, non sono richieste precauzioni speciali per la somministrazione di vaccini a pazienti allergici al latte [ 162 , 163 ]. Tuttavia, se un paziente allergico al latte subisce una reazione allergica a uno di questi vaccini, deve essere presa in considerazione la possibilità che le proteine del latte contaminino il vaccino.

## Lievito

Il lievito *Saccharomyces cerevisiae* è comunemente noto come lievito di birra. Una malattia professionale nota come asma da fornaio è solitamente dovuta ad allergia ai cereali, [ [164](#) , [165](#) ], ma raramente può essere causata da allergia a *S. cerevisiae* [ [166](#) ]. Questo lievito è anche una causa molto rara di allergia alimentare [ [167](#) ]. Inoltre, alcuni pazienti ritengono di soffrire di "sindrome da ipersensibilità al lievito", una condizione non definita e non provata [ [168](#) ], e potrebbero anche considerarsi allergici al lievito. I vaccini dell'epatite B possono contenere proteine virali coltivate in *S. cerevisiae* e contengono 1-5% di proteina del lievito residua (fino a 25 mg per dose) [ [169](#) , [170](#) ]. Il vaccino quadrivalente del papillomavirus umano contiene anche una proteina del lievito residua (meno di 7 microgrammi per dose) [ [171](#) ]. Una revisione di 180.895 segnalazioni di eventi avversi a VAERS ha rivelato 107 segnalazioni che menzionavano una storia di allergia al lievito e l'insorgenza di sintomi dopo ogni vaccinazione [ [172](#) ].

Ottantadue di quelle 107 segnalazioni riguardavano il vaccino contro l'epatite B e 11 di questi 82 descrivevano possibili reazioni anafilattiche. Le altre relazioni descrivono reazioni comuni del vaccino come reazioni al sito di iniezione o febbre. Quattro segnalazioni hanno descritto possibili reazioni anafilattiche nei soggetti che hanno segnalato allergia al lievito dopo aver ricevuto vaccini non contenenti lievito. Pertanto, sia l'allergia al lievito che le reazioni avverse al vaccino attribuibili all'allergia al lievito sembrano essere estremamente rare. Un paziente che riferisce un'allergia al lievito deve essere attentamente interrogato sulla natura dell'esposizione, sulla natura e sui tempi dei sintomi e sottoporsi a test cutanei alla puntura o al test degli anticorpi IgE specifici del siero con *S. cerevisiae* per rivelare se è un raro paziente che potrebbe avere sintomi dovuti ad allergia al lievito IgE-mediata. In tali pazienti, sembrerebbe prudente, prima della vaccinazione contro l'epatite B, eseguire test sulla pelle del vaccino e, se positiva, somministrare il vaccino in dosi graduate come sopra descritto per i vaccini contenenti gelatina o utilizzare un vaccino non coltivato nel lievito.

## Lattice

La potenziale esposizione al lattice nei vaccini è correlata alla confezione, alla fiala o alla siringa [ [173](#) ]. La "gomma" nei tappi dei flaconcini di vaccino o nelle punte del pistone della siringa può essere in lattice di gomma naturale (DNR) secco o in gomma sintetica. Quelli fatti con DNR pongono un rischio teorico per i pazienti allergici al lattice. Tuttavia, a differenza dei prodotti flessibili in lattice come guanti e palloncini dai quali l'allergene al lattice può essere facilmente eluito [ [174](#) ], è difficile eluire l'allergene al lattice da questi prodotti in gomma stampati [ [175](#) ].

Una revisione di 167.233 segnalazioni di eventi avversi a VAERS ha rivelato 147 segnalazioni che menzionavano una storia di allergia al lattice e l'insorgenza di sintomi dopo ogni vaccinazione [ [115](#) ]. Ventotto di questi 147 rapporti descrivono possibili reazioni allergiche nei soggetti vaccinati, solo due dei quali sono stati ricoverati in ospedale e tutti sono guariti completamente. Le segnalazioni riguardavano un'ampia varietà di vaccini che potevano contenere o meno lattice nella confezione. Pertanto, sembra che le reazioni allergiche ai vaccini causate dal lattice nella confezione siano estremamente rare. Quindi, non sono necessarie precauzioni speciali, oltre all'uso di guanti non in lattice per l'iniezione, quando si somministrano vaccini a pazienti allergici al lattice, oltre al breve periodo di osservazione raccomandato dopo la somministrazione di qualsiasi vaccino a qualsiasi paziente. Tuttavia, come per ogni paziente, i fornitori devono essere preparati a trattare condizioni e reazioni allergiche insolite.

## Bisogni insoddisfatti

Le reazioni allergiche ai vaccini sono eventi rari ma potenzialmente pericolosi per la vita che sono capitati male. Ad esempio, può essere possibile identificare fattori di rischio come anamnesi clinica (ad es. Malattie concomitanti), genere, specifici polimorfismi genetici e esposizioni concomitanti che possono funzionare indipendentemente o di concerto per aumentare il rischio di una reazione o un esito scarso se tale la reazione ha luogo. Inoltre, l'attuale valutazione dei pazienti che hanno avuto una reazione allergica grave a un vaccino è piuttosto complessa e sarebbe accelerata se fossero disponibili test in vitro affidabili. Un elenco di studi futuri suggeriti è presentato nella Tabella 5.

## Tabella 5 Priorità di ricerca per le reazioni allergiche associate alle immunizzazioni

Da: [International Consensus \(ICON\): reazioni allergiche ai vaccini](#)

1	Uno studio caso-controllo per valutare i fattori di rischio tra cui precedenti esposizioni a vaccini, alimenti, fattori ambientali, genere e storia clinica.
2	Comprensione dei fattori genetici che predispongono alle reazioni allergiche e in particolare all'anafilassi, a seguito di vaccini comunemente usati.
3	Valutazione di una lista di controllo semplificata con illustrazioni delle fasi che dovrebbero essere adottate per un paziente con anafilassi sospetta accoppiato con lo sviluppo di un piccolo kit standard da collocare in cliniche di immunizzazione con istruzioni semplificate su come somministrare adrenalina, fluidi IV, steroidi, e antistaminici.
4	Sviluppo di un test in vitro (ad esempio il test di attivazione basofilo (BAT) per valutare la sensibilità agli allergeni sospetti e, quindi, evitare la necessità di test cutanei e dosi di vaccino in persone che hanno precedentemente avuto una reazione anafilattica.
5	Sviluppo di un'alternativa alla gelatina come stabilizzante nei vaccini contro il morbillo e la varicella.

## Sintesi

Le reazioni allergiche ai vaccini sono eventi rari e devono essere distinte da una serie di eventi avversi meno importanti e più frequenti dopo l'immunizzazione. Dato l'elevato numero di vaccini somministrati in tutto il mondo, un consenso internazionale per la valutazione e la gestione delle reazioni allergiche ai vaccini, come presentato qui, è importante. Questo documento fornisce linee

guida complete e accettate a livello internazionale e accesso ai documenti online per aiutare i professionisti di tutto il mondo a identificare le reazioni allergiche dopo l'immunizzazione. Fornisce inoltre un quadro per la valutazione e l'ulteriore gestione dei pazienti che presentano una reazione allergica a un vaccino o una storia di allergia ad un componente dei vaccini.

### Implicazioni globali per i comunicati stampa

Le reazioni allergiche ai vaccini sono eventi rari ma possono essere potenzialmente letali.

Dato l'elevato numero di vaccini somministrati in tutto il mondo, è fondamentale raggiungere un consenso internazionale sull'approccio ai pazienti con possibili reazioni allergiche ai vaccini e ai pazienti con altre malattie allergiche che potrebbero avere preoccupazioni in merito alla somministrazione di vaccini specifici.

Questo documento di consenso internazionale sulle "Reazioni allergiche ai vaccini" raggiunge questo obiettivo.

### Abbreviazioni

**AAAAI:** American Academy of Allergy, Ashma and Immunology

**ACAAI:** American College of Allergy, Ashma and Immunology

**ACIP:** Comitato consultivo per le pratiche di immunizzazione

**AEFI:** Evento avverso a seguito di immunizzazione

**CDC:** Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie

**CENTRALE:** Registro centrale Cochrane delle prove controllate

**CINAHL:** Indice cumulativo per la salute infermieristica e alleata



**CISA:** Rete di valutazione della sicurezza dell'immunizzazione clinica  
**DARE:** Database di abstract di recensioni di effetti  
**DTaP:** Vaccino contro la difterite tetanica e la pertosse acellulare  
**DTP:** Vaccino contro la difterite tetanica e la pertosse  
**EAACI:** Accademia europea di allergia e immunologia clinica  
**EMBASE:** Excerpta Medica dataBASE  
**FAAN:** Rete di allergie alimentari e anafilassi  
**FDA:** Food and Drug Administration  
**H1N1:** il ceppo virale H1N1 / 09 responsabile della pandemia influenzale del 2009  
**HHE:** Episodio ipotonico iporesponsivo  
**IIV:** Vaccino antinfluenzale inattivato  
**OIM:** Institute of Medicine  
**ORS:** Sindrome oculo-respiratoria  
**ICONA:** Consenso internazionale  
**JCAAI:** Consiglio congiunto di allergia, asma e immunologia  
**JE-VC:** Vaccino contro l'encefalite giapponese  
**LAIV:** Vaccino influenzale vivo attenuato  
**LAMV:** Vaccino monovalente attenuato vivo  
**MCC:** Campagna di controllo del morbillo  
**MMR:** Vaccino contro la rosolia  
**NACI:** Comitato consultivo nazionale canadese per l'immunizzazione  
**NIAID:** Istituto nazionale di allergie e malattie infettive  
**NIH:** Istituto Nazionale della Salute  
**TBE:** Encefalite trasmessa da zecche  
**TOXLINE:** Letteratura tossicologica online  
**TIV:** Vaccino influenzale trivalente  
**VAERS:** Sistema di eventi avversi del vaccino  
**VICP:** Programma di indennizzo per lesioni da vaccino negli Stati Uniti  
**VSD:** Collegamento dati di sicurezza del vaccino  
**WAO:** Organizzazione mondiale per le allergie  
**CHI:** Organizzazione mondiale della Sanità

## Dichiarazioni

### Riconoscimenti

Questo articolo è un prodotto di International Collaboration in Asthma and Allergy (iCAALL), una coalizione internazionale tra l'Organizzazione mondiale delle allergie; American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; European Academy of Allergy and Clinical Immunology; e American College of Allergy, Asthma & Immunology.

## Finanziamenti

Non ci sono stati finanziamenti specifici per sostenere lo sviluppo di questo documento. Ogni autore è stato supportato dalla sua istituzione o ha donato il proprio tempo. Le istituzioni di supporto non hanno contribuito alla progettazione, all'analisi, all'interpretazione dei dati o alla stesura di questo documento.

## Disponibilità di dati e materiali

Non applicabile.

## Contributi degli autori

SCD, NH e LR hanno contribuito alla " Introduzione "; SCD era l'autore principale in questa sezione. SCD, NH, DH, MG, RE, LR, AM e PD hanno contribuito al capitolo " Metodologia "; SCD era l'autore principale del capitolo e di tutti i sottocapitoli, si aspettano le " Definizioni ""Sezione, su cui DH ha agito come autore principale. KE, DH, RE e JK hanno contribuito alle " Reazioni allergiche al capitolo sui vaccini specifici"; KE era l'autore principale. NH, CP, MSB, JCC e RE hanno contribuito al capitolo "Componenti del vaccino"; NH era l'autore principale.

RW, MG e AM hanno contribuito al capitolo "Approccio al paziente con una storia di reazione allergica a un vaccino"; RW era l'autore principale. JK e MR hanno contribuito al capitolo "Approccio al paziente con allergie ai componenti del vaccino"; JK era l'autore principale. RE, SCD, NH e LR hanno contribuito al capitolo " Bisogni non soddisfatti "; RE era l'autore principale. Il " Sommario esecutivo " è stato scritto da SCD, NH, LR e JL; SCD era l'autore principale. Tutti gli autori hanno letto e approvato il manoscritto finale.

## Interessi conflittuali

SCD: Stephen C. Dreskin - Divisione di Allergy and Clinical Immunology, Dipartimento di Medicina, Università del Colorado, Denver School of Medicine, Aurora, CO, USA. stephen.dreskin@ucdenver.edu. SD riceve sovvenzioni dal National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda MD, USA; SD è consulente nei consigli consultivi: American Board of Allergy and Immunology & Clinical Immunization and Safety Assessment (CISA) Network (CDC) amministrato dalla Vanderbilt University, Nashville, TN, USA e Medical Expert Panel, Dipartimento di salute e servizi umani, Division of Vaccine Injury Compensation, Washington, DC, USA

NH: Neal A. Halsey - Secondo primo autore; Istituto per la sicurezza dei vaccini, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimora, Maryland, USA. nhalsey1@jhu.edu. NH ha ricevuto un onorario da Pfizer per aver prestato servizio per 1 giorno di consolazione riguardo al futuro dei vaccini. NH ha prestato servizio nei comitati di monitoraggio della sicurezza valutando la sicurezza di un vaccino sperimentale di Norovirus per Takeda e per studi sul vaccino contro il papilloma umano per Merck. NH è finanziato da CDC attraverso una borsa di studio universitaria per studi che prevedono la revisione di eventi avversi dopo i vaccini. NH è stato finanziato dall'OMS per una revisione della sicurezza dei vaccini antinfluenzali nei bambini.

JK: John M. Kelso - Divisione di allergie, asma e immunologia, Scripps Clinic, 3811 Valley Center Drive, San Diego, CA 92130, USA. kelso.john@scrippshealth.org. Segnalato nessun conflitto di interessi.

RW: Robert A. Wood - The Division of Pediatric Allergy and Immunology, Dipartimento di Pediatria, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimora, MD 21287, USA. rwood@jhmi.edu. RW riceve supporto di ricerca da NIH, DBV Technologies e Aimmune.

DH: Donna S Hummell - Divisione di Malattie Infettive, Dipartimento di Pediatria, Scuola di Medicina dell'Università Vanderbilt, Nashville, TN, USA. donna.hummell@vanderbilt.edu. Segnalato nessun conflitto di interessi.

KE: Kathryn M. Edwards - Divisione di Malattie Infettive, Dipartimento di Pediatria, Scuola di Medicina dell'Università Vanderbilt, Nashville, TN, USA. kathryn.edwards@vanderbilt.edu. KE ha ricevuto finanziamenti di ricerca da NIH, CDC e Novartis per studiare i vaccini e il loro impatto. KE ha ricevuto finanziamenti di ricerca dal NIH e dal CDC per studiare i vaccini, il loro impatto e la loro sicurezza. KE ha ricevuto finanziamenti da Novartis nell'istituto di KE per servire in un consiglio per la sicurezza e il monitoraggio di uno studio sul vaccino antinfluenzale e per studiare un vaccino streptococcico di gruppo B.

JCC: Jean-Christoph Caubet - Dipartimento di Pediatria, Ospedali universitari di Ginevra e Medical School, Università di Ginevra, Ginevra, Svizzera. Caubet719@hotmail.com. Segnalato nessun conflitto di interessi.

RE: Renata JM Engler - Dipartimento di Medicina e Pediatria, Università dei Servizi in uniforme delle Scienze della Salute, Immunologia-Allergologia-Immunizzazione, Centro medico militare nazionale Walter Reed Bethesda, MD 20889, USA. renata.engler@gmail.com. Segnalato nessun conflitto di interessi.

MG: Michael S Gold - Discipline of Pediatrics, School of Medicine, Università di Adelaide, Australia. michael.gold@adelaide.edu.au. Segnalato nessun conflitto di interessi.

CP: Claude Ponvert - Dipartimento di Pediatria, pneumologia e servizio di allergia, Ospedale Necker-Enfants Malades, 149 rue de Sevres, 75015 Parigi (Francia). claud.ponvert@orange.fr. Segnalato nessun conflitto di interessi.

PD: Pascal Demoly - Dipartimento di pneumologia e addictologie, Hopital Arnaud de Villeneuve - Ospedale universitario di Montpellier, 34295 Montpellier cedex 05 - FRANCIA e Sorbonne Universités, UPMC Parigi 06, UMR-S 1136 INSERM, IPLESP, Equipe EPAR, 75013, Parigi, Francia. pascal.demoly@inserm.fr. Segnalato nessun conflitto di interessi.

MSB: Mario Sanchez Borges - Centro Medico-Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela. sanchezbmario@gmail.com. Segnalato nessun conflitto di interessi.

AM: Antonella Muraro - Centro di riferimento per le allergie alimentari Dipartimento di salute delle donne e dei bambini, Università di Padova, Padova. muraro@centroallergiealimentari.eu. Segnalato nessun conflitto di interessi.

JL: James T. Li - Divisione di Malattie allergiche, Mayo Clinic, Rochester MN 55905 USA. li.james@mayo.edu. Segnalato nessun conflitto di interessi.

MR: Menachem Rottem - Allergy Asthma and Immunology, Emek Medical Center, Afula e la facoltà di medicina Rappaport, Technion-Israel Institute of Technology, Haifa, Israele. menachem@rottem.net. Segnalato nessun conflitto di interessi.

LR: Lanny J. Rosenwasser - Divisione Allergo-Immunologia, Children's Mercy Hospital e Università del Missouri-Kansas City School of Medicine di Kansas City, MO 64108, USA. Irosenwasser@cmh.edu. Segnalato nessun conflitto di interessi.

### Consenso per la pubblicazione

Non applicabile.

### Approvazione etica e consenso alla partecipazione

Non applicabile.

### Open Access

Questo articolo è distribuito sotto i termini della licenza internazionale Creative Commons Attribution 4.0 ( <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> ), che consente l'uso illimitato, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto, a condizione che tu dia credito appropriato all'autore / i originale / i e fonte, fornire un link alla licenza Creative Commons e indicare se sono state apportate modifiche. La deroga di Dedication al dominio pubblico di Creative Commons ( <http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/> ) si applica ai dati resi disponibili in questo articolo, se non diversamente specificato.

### Bibliografia

1. Delany I, Rappuoli R, De Gregorio E. Vaccines for the 21st century. *EMBOMol Med*. 2014;6(6):708–20. doi:10.1002/emmm.201403876.
2. Whitney CG, Zhou FJ, Singleton J, Schuchat A. Benefits from immunization during the vaccines for children program era - United States, 1994–2013. *Mmwr-Morbid Mortal W*. 2014;63(16):352–5.
3. Caubet JC, Ponvert C. Vaccine allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(3):597–613. doi:10.1016/j.jiac.2014.04.004. ix.

4. Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT, Nicklas RA, Bernstein DI, Blessing-Moore J, et al. Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(1):25–43. doi:10.1016/j.jaci.2012.04.003.
5. Vanlander A, Hoppenbrouwers K. Anaphylaxis after vaccination of children: review of literature and recommendations for vaccination in child and school health services in Belgium. *Vaccine.* 2014;32(26):3147–54. doi:10.1016/j.vaccine.2014.03.096.
6. Wood RA. Allergic reactions to vaccines. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24(6):521–6. doi:10.1111/pai.12102.7. RedBook. Red Book 2015: Report of the Committee on Infectious Diseases 30 ed. American Academy of Pediatrics; 2015.
8. Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, Braun MM, DeStefano F, Black SB, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics.* 2003;112(4):815–20.
9. 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–
5. Erlewyn-Lajeunesse M, Hunt LP, Heath PT, Finn A. Anaphylaxis as an adverse event following immunisation in the UK and Ireland. *Arch Dis Child.* 2012;97(6):487–
90. doi:10.1136/archdischild-2011-301163.
11. Cheng DR, Perrett KP, Choo S, Danchin M, Buttery JP, Crawford NW. Pediatric anaphylactic adverse events following immunization in Victoria, Australia from 2007 to 2013. *Vaccine.* 2015;33(13):1602–7. doi:10.1016/j.vaccine.2015.02.008.
12. Lotvall J, Pawankar R, Wallace DV, Akdis CA, Rosenwasser LJ, Weber RW, et al. We call for iCAALL: International Collaboration for Asthma, Allergy and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;108(4):215–6. doi:10.1016/j.anai.2012.02.025.
13. Lotvall J, Pawankar R, Wallace DV, Akdis CA, Rosenwasser LJ, Weber RW, et al. We call for iCAALL: International Collaboration in Asthma, Allergy and Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(4):904–5. doi:10.1016/j.jaci.2012.02.009.
14. Lotvall J, Pawankar R, Wallace DV, Akdis CA, Rosenwasser LJ, Weber RW, et al. We call for iCAALL: International Collaboration in Asthma, Allergy Immunol Allergy. 2012;67(4):449–50. doi:10.1111/j.1398-9995.2012.02813.x.
15. Lotvall J, Pawankar R, Wallace DV, Akdis CA, Rosenwasser LJ, Weber RW, et al. We Call for iCAALL: International Collaboration in Asthma, Allergy and Immunology. *World Allergy Organ J.* 2012;5(3):39–40. doi:10.1097/WOX.0b013e3182504245.
16. Kroger AT, Sumaya CV, Pickering LK, Atkinson WL. General recommendations on immunization. *MMWR Recomm Rep.* 2011;60(2):1–64.
17. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy.* 2001;56(9):813–24.
18. Simons FE, Arduso LR, Bilo MB, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):9. doi:10.1186/1939-4551-7-9
19. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson Jr NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(2):391–7.
20. Ruggenberg JU, Gold MS, Bayas JM, Blum MD, Bonhoeffer J, Friedlander S, et al. Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine.* 2007;25(31):5675–84. doi:10.1016/j.vaccine.2007.02.064.
21. Simons FE, Sampson HA. Anaphylaxis: Unique aspects of clinical diagnosis and management in infants (birth to age 2 years). *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(5):1125–31. doi:10.1016/j.jaci.2014.09.014.
22. Simons FE, Sampson HA. Anaphylaxis epidemic: fact or fiction? *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(6):1166–8. doi:10.1016/j.jaci.2008.10.019.
24. Simons FE. Anaphylaxis pathogenesis and treatment. *Allergy.* 2011;66 Suppl 95:31–4. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02629.x. Lee JM, Greenes DS. Biphasic anaphylactic reactions in pediatrics. *Pediatrics.* 2000;106(4):762–6.
25. Lieberman P. Biphasic anaphylactic reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;95(3):217–26. doi:10.1016/S1081-1206(10)61217-3. quiz 26, 58.
26. Vinuya RZ, Simon MR, Schwartz LB. Elevated serum tryptase levels in a patient with protracted anaphylaxis. *Ann Allergy.* 1994;73(3):232–4.
27. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilo MB, Brockow K, Fernandez Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2014;69(8):1026–45. doi:10.1111/all.12437.
28. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy.* 2000;30(8):1144–50.

29. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):477–80 e1-42. doi:10.1016/j.jaci.2010.06.022.
30. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(6):1315–24. doi:10.1111/j.1572-0241.2003.07457.x.
31. Brown SGA, Kemp SF, Lieberman PL. Anaphylaxis. In: Adkinson NF, Bochner BS, editors. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014. p. 1237–59.
32. Buettcher M, Heininger U, Braun M, Bonhoeffer J, Halperin S, Heijbel H, et al. Hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) as an adverse event following immunization in early childhood: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. *Vaccine*. 2007;25(31):5875–81. doi:10.1016/j.vaccine.2007.04.061.
33. Centers for Disease C, Prevention. Syncope after vaccination—United States, January 2005–July 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57(17):457–60.
34. Statement regarding interim findings of WHO assessment of deaths of children in Idleb Governorate, Syria. <http://www.emro.who.int/entity/vpi/index.html>. Accessed Aug 2016.
35. Sood DK, Kumar S, Singh S, Sokhey J. Adverse reactions after measles vaccination in India. *Natl Med J India*. 1995;8(5):208–10.
36. Orr P. Supplementary statement for the 2002–2003 influenza season: update on oculo-respiratory syndrome in association with influenza vaccination. *Can Commun Dis Rep*. 2002;28(ACS-6):1.
37. De Serres G, Toth E, Menard S, Grenier JL, Roussel R, Tremblay M, et al. Oculo-respiratory syndrome after influenza vaccination: trends over four influenza seasons. *Vaccine*. 2005;23(28):3726–32. doi:10.1016/j.vaccine.2005.01.154.
38. Skowronski DM, Strauss B, De Serres G, MacDonald D, Marion SA, Naus M, et al. Oculo-respiratory syndrome: a new influenza vaccine-associated adverse event? *Clin Infect Dis*. 2003;36(6):705–13. doi:10.1086/367667.
39. Stratton KR, Howe CI, Johnston RB. *Adverse events associated with childhood vaccines: evidence bearing on causality*. Washington: National Academy Press; 1994.
40. Gold MS, Gidudu J, Erlewyn-Lajeunesse M, Law B, Brighton Collaboration Working Group on A. Can the Brighton Collaboration case definitions be used to improve the quality of Adverse Event Following Immunization (AEFI) reporting? Anaphylaxis as a case study. *Vaccine*. 2010;28(28):4487–98. doi:10.1016/j.vaccine.2010.04.041.
41. Steinke JW, Platts-Mills TA, Commins SP. The alpha-gal story: lessons learned from connecting the dots. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(3):589–96. doi:10.1016/j.jaci.2014.12.1947. quiz 97.
42. Pinson ML, Waibel KH. Safe administration of a gelatin-containing vaccine in an adult with galactose-alpha-1,3-galactose allergy. *Vaccine*. 2015;33(10):1231–2. doi:10.1016/j.vaccine.2015.01.020.
43. Kelso JM. Allergic reactions after immunization. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;110(6):397–401. doi:10.1016/j.anaai.2013.03.001.
44. Anonymous. CDC: Possible side effects of vaccines. <http://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/side-effects.htm>. Accessed Aug 2016.
45. Anonymous. WHO: Adverse Events Following Vaccines. [http://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/detection/en/](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/detection/en/). Accessed Aug 2016.
46. Halsey NA. The science of evaluation of adverse events associated with vaccination. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2002;13(3):205–14.
47. Halsey NA, Edwards KM, Dekker CL, Klein NP, Baxter R, Larussa P, et al. Algorithm to assess causality after individual adverse events following immunizations. *Vaccine*. 2012;30(39):5791–8. doi:10.1016/j.vaccine.2012.04.005.
48. Tozzi AE, Asturias EJ, Balakrishnan MR, Halsey NA, Law B, Zuber PL. Assessment of causality of individual adverse events following immunization (AEFI): a WHO tool for global use. *Vaccine*. 2013;31(44): 5041–6. doi:10.1016/j.vaccine.2013.08.087.
49. Stratton K, Ford A, Rusch E, Clayton EW. *Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality*. Washington: The National Academies Press; 2012. <http://iom.nationalacademies.org/Reports/2011/Adverse-Effects-of-Vaccines-Evidence-and-Causality.aspx>.
50. Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group. <https://brightoncollaboration.org/public/what-we-do/setting-standards/case-definitions/available-definitions.html>. Accessed Aug 2016.
51. Jackson LA, Yu O, Nelson JC, Dominguez C, Peterson D, Baxter R, et al. Injection site and risk of medically attended local reactions to acellular pertussis vaccine. *Pediatrics*. 2011;127(3):e581–7. doi:10.1542/peds.2010-1886.
52. Beveridge MG, Polcari IC, Burns JL, Adler A, Hendrickson B, Stein SL. Local vaccine site reactions and contact allergy to aluminum. *Pediatr Dermatol*. 2012;29(1):68–72. doi:10.1111/j.1525-1470.2011.01541.x.
53. Bergfors E, Trollfors B. Sixty-four children with persistent itching nodules and contact allergy to aluminium after vaccination with aluminium-adsorbed vaccines—prognosis and outcome after booster vaccination. *Eur J Pediatr*. 2013;172(2):171–7. doi:10.1007/s00431-012-1841-2.

54. Jackson LA, Carste BA, Malais D, Froeschle J. Retrospective population-based assessment of medically attended injection site reactions, seizures, allergic responses and febrile episodes after acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(8):781–6. doi:10.1097/01.inf.0000024003.77163.3d.
55. Nakayama T, Aizawa C, Kuno-Sakai H. A clinical analysis of gelatin allergy and determination of its causal relationship to the previous administration of gelatin-containing acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(2 Pt 1):321–5.
56. Nakayama T, Aizawa C. Change in gelatin content of vaccines associated with reduction in reports of allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 106:591-592.
57. Pool V, Braun MM, Kelso JM, Mootrey G, Chen RT, Yunginger JW, et al. Prevalence of anti-gelatin IgE antibodies in people with anaphylaxis after measles-mumps rubella vaccine in the United States. *Pediatrics*. 2002;110(6), e71.
58. King Jr JC, Cox MM, Reisinger K, Hedrick J, Graham I, Patriarca P. Evaluation of the safety, reactogenicity and immunogenicity of FluBlok trivalent recombinant baculovirus-expressed hemagglutinin influenza vaccine administered intramuscularly to healthy children aged 6–59 months. *Vaccine*. 2009;27(47):6589–94. doi:10.1016/j.vaccine.2009.08.032.
59. Seqirus, Inc. Flucelvax package insert. Holly Springs: Seqirus, Inc.; 2012. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM329134.pdf>. Accessed Aug 2016.
60. Maglione MA, Das L, Raaen L, Smith A, Chari R, Newberry S, et al. Safety of vaccines used for routine immunization of U.S. children: a systematic review. *Pediatrics*. 2014;134(2):325–37. doi:10.1542/peds.2014-1079.
61. Halsey NA, Griffioen M, Dreskin SC, Dekker CL, Wood R, Sharma D, et al. Immediate hypersensitivity reactions following monovalent 2009 pandemic influenza A (H1N1) vaccines: reports to VAERS. *Vaccine*. 2013;31(51):6107–12. doi:10.1016/j.vaccine.2013.09.066.
62. Kawai AT, Li L, Kulldorff M, Vellozzi C, Weintraub E, Baxter R, et al. Absence of associations between influenza vaccines and increased risks of seizures, Guillain-Barre syndrome, encephalitis, or anaphylaxis in the 2012–2013 season. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23(5):548–53. doi:10.1002/pds.3575.
63. Ropero-Alvarez AM, Whitembury A, Bravo-Alcantara P, Kurtis HJ, Danovaro-Holliday MC, Velandia-Gonzalez M. Events supposedly attributable to vaccination or immunization during pandemic influenza A (H1N1) vaccination campaigns in Latin America and the Caribbean. *Vaccine*. 2015;33(1):187–92. doi:10.1016/j.vaccine.2014.10.070.
64. Gagnon R, Primeau MN, Des Roches A, Lemire C, Kagan R, Carr S, et al. Safe vaccination of patients with egg allergy with an adjuvanted pandemic H1N1 vaccine. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(2):317–23. doi:10.1016/j.jaci.2010.05.037.
65. Schuler JE, King WJ, Dayneka NL, Rastelli L, Marquis E, Chad Z, et al. Administration of the adjuvanted pH1N1 vaccine in egg-allergic children at high risk for influenza A/H1N1 disease. *Can J Public Health*. 2011;102(3):196–9.
66. Vasu N, Ghaffari G, Craig ET, Craig TJ. Adverse events associated with intranasal influenza vaccine in the United States. *Ther Adv Respir Dis*. 2008;2(4):193–8. doi:10.1177/1753465808093933.
67. Lee-Wong M, Resnick D, Chong K. A generalized reaction to thimerosal from an influenza vaccine. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;94(1):90–4. doi:10.1016/S1081-1206(10)61292-6.
68. Rouleau I, De Serres G, Drolet JP, Banerjee D, Lemire C, Moore A, et al. Allergic symptoms after pandemic influenza vaccination rarely mediated by vaccine-specific IgE. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(6):1423–6. doi:10.1016/j.jaci.2012.07.019.
69. Anonymous. Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2015–2016. In: An Advisory Committee Statement (ACS). Public Health Agency of Canada. 2015. <http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/flu-2015-grippe-eng.php>. Accessed Aug 2016.
70. Carapetis JR, Curtis N, Royle J. MMR immunisation. True anaphylaxis to MMR vaccine is extremely rare. *BMJ*. 2001;323(7317):869.
71. Kuno-Sakai H, Kimura M. Removal of gelatin from live vaccines and DTaP—an ultimate solution for vaccine-related gelatin allergy. *Biologicals*. 2003;31(4):245–9.
72. D'Souza RM, Campbell-Lloyd S, Isaacs D, Gold M, Burgess M, Turnbull F, et al. Adverse events following immunisation associated with the 1998
73. Bruno G, Giampietro PG, Grandolfo ME, Milita O, Businco L. Safety of measles immunisation in children with IgE-mediated egg allergy. *Lancet*. 1990;335(8691):739.
74. Khakoo GA, Lack G. Recommendations for using MMR vaccine in children allergic to eggs. *BMJ*. 2000;320(7239):929–32.
75. Esteghamati A, Keshtkar A, Heshmat R, Gouya MM, Salar Amoli M, Armin S, et al. Adverse reactions following immunization with MMR vaccine in children at selected provinces of Iran. *Arch Iran Med*. 2011;14(2):91–5. doi:10.1142/AIM.005.
76. Andersen DV, Jorgensen IM. MMR vaccination of children with egg allergy is safe. *Dan Med J*. 2013;60(2):A4573.



77. Fina Aviles F, Campins Marti M, Martinez Gomez X, Rodrigo Pendas JA, Lushchenkova O, Pimos Tella L, et al. MMR vaccine and egg allergy. Experience in a hospital immunization unit. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67(4):362–7.
78. Patja A, Makinen-Kiljunen S, Davidkin I, Paunio M, Peltola H. Allergic reactions to measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics*. 2001;107(2), E27.
79. 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–
- 81.
80. James JM, Burks AW, Roberson PK, Sampson HA. Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. *N Engl J Med*. 1995;332(19):1262–6. doi:10.1056/NEJM199505113321904.
81. Cronin J, Scorr A, Russell S, McCoy S, Walsh S, O'Sullivan R. A review of a paediatric emergency department vaccination programme for patients at risk of allergy/anaphylaxis. *Acta Paediatr*. 2012;101(9):941–5. doi:10.1111/j.1651-2227.2012.02737.x.
82. Sharrar RG, LaRussa P, Galea SA, Steinberg SP, Sweet AR, Keatley RM, et al. The postmarketing safety profile of varicella vaccine. *Vaccine*. 2000;19(7–8):916–
- 23.
83. Wise RP, Salive ME, Braun MM, Mootrey GT, Seward JF, Rider LG, et al. Postlicensure safety surveillance for varicella vaccine. *JAMA*. 2000; 284(10):1271–9.
84. Sakaguchi M, Yamanaka T, Ikeda K, Sano Y, Fujita H, Miura T, et al. IgE-mediated systemic reactions to gelatin included in the varicella vaccine. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(2):263–4.
85. Sakaguchi M, Inouye S. Systemic allergic reactions to gelatin included in vaccines as a stabilizer. *Jpn J Infect Dis*. 2000;53(5):189–95.
86. Ozaki T, Nishimura N, Muto T, Sugata K, Kawabe S, Goto K, et al. Safety and immunogenicity of gelatin-free varicella vaccine in epidemiological and serological studies in Japan. *Vaccine*. 2005;23(10):1205–8. doi:10.1016/j.vaccine.2004.08.040.
87. Rabe IB, Miller ER, Fischer M, Hills SL. Adverse events following vaccination with an inactivated, Vero cell culture-derived Japanese encephalitis vaccine in the United States, 2009–2012. *Vaccine*. 2015;33(5):708–12. doi:10.1016/j.vaccine.2014.11.046.
88. Intercell. JE-VC Package Insert. Intercell Biomedical (United Kingdom). 2013.
89. Bollinger ME, Hamilton RG, Wood RA. Protamine allergy as a complication of insulin hypersensitivity: a case report. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(2 Pt 1):462–
- 5.
90. Porsche R, Brenner ZR. Allergy to protamine sulfate. *Heart Lung*. 1999;28(6):418–28.
91. Dobardzic A, Izurieta H, Woo EJ, Iskander J, Shadomy S, Rupprecht C, et al. Safety review of the purified chick embryo cell rabies vaccine: data from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1997–2005. *Vaccine*. 2007;25(21):4244–51. doi:10.1016/j.vaccine.2007.02.075.
92. Majchrowicz H. Post-vaccination reactions to diploid rabies vaccine. *Przegl Epidemiol*. 1989;43(3):259–62.
93. Haditsch M, Kunze U. Tick-borne encephalitis: a disease neglected by travel medicine. *Travel Med Infect Dis*. 2013;11(5):295–300. doi:10.1016/j.tmaid.2013.07.003.
94. Suss J. Tick-borne encephalitis 2010: epidemiology, risk areas, and virus strains in Europe and Asia-an overview. *Ticks Tick Borne Dis*. 2011;2(1):2–15. doi:10.1016/j.ttbdis.2010.10.007.
95. Bogovic P, Strle F. Tick-borne encephalitis: a review of epidemiology, clinical characteristics, and management. *World J Clin Cases*. 2015;3(5):430–41. doi:10.12998/wjcc.v3.i5.430.
96. Zent O, Beran J, Jilg W, Mach T, Banzhoff A. Clinical evaluation of a polygeline-free tick-borne encephalitis vaccine for adolescents and adults. *Vaccine*. 2003;21(7–8):738–41.
97. Loew-Baselli A, Konior R, Pavlova BG, Fritsch S, Poellabauer E, Maritsch F, et al. Safety and immunogenicity of the modified adult tick-borne encephalitis vaccine FSME-IMMUN: results of two large phase 3 clinical studies. *Vaccine*. 2006;24(24):5256–63. doi:10.1016/j.vaccine.2006.03.061.
98. Canadian Immunization Guide. 2015. <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/06vol32/acs-03/index-eng.php>.
99. Arroabarren E, Anda M, Sanz ML. Anaphylaxis to pneumococcal vaccine; CRM(197): novel cause of vaccine allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016; 27(4):433–7. doi:10.1111/pai.12548.



100. Nelson MR, Oaks H, Smith LJ, Engler RJ. Anaphylaxis complicating routine childhood immunization: hemophilus influenza b conjugated vaccine.
101. Chung EH. Vaccine allergies. *Clin Exp Vaccine Res.* 2014;3(1):50–7. doi:10.7774/cevr.2014.3.1.50.
102. Finn TM, Egan W. Vaccine additives and manufacturing residuals in United States licensed vaccines. In: Plotkin S, Orenstein WA, Offit P, editors. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2008. p. 73–81.
103. Anonymous. Allergens in Vaccines. Institute for Vaccine Safety, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. 2015. <http://www.vaccinesafety.edu/components-Allergens.htm>. Accessed Aug 2016.
104. Bergfors E, Hermansson G, Nystrom Kronander U, Falk L, Valter L, Trollfors B. How common are long-lasting, intensely itching vaccination granulomas and contact allergy to aluminium induced by currently used pediatric vaccines? A prospective cohort study. *Eur J Pediatr.* 2014;173(10):1297–307. doi:10.1007/s00431-014-2318-2.
105. Gente Lidholm A, Bergfors E, Inerot A, Blomgren U, Gillstedt M, Trollfors B. Unexpected loss of contact allergy to aluminium induced by vaccine.
106. Chong H, Brady K, Metze D, Calonje E. Persistent nodules at injection sites (aluminium granuloma) – clinicopathological study of 14 cases with a diverse range of histological reaction patterns. *Histopathology.* 2006;48(2):182–8. doi:10.1111/j.1365-2559.2005.02312.x.
107. Rouleau I, De Serres G, Drolet JP, Skowronski DM, Ouakki M, Toth E, et al. Increased risk of anaphylaxis following administration of 2009 AS03-adjuvanted monovalent pandemic A/H1N1 (H1N1pdm09) vaccine. *Vaccine.* 2013;31(50):5989–96. doi:10.1016/j.vaccine.2013.10.033.
108. Rouleau I, De Serres G, Skowronski DM, Drolet JP, Lemire C, Toth E, et al. Risk factors associated with anaphylaxis and other allergic-like events following receipt of 2009 monovalent AS03-adjuvanted pandemic influenza vaccine in Quebec, Canada. *Vaccine.* 2014;32(28):3480–7. doi:10.1016/j.vaccine.2014.04.059.
109. Stassijns J, Bollaerts K, Baay M, Verstraeten T. A systematic review and meta-analysis on the safety of newly adjuvanted vaccines among children. *Vaccine.* 2016;34(6):714–22. doi:10.1016/j.vaccine.2015.12.024.
110. Seqirus I. FLUAD, Package Insert. 2016.
111. Ritsche PJ, Helbling A, Ballmer-Weber BK. Vaccine hypersensitivity—update and overview. *Swiss Med Wkly.* 2010;140(17–18):238–46. smw-12980.
112. Leventhal JS, Berger EM, Brauer JA, Cohen DE. Hypersensitivity reactions to vaccine constituents: a case series and review of the literature. *Dermatitis.* 2012;23(3):102–9. doi:10.1097/DER.0b013e31825228cf.
113. Zheng W, Dreskin SC. Thimerosal in influenza vaccine: an immediate hypersensitivity reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;99(6):574–5. doi:10.1016/S1081-1206(10)60391-2.
114. Lear JT, English JS. Anaphylaxis after hepatitis B vaccination. *Lancet.* 1995;345(8959):1249.
115. Russell M, Pool V, Kelso JM, Tomazic-Jezic VJ. Vaccination of persons allergic to latex: a review of safety data in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine.* 2004;23(5):664–7. doi:10.1016/j.vaccine.2004.06.042.
116. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe C. *Epidemiology and Prevention of Vaccine- Preventable Diseases*. 13th ed. The Pink Book. Washington, DC: Centers for Disease Control and Prevention; Public Health Foundation; 2015. Also, <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/B/latex-table.pdf>. Accessed Aug 2016.
117. Kelso JM. Safety of influenza vaccines. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12(4):383–8. doi:10.1097/ACI.0b013e328354395d.
118. Kelso JM, Li JT, Nicklas RA, Blessing-Moore J, Cox L, Lang DM, et al. Adverse reactions to vaccines. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;103(4 Suppl 2):S1–14.
119. Wood RA, Berger M, Dreskin SC, Setse R, Engler RJ, Dekker CL, et al. An algorithm for treatment of patients with hypersensitivity reactions after vaccines. *Pediatrics.* 2008;122(3):e771–7. doi:10.1542/peds.2008-1002.
120. Caubet JC, Rudzeviciene O, Gomes E, Terreehorst I, Brockow K, Eigenmann PA. Managing a child with possible allergy to vaccine. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(4):394–403. doi:10.1111/pai.12132.
121. Ponvert C, Ardelean-Jaby D, Colin-Gorski AM, Soufflet B, Hamberger C, de Blic J, et al. Anaphylaxis to the 23-valent pneumococcal vaccine in child: a case– control study based on immediate responses in skin tests and specific IgE determination. *Vaccine.* 2001;19(32):4588–91.
122. Wood RA, Setse R, Halsey N, Clinical Immunization Safety Assessment Network Hypersensitivity Working G. Irritant skin test reactions to common vaccines. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(2):478–81. doi:10.1016/j.jaci.2007.04.035.

123. Ponvert C. Allergic and non-allergic hypersensitivity reactions to toxoid-containing vaccines. *Arch Pediatr.* 2009;16(4):391–5. doi:10.1016/j.arcped.2009.01.002.
124. Grohskopf LA, Olsen SJ, Sokolow LZ, Bresee JS, Cox NJ, Broder KR, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) – United States, 2014–15 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63(32):691–7.
125. Kelso JM. Raw egg allergy—a potential issue in vaccine allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(5):990.
126. Merck & Co. I. M-M-R II Package Insert. Merck & Co., Inc.; 2014. Also, [https://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/m/mmr\\_ii/mmr\\_ii\\_pi.pdf](https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/m/mmr_ii/mmr_ii_pi.pdf). Accessed Aug 2016.
127. Novartis, Inc. RabAvert package insert. Basil: Novartis, Inc; 2013. Also, <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM312931.pdf>. Accessed Aug 2016.
128. Herman JJ, Radin R, Schneiderman R. Allergic reactions to measles (rubeola) vaccine in patients hypersensitive to egg protein. *J Pediatr.* 1983;102(2):196–9.
129. O'Brien TC, Maloney CJ, Tauraso NM. Quantitation of residual host protein in chicken embryo-derived vaccines by radial immunodiffusion. *Appl Microbiol.* 1971;21(4):780–2.
130. Kelso JM. Administering influenza vaccine to egg-allergic persons. *Expert Rev Vaccines.* 2014;13(8):1049–57. doi:10.1586/14760584.2014.933079.
131. Baxter DN. Measles immunization in children with a history of egg allergy. *Vaccine.* 1996;14(2):131–4.
132. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS, Centers for Disease C, Prevention. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2013;62(RR-04):1–34.
133. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, Finelli L, Euler GL, Singleton JA, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR-8):1–62.
134. Lee GM, Greene SK, Weintraub ES, Baggs J, Kuldorff M, Fireman BH, et al. H1N1 and seasonal influenza vaccine safety in the vaccine safety datalink project. *Am J Prev Med.* 2011;41(2):121–8. doi:10.1016/j.amepre.2011.04.004.
135. Tavares F, Delaigle A, Slavin D, Bauchau V, Fries L, Seifert H. Anaphylaxis following H1N1 pandemic vaccines: safety data in perspective. *Vaccine.* 2011;29(37):6402–7. doi:10.1016/j.vaccine.2011.04.026.
136. Woo EJ. Allergic reactions after egg-free recombinant influenza vaccine: reports to the US Vaccine Adverse Event Reporting System. *Clin Infect Dis.* 2015;60(5):777–80. doi:10.1093/cid/ciu948.
137. Anonymous. European pharmacopoeia, 5.8 CD, 7/2007. Strasbourg, France: European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care; 2007.
138. Vajo Z, Tamas F, Jankovics I. A reduced-dose seasonal trivalent influenza vaccine is safe and immunogenic in adult and elderly patients in a randomized controlled trial. *Clin Vaccine Immunol.* 2012;19(3):313–8. doi:10.1128/CVI.05619-11.
139. Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT, Joint Task Force on Practice P. Update on influenza vaccination of egg allergic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111(4):301–2. doi:10.1016/j.anai.2013.07.030.
140. Des Roches A, Samaan K, Graham F, Lacombe-Barrios J, Paradis J, Paradis L, et al. Safe vaccination of patients with egg allergy by using live attenuated influenza vaccine. *J Allergy Clin Immunol In practice.* 2015;3(1):138–9. doi:10.1016/j.jaip.2014.08.008.
141. Turner PJ, Southern J, Andrews NJ, Miller E, Erlewyn-Lajeunesse M, Investigators S-S. Safety of live attenuated influenza vaccine in young people with egg allergy: multicentre prospective cohort study. *BMJ.* 2015;351:h6291. doi:10.1136/bmj.h6291.
142. Turner PJ, Southern J, Andrews NJ, Miller E, Erlewyn-Lajeunesse M, Investigators SS. Safety of live attenuated influenza vaccine in atopic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015. doi:10.1016/j.jaci.2014.12.1925.
143. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Olsen SJ, Bresee JS, Broder KR, Karron RA. Prevention and Control of Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2015–2016 Influenza Season. Centers for Disease Control and Prevention. [http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6430a3.htm?s\\_cid=mm6430a3\\_e](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6430a3.htm?s_cid=mm6430a3_e). Accessed Aug 2016.

144. SanofiPasteur. YF-VAX Package Insert. Sanofi Pasteur; Lyon, France. 2013. Also, [https://www.vaccineshoppe.com/image.cfm?doc\\_id=13709&image\\_type=product\\_pdf](https://www.vaccineshoppe.com/image.cfm?doc_id=13709&image_type=product_pdf). Accessed Aug 2016.
145. Kelso JM, Cockrell GE, Helm RM, Burks AW. Common allergens in avian meats. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(1):202–4.
146. Kelso JM, Mootrey GT, Tsai TF. Anaphylaxis from yellow fever vaccine. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(4):698–701.
147. Munoz-Cano R, Sanchez-Lopez J, Bartra J, Valero A. Yellow fever vaccine and egg allergy: really a problem? *Allergy*. 2010;65(4):533–4. doi:10.1111/j.1398-9995.2009.02205.x.
148. Rutkowski K, Ewan PW, Nasser SM. Administration of yellow fever vaccine in patients with egg allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;161(3):274–8. doi:10.1159/000346350.
149. Sakaguchi M, Nakayama T, Inouye S. Food allergy to gelatin in children with systemic immediate-type reactions, including anaphylaxis, to vaccines. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98(6 Pt 1):1058–61.
150. Sakai Y, Yamato R, Onuma M, Kikuta T, Watanabe M, Nakayama T. Non-antigenic and low allergic gelatin produced by specific digestion with an enzyme-coupled matrix. *Biol Pharm Bull*. 1998;21(4):330–4.
151. Bogdanovic J, Halsey NA, Wood RA, Hamilton RG. Bovine and porcine gelatin sensitivity in children sensitized to milk and meat. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(5):1108–10. doi:10.1016/j.jaci.2009.06.021.
152. Kelso JM, Jones RT, Yunginger JW. Anaphylaxis to measles, mumps, and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;91(4):867–72.
153. Kumagai T, Yamanaka T, Wataya Y, Umetsu A, Kawamura N, Ikeda K, et al. Gelatin-specific humoral and cellular immune responses in children with immediate-and nonimmediate-type reactions to live measles, mumps, rubella, and varicella vaccines. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100(1):130–4.
154. Sakaguchi M, Ogura H, Inouye S. IgE antibody to gelatin in children with immediate-type reactions to measles and mumps vaccines. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96(4):563–5.
155. Singer S, Johnson CE, Mohr R, Holowecky C. Urticaria following varicella vaccine associated with gelatin allergy. *Vaccine*. 1999;17(4):327–9.
156. Sakaguchi M, Yoshida M, Kuroda W, Harayama O, Matsunaga Y, Inouye S. Systemic immediate-type reactions to gelatin included in Japanese encephalitis vaccines. *Vaccine*. 1997;15(2):121–2.
157. Worm M, Sterry W, Zuberbier T. Gelatin-induced urticaria and anaphylaxis after tick-borne encephalitis vaccine. *Acta Derm Venereol*. 2000;80(3):232.
158. Nagel G, Hennig R, Broker M. New gelatine-free TBE vaccines with improved safety profile. *Klin Padiatr*. 2006;218(6):379. doi:10.1055/s-2006-942201. discussion.
159. Nakayama T, Aizawa C. Change in gelatin content of vaccines associated with reduction in reports of allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(3):591–2. doi:10.1067/mai.2000.108433.
160. Kattan JD, Konstantinou GN, Cox AL, Nowak-Wegrzyn A, Gimenez G, Sampson HA, et al. Anaphylaxis to diphtheria, tetanus, and pertussis vaccines among children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(1):215–8. doi:10.1016/j.jaci.2011.04.046.
161. Parisi CA, Smaldini PL, Gervasoni ME, Maspero JF, Docena GH. Hypersensitivity reactions to the Sabin vaccine in children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(2):249–54. doi:10.1111/cea.12059.
162. Kelso JM. Potential food allergens in medications. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(6):1509–18. doi:10.1016/j.jaci.2014.03.011. quiz 19–20.
163. Slater JE, Rabin RL, Martin D. Comments on cow's milk allergy and diphtheria, tetanus, and pertussis vaccines. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(2):434. doi:10.1016/j.jaci.2011.06.028. author reply 5.
164. Quirce S, Diaz-Perales A. Diagnosis and management of grain-induced asthma. *Allergy, Asthma Immunol Res*. 2013;5(6):348–56. doi:10.4168/aair.2013.5.6.348.
165. Baur X, Degens PO, Sander I. Baker's asthma: still among the most frequent occupational respiratory disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102(6 Pt 1):984–97.
166. Belchi-Hernandez J, Mora-Gonzalez A, Iniesta-Perez J. Baker's asthma caused by *Saccharomyces cerevisiae* in dry powder form. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97(1 Pt 1):131–4.
167. Airola K, Petman L, Makinen-Kiljunen S. Clustered sensitivity to fungi: anaphylactic reactions caused by ingestive allergy to yeasts. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97(3):294–7. doi:10.1016/S1081-1206(10)60792-2.

168. Bielory L, Terr AI. Unconventional Theories and Unproven Methods in Allergy. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Holgate S, Lemanske Jr RF, O'Hehir RE, editors. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014. p. 1616–35.
169. GlaxoSmithKline. ENGERIX-B Package Insert. Mississauga, Ontario, Canada.
2013. Also, <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM224503.pdf>. Accessed Aug 2016.
170. Merck & Co. I. RECOMBIVAX HB Package Insert. Merck, Inc. Kenilworth, NJ USA. 2014. Also, [https://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/r/recombivax\\_hb/recombivax\\_pi.pdf](https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/r/recombivax_hb/recombivax_pi.pdf). Accessed Aug 2016.
171. Merck & Co. I. GARDASIL Package Insert. Merck, Inc. Kenilworth, NJ USA.
2011. Also, <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM111263.pdf>. Accessed August 2016.
172. DiMiceli L, Pool V, Kelso JM, Shadomy SV, Iskander J, Team VAERS. Vaccination of yeast sensitive individuals: review of safety data in the US vaccine adverse event reporting system (VAERS). *Vaccine*. 2006;24(6):703–7. doi:10.1016/j.vaccine.2005.07.069.
173. Anonymous. Latex in Vaccine Packaging. In: Atkinson WL, Wolfe S, Hmborsky J, editors. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 12th ed. Washington: Centers for Disease Control and Prevention; 2012.
174. Yunginger JW, Jones RT, Fransway AF, Kelso JM, Warner MA, Hunt LW. Extractable latex allergens and proteins in disposable medical gloves and other rubber products. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;93(5):836–42.
175. Hamilton RG, Brown RH, Veltri MA, Feroli ER, Primeau MN, Schauble JF, et al. Administering pharmaceuticals to latex-allergic patients from vials containing natural rubber latex closures. *Am J Health Syst Pharm*. 2005;62(17):1822–7. doi:10.2146/ajhp050021.
176. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ*. 2001;323(7308):334–6.