©  Dreskin és mtsai 2016

*World Allergy Organization Journal* 2016 **9**:32

**DOI:**10.1186/s40413-016-0120-5

Nemzetközi Konszenzus (ICON): vakcinákkal szembeni allergiás reakciók

Stephen C. Dreskin1[[1]](#footnote-1)\*, Neal A. Halsey2, John M. Kelso3, Robert A. Wood4, Donna S. Hummell5, Kathryn M. Edwards6, Jean-Cristoph Caubet7, Renata J. M. Engler8, Michael S. Gold9, Claude Ponvert10, Pascal Demoly11, Mario Sanchez-Borges12, Antonella Muraro13, James T. Li14, Menachem Rottem15 és Lanny J. Rosenwasser16

**Absztrakt**

**Háttér-információk:** Az egyik leghatékonyabb közegészségügyi beavatkozás, a rutin oltási rendszer hatékonyan csökkentette számos különböző fertőző betegség okozta halálozást és morbiditást. A vakcinákkal szemben azonban nagyon ritkán előfordulnak allergiás reakciók, amelyek életveszélyesek is lehetnek. Tekintettel a világszerte alkalmazott nagyszámú vakcinára, szükség van egy nemzetközi konszenzusra a vakcinákkal szembeni allergiás reakciók értékelésével és kezelésével kapcsolatban.

**Módszerek:** Szakirodalmi áttekintés után és az Allergia Világszervezet (World Allergy Organization, WAO), az Európai Allergológiai és Klinikai Immunológiai Akadémia (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI), az Amerikai Allergia Asztma és Immunológiai Akadémia (American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, AAAAI) és az Amerikai Allergia Asztma és Immunológiai Kollégium (American College of Allergy, Asthma, and Immunology, ACAAI) képviselőinek aktív részvételével létrehoztak egy végleges bizottságot, amelynek a tagjai az országok széles skáláját képviselik, korábban már dolgoztak a vakcina biztonságosságával kapcsolatos témában. A bizottság tagjai között vannak allergológusok/immunológusok és vakcinológusok is.

**Eredmények:** A szakemberek számos kérdésben konszenzusra jutottak, többek között az alábbiakban: a közvetlen allergiás reakciók meghatározása, ideértve az anafilaxiát is, a kapcsolati és az ok-okozati összefüggés megkülönböztetésére irányuló megközelítések, korábbi vakcinával szembeni allergiás reakciókat mutató betegek megközelítése és a vakcinák összetevőire allergiás reakciót mutató betegek megközelítése.

**Következtetések:** Ez a dokumentum átfogó és nemzetközileg elfogadott irányelveket tartalmaz, továbbá hozzáférést biztosít online dokumentumokhoz. Mindezek a világ különböző részein dolgozó gyakorló orvosokat hivatottak segíteni az oltásokat követően kialakuló allergiás reakciók azonosításában. A dokumentum ezenkívül keretet biztosít az olyan betegek állapotának felméréséhez és további kezeléséhez, akik vakcinával szembeni allergiás reakció miatt fordulnak orvoshoz, vagy a kórelőzményükben vakcina-összetevőkkel szembeni allergia szerepel.

**Kulcsszavak:** allergia, allergiás reakciók, anafilaxia, ok-okozati összefüggés, összetevők, nemzetközi konszenzus, vakcina

**Bevezetés**

Az egyik leghatékonyabb közegészségügyi beavatkozás, a rutin oltási rendszer hatékonyan csökkentette számos különböző fertőző betegség okozta halálozást és morbiditást [[1](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR1), [2](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR2)]. A vakcinákkal szemben nagyon ritkán előfordulnak allergiás reakciók, amelyek életveszélyesek is lehetnek. [[3](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR3), [4](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5), [5](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR5), [6](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR6)]. Becslések szerint a vakcinákkal szembeni reakciók előfordulási gyakorisága (ideértve a közvetlen túlérzékenységi reakciókat) 1/50 000–1/1 000 000 adag tartományban mozog [[7](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR7), [8](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR8), [9](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR9)]. Ezek közül a legaggasztóbb reakció, az anafilaxia becsült előfordulási aránya körülbelül 1/100 000–1/1 000 000 adag a leggyakrabban alkalmazott vakcinák esetében [[8](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR8), [10](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR10), [11](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR11)] (B)[1](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#Fn1). Az allergiás reakciók tényleges előfordulási aránya nem ismert, mivel a legtöbb reakciót nem jelentik.

Az allergiás reakciókat meg kell különböztetni az olyan klinikai manifesztációktól, amelyek az oltással egyidejűleg következnek be (például szorongás jelentkezése), a vazovagális válaszreakcióktól, az injekció beadásának helyén fellépő reakcióktól (legyen szó azonnali vagy késői reakciókról) és az okulorespiratórikus szindrómától (ORS). Az allergiás reakciók általában azonnal kialakulnak, és IgE által mediáltak. A tünetek változatosak: a viszonylag enyhe bőrtünetektől (bőrpír és viszketés) kezdve a több szervrendszert (többek között a bőrt, a légzőszerveket, a gyomor-bélrendszert és/vagy a szív- és érrendszert) érintő tünetekig (anafilaxia). Allergiás reakciók kialakulhatnak a vakcinaantigénekkel (mikroorganizmus részek vagy toxoidok), a mikroorganizmusok tenyésztéséhez használatos táptalaj maradványokkal, stabilizátorokkal, tartósítószerekkel vagy más segédanyagokkal szembeni allergia következtében [[6](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR6)] (B). Tekintettel az allergiás megbetegedések prevalenciájának világszintű emelkedésére [[12](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR12), [13](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR13), [14](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR14), [15](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR15)], nem meglepő, hogy egyre több aggály merül fel a vakcinák beadását követően kialakuló lehetséges allergiás reakciókkal és a vakcina-összetevőkkel kapcsolatban.

A betegeknél közvetlenül a vakcina beadása után jelentkezhetnek olyan panaszok, amelyek lehet, hogy megfelelnek egy allergiás reakciónak, de az is lehet, hogy nem, viszont mindenképpen jelentősen befolyásolják a beteg vakcinákkal kapcsolatos felfogását, illetve a hajlandóságát, hogy további oltásoknak vesse alá magát. Ezenkívül a betegeknél kialakulhatnak a vakcina beadásához képest késve megjelenő panaszok, amelyek esetében felmerül a gyanú, hogy késleltetett allergiás vagy más immunológiai reakciók lehetnek a vakcina összetevőivel szemben.

Számos igen hasznos szakirodalmi dokumentum foglalkozik az aggályos kérdések némelyikével [[3](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR3), [4](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR4), [5](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR5), [6](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR6)], de egyik sem foglalkozik az összes problémával, és nem mutat be rájuk vonatkozó nemzetközi konszenzust. Emiatt kezdeményezte az Allergia Világszervezet (WAO) a vakcinákkal szembeni allergiás reakciókról szóló jelen Nemzetközi Konszenzus (ICON) publikálását. A dokumentum célja olyan témák azonosítása, amelyek gyakran előfordulnak számos különböző helyzetben, hogy átfogó hivatkozási alapot nyújtsanak a vakcinákkal szembeni allergiás reakciókkal kapcsolatos problémák szisztematikus megközelítésére.

A fenti bevezetést követően (I. rész) a dokumentum felépítése a következő: először leírjuk a módszertanunkat, a folyamatot, majd megadjuk az egyes terminusok meghatározását (II. rész). A következő részekben áttekintjük az egyes vakcinákkal szembeni allergiás reakciókat (III. rész), majd a vakcinák összetevőire adott allergiás reakciókat (IV. rész). Végül ismertetjük az olyan betegek megközelítésével kapcsolatos ajánlásokat, akiknek a kórelőzményében vakcinákkal szembeni allergiás reakciók (V. rész), illetve a vakcinákban vagy csomagolásukban megtalálható exogén anyagokkal (például ételekkel, gyógyszerekkel vagy latexszel) szembeni allergiás reakciók (VI. rész) szerepelnek. Végül szó lesz a kielégítetlen igényekről, illetve javaslatot teszünk jövőbeli kutatásokra vonatkozóan (VII. rész). Mivel az egyes specifikus vakcinákat különböző szempontokból tárgyaljuk, bizonyos fokú ismétlődés elkerülhetetlen.

**Módszertan**

**Résztvevők**

A WAO égisze alatt létrehoztunk egy munkabizottságot, amelynek tagjai Dr. Rosenwasser, Dr. Dreskin és Dr Halsey. Szakirodalmi áttekintés után és az Európai Allergológiai és Klinikai Immunológiai Akadémia (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI), az Amerikai Allergia Asztma és Immunológia Akadémia (American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, AAAAI), valamint az Amerikai Allergia Asztma és Immunológia Kollégium (American College of Allergy, Asthma, and Immunology, ACAAI) képviselőinek aktív részvételével létrehoztunk egy végleges bizottságot, amelynek a tagjai az országok széles skáláját képviselik és korábban már dolgoztak a vakcina biztonságosságával kapcsolatos témákban. A bizottság tagjai között vannak allergológusok/immunológusok és vakcinológusok is.

**Eljárás**

E-mailben történő kapcsolatfelvételt követően konferenciabeszélgetést kezdeményeztünk, amely során a résztvevők megállapodtak az ICON egyes részeinek megírásáról, a korábban publikált ICON-okra alapozva, továbbá a vakcinákkal szembeni mellékhatások gyakorlati szempontjaira, illetve a vakcinákkal szembeni allergiás reakciókkal kapcsolatos egyéb áttekintő tanulmányokra [[3](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR3), [4](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR4), [5](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5%22%20%5Cl%20%22https%3A//waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5), [6](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR6)]. Ezt követően Dr. Dreskin és Dr. Halsey összeállította egy teljes dokumentum első vázlatát, majd elküldték azt az összes résztvevőnek végső szerkesztés céljából. Egy második konferenciabeszélgetés: keretében megvitattuk a vélemény-különbségeket. A végső vázlatot ezután elküldtük a résztvevőknek áttekintésre. Majd ezt a vázlatot egy független bizottságnak küldtük el (amelyet a korábbi ICON-okban való részvétel alapján választottunk ki), megjegyzéseiket pedig körbeküldtük a bizottság többi tagjának a további módosításokkal kapcsolatos döntéshozatalhoz. A végső dokumentumot ezt követően a támogató szervezetek Igazgatótanácsa hagyta jóvá.

**Meghatározások**

**Azonnali reakciók, amelyek nem allergiás jellegűek (azonnali nem allergiás reakciók)**

Számos vakcina beadása után gyakran előfordulnak lokális, az injekció beadásának helyén fellépő reakciók (duzzanat, kivörösödés és/vagy fájdalom), valamint szisztémás tünetek, különösen láz, amelyek nem jelentenek ellenjavallatot a későbbi oltás tekintetében [[16](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR16)] (D).

**Azonnali allergiás reakciók**

A vakcinákkal szembeni azonnali túlérzékenységi vagy allergiás reakciók ritkán előforduló, de potenciálisan súlyos nemkívánatos események, amelyek kivizsgálást igényelnek, valamint a kapcsolódó kockázatok megismerését. Ez alapján a betegek megfelelő tanácsadásban részesíthetők a későbbi oltásokra vonatkozó kockázat-előny profil tekintetében. Ebben a dokumentumban felváltva használjuk az „allergia”, az „azonnali túlérzékenység” és az „IgE által mediált reakciók” kifejezéseket a nemkívánatos események hátterében meghúzódó feltétezett, IgE által mediált immunmechanizmusok megjelölésére. Az allergiás reakciók jellemzésére használt „azonnali” kifejezés arra szolgál, hogy megkülönböztessük őket az olyan reakcióktól, amelyeket az IgE-től eltérő antitestek vagy T-sejtek mediálhatnak (ezek gyógyszerekkel szembeni immunológiai reakciók esetén fordulnak elő gyakran).

**Korlátozott azonnali allergiás reakciók**

A vakcinákkal szembeni allergiás reakciók, lehetnek enyhék és korlátozottak a tünetek és a szervrendszerek érintettsége tekintetében, sőt akár lokálisak, a vakcina beadási helyére korlátozódva. Az allergiás reakció típusos tünetei közé sorolhatók a bronchoconstrictio, a rhinoconjunctivitis, a gastrointestinalis tünetek és/vagy a jellemző bőrelváltozások, mint például a generalizált urticaria és/vagy angiooedema [[17](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR17)], amelyek egyedüli tünetként jelentkezhetnek az oltás beadása után perceken belül, illetve kevesebb mint 4 órán belül [[4](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR4)] (D).

**Anafilaxia**

***Az anafilaxia meghatározása***

Az anafilaxia az IgE által mediált reakció legsúlyosabb formája, amely több szervrendszert érint és a tünetek széles skáláját öleli át. A legtöbb esetben az anafilaxia perceken belül kialakul az allergénexpozíciót követően. A 2014-ben publikált anafilaxiáról szóló Nemzetközi Konszenzus (ICON) ismertette az Allergia Világszervezet (WAO); az Amerikai Allergia, Asztma és Immunológiai Akadémiát (az AAAAI-t), az Amerikai Allergia, Asztma és Immunológiai Kollégiumot (az ACAAI-t) és az Allergia, Asztma és Immunológiai Vegyes Tanácsot (a JCAAI-t) képviselő Joint Task Force on Practice Parameters (Gyakorlati Szempontok Közös Munkacsoport) valamint az Európai Allergológiai és Klinikai Immunológiai Akadémia (EAACI) által javasolt definíciókat. Ebben a konszenzus dokumentumban valamennyi szervezet egyetértett abban, hogy az anafilaxia egy „súlyos, generalizált vagy szisztémás, allergiás vagy túlérzékenységi reakció, amely életveszélyes vagy akár halálos kimenetelű lehet” [[18](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR18)] (D)

A 2006-ban az allergia és immunológia területén dolgozó szakértők az amerikai Nemzeti Egészségügyi Intézet (NIH) által szervezett megbeszélésén kidolgozott National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID, Allergia és Fertőző Betegségek Országos Intézete) / Food Allergy and Anaphylaxis Network (FAAN, Ételallergia és Anafilaxia Hálózat) kritériumok szerint az anafilaxia az alábbi három forgatókönyvek egyikeként nyilvánul meg: 1) Akutan, perceken vagy órákon belül kialakuló kóros állapot, amely a bőrt és/vagy nyálkahártyákat (viszketés, kipirulás, csalánkiütés, angiooedema) és a légzőszerveket (légszomj, spasztikus légzés / bronchospasmus, a kilégzési csúcsáramlás csökkenése, stridor, hypoxaemia) érinti, VAGY vérnyomáscsökkenéssel / végszervi diszfunkcióval (collapsus, syncope, inkontinencia) jár; 2) Kettő vagy több az alábbi tünetek közül, amelyek az adott beteg számára *valószínű* allergénnel szembeni expozíciót követően gyorsan kialakulnak: bőr- és nyálkahártya tünetek; légzőszervi működési zavar; vérnyomáscsökkenés / végszervi diszfunkció; tartósan fennálló gastrointestinalis tünetek (hányás, görcsös hasi fájdalom, hasmenés); 3) A következő tünet kialakulása az adott beteg esetében *ismert* allergénnel szembeni expozíciót követően perceken vagy órákon belül: vérnyomáscsökkenés [[19](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR19)] (D).

Az alternatív kritériumok közé tartoznak a Brighton Collaboration Working Group elnevezésű együttműködési munkacsoport által kidolgozott, esetek meghatározására vonatkozó kritériumok [[20](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR20)] (D). Ezek a kritériumok nem különböztetik meg az anafilaxia súlyossági szintjeit, ehelyett a diagnosztikai bizonyosság szintjeit jelölik meg, mivel ezt a meghatározást első sorban epidemiológiai vizsgálatokban alkalmazzák. A meghatározás szerint az 1-es szintű esetben a legnagyobb a diagnosztikai bizonyosság, amely fokozatosan csökken a 2-es és 3-as szintek esetében. Mivel ezek a szintek nem határozzák meg közvetlenül az esemény súlyosságát, előfordulhat, hogy egy rendkívül súlyos klinikai eseményt a 2-es vagy 3-as szintű csoportba sorolják a rendelkezésre álló információk alapján. Ezen túlmenően a kezdődő azonnali túlérzékenységi reakció intramuscularis adrenalinnal történő megfelelően gyors kezelés módosíthatja a reakció súlyosságát [[18](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR18)] (D).

Habár a legtöbb anafilaxiás epizód bőrtünetekkel (urticariával és/vagy angiooedémával) is jár, nem minden esetben van így. A bőr- és/vagy nyálkahártyatünetek az összes epizód 10–20%-ában hiányozhatnak, a csecsemők esetében pedig a vérnyomáscsökkenést gyakran nem ismerik fel. Egy nemrégiben megjelent áttekintő tanulmányban az anafilaxia csecsemőknél való egyedi megnyilvánulásaival (ideértve a viselkedési zavarokat), illetve a cardiovascularis tünetek felismerésével kapcsolatos kihívásokkal foglalkoztak [[21](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR21)]. Általánosságban elmondható, hogy az anafilaxiáról valószínűleg ritkábban számolnak be, mint ahogyan az előfordul [[22](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR22)] (D).

A legtöbb anafilaxiás epizód hirtelen alakul ki és gyorsan progrediál [[23](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR23)] (D). Kétfázisú reakciókat is leírtak már, amelyek során a kezdeti klinikai megnyilvánulás megszűnik kezeléssel vagy anélkül, majd később (legfeljebb 72 órán belül) a tünetek visszatérnek [[24](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR24), [25](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR25)] (D). Elhúzódó anafilaxiáról (amely akár napokig is eltarthat, és nem szüntethető meg) is beszámoltak, de ez nem fordul elő gyakran, és a szakirodalomban csak esetbeszámolók vagy kisebb sorozatok formájában találkozunk vele [[26](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR26)] (D). Vakcinák alkalmazását követően is beszámoltak elhúzódó anafilaxiáról [[11](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR11)] (D).

Ezért az anafilaxia meghatározása során nem lehet szigorú időkeretet (az expozíciótól a tünetek kialakulásáig eltelt idő) megadni a lehetséges kiváltó eseményhez, például az oltás beadásához viszonyítva. Az AAAAI és az ACAAI Joint Task Force on Practice Parameters elnevezésű közös munkacsoportja javaslata szerint a vakcina beadását követően 4 órán belül kialakuló eseményeket kell lehetséges anafilaxiának tekinteni [[4](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR4)] (D). Az EAACI irányelveiben megjegyzik, hogy az anafilaxia objektív és szubjektív tünetei rendszerint az allergénnel szembeni expozíciót követően 2 órán belül jelentkeznek, vagy még ennél is gyorsabban, ha parenterális gyógyszerexpozícióról vagy rovarcsípésről (rovarméregről) van szó [[27](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR27)] (D). Az anafilaxiás reakciókkal kapcsolatos egyik egyesült királyságbeli nyilvántartásról szóló áttekintő tanulmányban kimutatták, hogy az állati méreggel (parenterális expozícióval) szembeni reakcióként kialakuló légzés- vagy szívleállásig eltelt medián idő 15 perc volt, a leghosszabb időintervallum pedig 120 perc volt [[28](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR28)] (D).

Az anafilaxia differenciáldiagnózisát és lehetséges kiváltó tényezőit mindig figyelembe kell venni, amikor egy epizód látszólag vakcina adásával esik egybe, mivel az ok-okozati összefüggés valószínűségének (vagyis a vakcina okozta anafilaxiának) a meghatározása nagymértékben függ attól, hogy felmerül-e más lehetséges ok ([1](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#Tab1). táblázat) [[29](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR29)] (D).

**1. táblázat** Az anafilaxia differenciáldiagnózisa

|  |  |
| --- | --- |
| Anafilaxia más allergén vagy külső expozíció miatt: |   |
| Ételek (ideértve a scombroid típusú mérgezést), gyógyszerek, rovarméreg, testedzés, hő, hideg, idiopátiás |   |
| Túlzott hisztamintermelés miatti anafilaxia: |   |
| Szisztémás masztocitózis, mastocytaaktivációs szindrómák. |   |
| Kipirulásos szindrómák |   |
| Vörös ember szindróma (vankomicin vagy más gyógyszerek), karcinoid, posztmenopauzás, alkohollal kapcsolatos, vazoaktív peptidet termelő tumorok (például hasnyálmirigy vipoma, medulláris pajzsmirigy-karcinóma). |   |
| Egyebek |   |
| Vazovagális epizódok, pánikrohamok, hangszalag-diszfunkció, C1-gátlóhiány szindróma (veleszületett vagy szerzett), pheochromocytoma, neurológiai folyamat (görcsroham/stroke), cardiovascularis folyamat (szívizominfarktus, embólia), kapilláris szivárgás szindróma, kiszáradás, hypoglycaemia. |   |

A WAO azt javasolta, hogy kerüljük az „anafilaktoid” kifejezés használatát, amit az anafilaxiával kapcsolatosan az AAAAI-t, az ACAAI-t és a JCAAI-t képviselő Joint Task Force on Practice Parameters nevű közös munkacsoport által publikált legfrissebb adatok is alátámasztanak [[29](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR29)] (D). Korábban ezzel a kifejezéssel az anafilaxiával azonos olyan szindrómára utaltunk, amelyet immunmechanizmusok okoztak, de az adott allergénre specifikus szérum IgE nem játszott benne szerepet. Más, nem IgE által mediált immunológiai mechanizmusok is okozhatnak anafilaxiát. Például bizonyos gyógyszerekkel és immunológiai szerekkel kapcsolatosan beszámoltak IgG vagy immunkomplexek által mediált anafilaxiáról [[30](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR30)] (D), és a mastocyták, illetve basophilok nem immun jellegű aktivációja is előfordulhat [[31](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR31)]. Felismerték azonban, hogy mivel az anafilaxia specifikus klinikai jellemzőkkel bíró szindróma, és mivel az esemény időpontjában nehéz kideríteni, hogy milyen immunmechanizmusok húzódnak meg a háttérben, létfontosságú, hogy az ebbe a kategóriába sorolható minden eseményt azonos módon kezeljünk. Ebben az írásban nem tárgyaljuk a nem IgE által mediált eseményeket, kivéve, hogy azt, figyelembe vehetők a nemkívánatos eseményekkel kapcsolatos differenciál diagnózis során ([1](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#Tab1). táblázat).

A CDC és az FDA által támogatott passzív felügyeleti rendszer, a VAERS (vakcinákkal kapcsolatos nemkívánatos események jelentési rendszere) a „súlyos” jelzőt a következő esetekre vonatkoztatva használja: halál, kórházi felvétel vagy elhúzódó kórházi tartózkodás, tartós vagy jelentős fogyatékosság vagy munkaképtelenség, vagy életveszélyes állapot. Ebben a dokumentumban mindvégig a klinikusokkal hasonló módon használjuk a „súlyos” jelzőt, és nem pontosan a VAERS meghatározása szerint.

***Az anafilaxia differenciáldiagnózisa***

Oltások után számos olyan azonnali nemkívánatos esemény fordulhat elő, amelyeket tévesen anafilaxiaként diagnosztizálnak. Például az immunizációt követően hirtelen bekövetkező egyes események, mint például a syncope összetéveszthetők az anafilaxiával. Számos ilyen nemkívánatos esemény gyakrabban fordul elő, mint a vakcinákkal kapcsolatos anafilaxia, és gondolni kell alternatív diagnózisra, ha egy adott eset nem felel meg az anafilaxia meghatározásának.

A bármilyen okból bekövetkező anafilaxia rendszerint jellemző és előrelátható, több rendszert érintő tünetekkel jár. Az epizódok kevesebb mint 10%-ában hirtelen fellépő hypotensio (amely ájulásként vagy reakcióhiányként nyilvánul meg) tapasztalható egyidejű légzési megnyilvánulások és/vagy bőrtünetek (erythema, urticaria vagy angiooedema) nélkül. Oltást követően, bőrelváltozások nélkül bekövetkező hirtelen ájulás vagy akut légzőszervi tünetek esetében gondolni kell anafilaxiára.

Csecsemőknél az anafilaxiától eltérő, az oltást követően rendszerint hirtelen ájuláshoz vagy reakcióhiányhoz vezető nemkívánatos események közé sorolható a hypotoniás-hyporesponsiv epizód (HHE). A HHE epizódot hirtelen fellépő reakcióhiány, hypotonia és sápadtság jellemzi, ami rendszerint azt oltást követően 1–6 órával alakul ki [[32](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR32)]. A HHE epizódok során cardiovascularis funkciózavar, különösen alacsony vérnyomás nem fordul elő. Vazovagális syncope bármely életkorban előfordulhat, és manapság gyakran jelentett nemkívánatos esemény, mivel a serdülőknél fokozott az előfordulási kockázata, és számos országban széleskörűen támogatják a serdülők beoltását [[33](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR33)]. Vazovagális syncope esetén a hypotensio átmeneti és inkább bradycardiával társul, és nem tachycardiával mint az anafilaxia esetében. Az oltást követően kialakuló lázgörcs miatti hirtelen reakcióhiány gyakran társul tónusos-klónusos motoros mozgásokkal, viszont nincs cardiovascularis tünet.

Köhögéssel és stridorral járó akut respirációs distressz alakulhat ki oralis vakcina (például polio vagy rotavírus elleni oralis vakcina) kisfokú véletlen aspirációját követően, és összetéveszthető az anafilaxiával. Nagyon ritka esetekben a vakcina beadásával kapcsolatos hibák hirtelen ájuláshoz és reakcióhiányhoz vezethetnek, ami nem tekinthető sem HHE epizódnak, sem pedig vazovagális syncopénak. Például nem a vakcina, hanem gyógyszer (például izomlazító) véletlen beadása okozhatja, vagy kialakulhat kontaminált injekciós üvegből származó staphylococcus toxin beadása, ami toxikus sokk szindrómához vezet [[34](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR34), [35](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR35)].

Meghatározása szerint az okulorespiratórikus szindróma (ORS) a következő tünetek legalább egyikének az oltás után 24 órán belüli megjelenését jelenti: kétoldali szemvörösség vagy légzési tünetek (köhögés, torokfájás, nyelési nehézség, spasztikus légzés, légzési nehézség, mellkasi szorítás) vagy arcoedema [[36](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR36)]. Ezt az állapotot elsődlegesen két olyan influenza elleni vakcinával hozták összefüggésbe, amelyek nagy mennyiségben tartalmaztak virionrészecske-aggregátumokat, és ezek váltották ki a nem 1-es típusú túlérzékenységi reakciót jelentő, objektív és szubjektív tüneteket [[37](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR37), [38](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR38)]. A gyártási eljárások finomítása révén jelentős mértékben csökkent a probléma előfordulása. Bár az ORS tünetek rendszerint az oltás után néhány órával kezdődnek el [[37](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR37)], ami miatt kevésbé valószínű, hogy azonnali túlérzékenység okozná őket, szükség lehet részletes kivizsgálására (ideértve a bőrteszteket is) az ORS és az anafilaxia elkülönítése érdekében.

***Az anafilaxia epidemiológiája***

A vakcina beadását követően kialakuló anafilaxia ritka esemény, amely becslések szerint körülbelül egymillió vakcinaadagonként 1 esetben fordul elő (B) [[8](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR8)]. A halálos kimenetel rendkívül ritka [[39](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR39)] (D). A vakcinák beadása után jelentkező gyakoribb akut események (többek között a vazovagális reakciók, a pánik- [szorongásos] rohamok és a hangszáldiszfunkció) összetéveszthetők az anafilaxiával (lásd: [1](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5). táblázat). A helyes diagnózis nagymértékben függ az esemény körüli előzmények lényeges részleteinek megismerésétől [[40](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR40)] (D). Ez rávilágíthat a vakcináktól eltérő allergénexpozíció részleteire, vagy rámutathat egyéb lehetséges alternatív diagnózisokra ([1](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#Tab1). táblázat). Ezenkívül a pontos anamnézis létfontosságú annak igazolása szempontjából is, hogy az esemény időpontja (tünetek jelentkezése perceken vagy legfeljebb 4 órán belül, lásd fentebb) biológiai szempontból valószínűsítheti a vakcinával szembeni anafilaxia lehetőségét.

**Késleltetett reakciók**

Ritka esetekben a késői típusú túlérzékenység egy adott vakcina összetevőjével (pl. alumíniummal) szemben göb kialakulásához vezethet az injekció helyén, ez azonban rendszerint nem képez ellenjavallatot a későbbi oltások tekintetében. A késleltetett anafilaxia (a tünetek az expozíció után 3–6 órával jelentkeznek) fogalmát nemrégiben írták le pontosan, de olyan egyének esetében, akiket úgy nevezett Lone Star kullancs csípett meg, ami IgE antitestek kialakulásához vezetett a vörös húsok egyik összetevőjével a galaktóz-alfa-1, 3-galaktózzal (alfa-gallal) szemben [[41](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR41)]. Egy alfa-galra allergiás beteg zselatin tartalmú vakcinát kapott negatív következmények nélkül, és a szerzők nem találtak semmilyen dokumentált publikált jelentést arra vonatkozóan, hogy az alfa-gal allergia anafilaxia kialakulásához vezetett volna oltást követően más, alfa-galra allergiás betegeknél [[42](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR42)]. Megjegyzendő, hogy a vörös húsokkal szembeni expozíció útvonala (lenyelés) eltér a vakcinák beadási útvonalától (parenterális), és valószínűbb, hogy a késleltetett válasz anyagcsere-folyamatok miatt alakul ki. A vakcinákkal kapcsolatos allergiás reakciók tehát (ideértve az anafilaxiát is) gyorsabban kell kialakuljanak, mint ahogy az a vörös húsokra allergiás betegek esetében tapasztalható. Kevéssé valószínű, hogy bármely oltással kapcsolatos reakció, amely egy adott vakcina beadását követően több mint 4 órával jelentkezik, azonnali túlérzékenységi reakció lenne [[43](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR43)].

**Más immunológiai reakciók**

A vakcinákkal szembeni lehetséges nem IgE által mediált reakciók közé az oltásokat követően kialakuló nemkívánatos események (AEFI-k) széles skálája sorolható, és ezeket rendszerint feltüntetik a betegtájékoztatóban. Számos esemény sorolható ide, az enyhe láztól és a lokális reakcióktól kezdve az életveszélyes fertőzésekig, amelyek az immundeficiens betegeknek nem megfelelő módon beadott élő kórokozót tartalmazó vakcinák után alakulnak ki. A vakcinák okozta ismert mellékhatások felsorolása az amerikai Centers for Disease Control (Járványügyi Központ, CDC) ide vonatkozó honlapján található meg [[44](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR44)]. Az AEFI átfogó szempontjait figyelembe vevő Globális Oltásbiztonsági Kezdeményezés (Global Vaccine Safety Initiative) által összeállított áttekintő dokumentum a WHO weboldalán olvasható [[45](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR45)].

**Összefüggés vagy ok-okozati kapcsolat?**

Az oltás után kialakuló átmeneti mellékhatásokat gyakran a vakcinának tulajdonítják, ami ok-okozati kapcsolatra utal a vakcina valamely összetevőjével vagy a vakcinára adott immunológiai válasszal. Számos AEFI csupán egybeeső esemény, amelyet tévesen vakcináknak tulajdonítanak az időbeni összefüggés miatt. Nehéz lehet igazolni vagy megcáfolni az ok-okozati kapcsolatot, különösen a dokumentáltan késleltetve diagnosztizált ritka események és/vagy komplex multifaktoriális zavarok (mint például a narkolepszia) esetében. Emiatt számos AEFI alapos elemzése során nem sikerült igazolni vagy kizárni az ok-okozati összefüggést.

Az időbeni kapcsolatra vonatkozó beszámolók nem bizonyítják az ok-okozati összefüggést, de arra utalhatnak, hogy a későbbiekben szükség lehet olyan alapos klinikai vizsgálatokra, amelyekben adatokat gyűjtenének a feltételezett ok-okozati összefüggés alátámasztására [[46](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR46)]. A kontrollált klinikai vizsgálatok hasznosak a vakcinák alkalmazása és az oltások után viszonylag rövid időn belül bekövetkező gyakori események közötti összefüggések azonosításához, de nem segítenek olyan eseményekkel kapcsolatban, amelyek ritkán fordulnak elő, vagy jelentős késéssel alakulnak ki. A túlérzékenységi reakciók esetében, különösen, ami az anafilaxiát illeti, amely hirtelen és váratlan módon lép fel, rendszerint perceken belül az allergénexpozíciót követően, ok-okozati kapcsolatot feltételeznek, amikor nem volt másfajta expozíció, például nem merül fel, hogy valamilyen étel okozhatta a nemkívánatos eseményt. Még akkor is, ha van ilyen időbeni összefüggés, amikor csak lehetséges, más bizonyítékokat is kell keresni a felelős allergén azonosítása és alternatív okra utaló bizonyíték hiányának igazolása érdekében.

A Clinical Immunization Safety Assessment network (Klinikai Oltásbiztonság-értékelési hálózat) ok-okozati munkacsoportja a közelmúltban publikált egy algoritmust az AEFI szisztémás értékelésében való útmutatóként, így segítve a további lépések meghatározását egyes speciális betegek ellátásában [[47](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR47)] (D), illetve az ok-okozati összefüggés felméréséhez való eszközként [[48](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR48)] (D).

Ezenkívül az amerikai Orvostudományi Intézet (Institute of Medicine, IOM) szakértői bizottságokat állított fel a U.S. Vaccine Injury Compensation Program (VICP, amerikai program az oltási károsodottak számára) által lefedett bizonyos vakcinák és az egészségre kifejtett nemkívánatos hatások közötti ok-okozati kapcsolatot alátámasztó epdiemiológiai, klinikai és biológiai bizonyítékok áttekintésére. A legutóbbi áttekintő tanulmány „Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality” (Vakcinák mellékhatásai: bizonyítékok és ok-okozati összefüggés) címmel online elérhető [[49](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR49)]. A beszámolóban az egyes vakcinák és egyes nemkívánatos események közötti számos lehetséges összefüggéssel kapcsolatos bizonyítékokat a következő csoportokba sorolják: a) meggyőzően támogató; b) ok-okozati kapcsolat mellett szóló, vagy c) ok-okozati kapcsolat ellen szóló. Számos más potenciális összefüggésre vonatkozóan megállapították, hogy „a bizonyítékok nem megfelelőek az ok-okozati kapcsolat elfogadásához vagy kizárásához”.

Az esetmeghatározások globális standardizálására irányuló nemzetközi erőfeszítéseket a nemkívánatos eseményekkel kapcsolatos további kutatásokhoz a Brighton Collaboration munkacsoport foglalta össze. Ebben az összefoglalóban a vakcinákkal lehetségesen összefüggő nemkívánatos eseményekkel kapcsolatosan felmerülő kérdések kirajzolódó profilja szerepel [[50](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR50)]. Az AEFI-vakcina kérdések skálájára vonatkozó további megbeszélések meghaladják a jelen tanulmány kereteit.

**Allergiás reakciók bizonyos vakcinákkal szemben**

A következő részekben egyes gyakran alkalmazott vakcinákkal szembeni allergiás reakciókat tekintjük át.

**Diftéria, tetanusz, acelluláris (sejtmentes) pertussis (DTaP) vakcina**

A diftéria, tetanusz és pertussis toxoidot tartalmazó vakcinákkal szembeni túlérzékenységi reakciók rendkívül ritkán fordulnak elő. A legtöbb beszámolóban az injekcióbeadás helyén fellépő reakciókról van szó, többek között a vakcinákban adjuvánsként jelen lévő alumíniummal szembeni késleltetett túlérzékenységi reakcióként [[51](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR51), [52](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR52), [53](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR53)] (C Jackson esetében, D Beveridge és Bergfors esetében). Jackson és mtsai posztvakcinációs (DTaP oltást követően 7 napon belül jelentkező) láz, görcsrohamok, az injekcióbeadás helyén kialakuló, orvosi kezelést igénylő reakciók és az urticariás válasz előfordulási arányáról számoltak be az 1997 és 2000 közötti időszakra vonatkozóan. A retrospektív módon vizsgált betegpopulációt az amerikai Seattle (WA) városban székelő egészségmegőrzési szervezet (úgynevezett Group Health Cooperative) tagjai közül választották ki, több mint 360 000 személy, köztük mintegy 27 000 7 év alatti gyermek bevonásával [[54](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR54)] (C). Összességében az urticariás epizódok aránya 3,9 per 10 000 kiosztott vakcinaadag volt. A vizsgálatban az urticariás reakciók aránya emelkedő tendenciát mutatott az első négy egymást követő adag beadásával kapcsolatosan. A legmagasabb arány 8,9 eset volt per 10 000 fő a 15 hónapos korban beadott 4. dózis esetében. Az arány ezután 2,5-re csökkent az 5 éves korban beadott 5. dózis esetében. Az urticariaként diagnosztizált 30, orvoshoz forduló bőrkiütéses eset közül négyen az oltás napján jelentkeztek, 11 esetben a kiütés 1–3 nappal az oltást követően, 15 esetben pedig 5–7 nappal a vakcina beadása után alakult ki. Anafilaxiás epizódokról nem számoltak be [[54](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR54)]. Cheng és mtsai ausztrál (18 évesnél fiatalabb) gyermekeknél vizsgálták a 2007 és 2013 között előforduló anafilaxiagyanús vagy anafilaxiaként jelentett eseményeket. A becsült előfordulási arány 0,36 eset volt per 100 000 DTaP adag [[11](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR11)].

1997 előtt a DTP vakcinák zselatinnyomokat tartalmaztak (utána viszont már nem): vagy gyengén hidrolizált szarvasmarha-zselatint, mint például Japánban, vagy hidrolizált sertészselatint. Egyes feltevések szerint ez zselatinszenzitizációt okozhatott bizonyos populációkban [[55](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR55), [56](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR56)] (D), de nem állapították meg, hogy ez lenne a DTaP oltással szembeni allergiás reakciók oka, mások pedig cáfolják ezt a kapcsolatot [[57](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR57)] (D)**.**

**Influenza elleni oltás**

Az influenza elleni oltások egyediek abban a tekintetben, hogy a vakcina összetétele gyakran változik, annak függvényében, hogy a következő szezonban milyen influenzatörzsek fognak várhatóan keringeni. 2009-ben válaszként a világméretű influenzapandémiára az ajánlott szezonális influenza elleni vakcinán kívül külön bevezettek egy pandémiás influenzatörzs (H1N1) elleni monovalens vakcinát is. Ezt követően a H1N1 pandémiás vakcinakomponens a szezonális vakcina H1N1 összetevője lett. A jelenleg forgalomban lévő legtöbb influenzavakcinát embrionált csirketojásokban állítják elő, ezért az oltóanyag kismennyiségű tojásproteint tartalmaz, főként ovalbumint, amelynek a mennyisége változhat a vakcina gyártójától és a gyártási tételtől függően. Az Egyesült Államokban jelenleg engedélyeznek egy bakulovírus-rovar sejtrendszerben előállított új rekombináns influenza elleni vakcinát (Flublok®) kizárólag 18–49 év közötti személyek számára. Gyermekeknél ez a vakcina csökkentette az immunogenicitást a standard, tojásban tenyésztett vakcinákhoz viszonyítva [[58](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR58)] (B). Egy másik, a közelmúltban engedélyezett influenzavakcinát sejtkultúrákban állítják elő (Flucelvax®) [[59](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR59)].

Az influenza elleni oltással szemben kialakuló korábbi súlyos allergiás reakciót (függetlenül attól, hogy melyik összetevőt teszik felelőssé a reakcióért) ki kell vizsgálni az adott vakcina későbbi beadása előtt, vagy másik vakcinát kell alkalmazni.

Egy 2014-es publikációban áttekintették az amerikai Orvostudományi Intézet gyermekkori vakcinákkal kapcsolatos mellékhatásokokról szóló 2011-es jelentését, és egyben a következő adatbázisokból származó adatokkal frissítették azt: DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects – Hatások áttekintésére vonatkozó absztraktok adatbázisa), a szisztematikus áttekintések Cochrane-féle adatbázisa (Cochrane Reviews), kontrollált klinikai vizsgálatok Cochrane-féle központi nyilvántartása (Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL), PubMed, Excerpta Medica adatbázis (EMBASE), Nővérek és egészségügyi szakdolgozók összesített indexe (Cumulative Index to Nursing and Allied Health, CINAHL), online toxikológiai szakirodalom (TOXLINE), az Oltási gyakorlattal kapcsolatos Tanácsadó Bizottság (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) nyilatkozatai és vakcinák terméktájékoztatója. Az influenza elleni oltások után jelentett nemkívánatos eseményekkel kapcsolatos fenti áttekintő tanulmányban az anafilaxiáról nem esett szó, mivel nem fordult elő túl gyakran [[60](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR60)] (D).

A H1N1 monovalens influenza elleni oltás 2009-es alkalmazása utáni a VAERS felé jelentett reakciók elemzése során összességében 10,7 azonnali túlérzékenységi reakciót találtak egy millió kiosztott vakcinadózisra számítva, és az élő, gyengített vakcinák után az arány kétszer akkora volt, mint az inaktivált oltóanyagok esetében [[61](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR61)]. Az anafilaxia aránya 0,8 volt egy millió adagra számítva, de nem voltak jelentős eltérések a vakcina típusától vagy a gyártótól függően. A 2012–2013 közötti influenzaszezonra kiterjedő, influenza elleni oltásokra vonatkozó vakcinabiztonságossági adatkapcsolati (datalink) klinikai vizsgálatban nem volt kimutatható az influenza elleni vakcinák beadásával kapcsolatos anafilaxia kockázatának fokozódása korábban kezelt kontrollokhoz viszonyítva, az életkor és helyszín szerinti korrekciót követően. Az inaktivált influenza vakcina (IIV) 6 hónapos vagy idősebb egyéneknek beadott több mint 3,3 millió első dózisa közül hét esetben számoltak be anafilaxiáról, a 232 406 első élő gyengített monovalens influenza elleni vakcina (LAMV) adag közül pedig egy esetben sem jelentettek anafilaxiát. Ezzel szemben ezt megelőzően, a 2005–2006-os szezontól a 2009–2010-es szezonig terjedő időszakban a 11,2 millió IIV adag közül 18, a 338 000 LAMV adag közül pedig két esetben fordult elő anafilaxia [[62](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR62)](C). Hasonlóképpen a 2009–2010-es szezonban a latin-amerikai és a karibi térségben alkalmazott pandemiás monovalens H1N1 vakcinák beadását követően jelentett nemkívánatos események áttekintéses során az 1000 esemény közül 7,6%-ban számoltak be arról, hogy az anafilaxia feltehetően a vakcináknak és oltásoknak tulajdonítható, ami egy millió adagonként 0,53 eset előfordulási arányt képvisel (0,41–0,64, 95%-os KI). Ezek közül 45/76 eset a 18–59 év közötti korcsoportban, 14 pedig a 2 év alattiak körében fordult elő [[63](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR63)] (D).

Úgy tűnik, hogy a tojásallergia nem növeli az oltásokkal szembeni anafilaxiás reakció kockázatát, az Egyesült Államokban és Európában aktuálisan kapható inaktivált, illetve élő, gyengített kórokozókat tartalmazó influenza vakcinák esetében sem (részleteket lásd lentebb az alábbi címszó alatt: „Ételekre vagy vakcinák, illetve vakcinák csomagolásának lehetséges összetevőire potenciálisan allergiás betegek megközelítése”). Bár azonnali túlérzékenységi reakciók, például urticaria esetei előfordulhatnak, úgy tűnik, ezek nem gyakoribbak tojásallergiásoknál, mint a tojásra nem allergiás beoltott egyéneknél [[64](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR64), [65](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR65)] (D). 2008-ban megjelent allergiás reakciókkal, asztmával vagy ételallergiával kapcsolatos cikkek áttekintése során találtak néhány anafilaxiás esetet LAIV oltást követően, bár a tojásallergiával való közvetlen ok-okozati összefüggés nem volt bizonyított [[66](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR66)] (D). A tojásprotein nem az egyetlen olyan összetevő az influenza elleni oltásokban, amely felelős lehet az azonnali allergiás reakciókért.

Ritka esetekben a timeroszal nevű tartósítószernek tulajdonították az influenza elleni oltásokkal szembeni allergiás reakciók kialakulását, de nem sikerült egyértelműen igazolni ezt [[67](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR67)] (D). A latex jelen lehet egyes vakcinák injekciós üvegének gumidugójában, illetve egyes előretöltött fecskendők dugattyújában, de úgy tűnik, ez nagyon ritkán okoz problémát a latexre érzékeny egyéneknél [[68](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR68)] (C). Magával az influenzavírus összetevővel szembeni IgE ellenanyag ritkán játszik szerepet a túlérzékenységi reakciókban [[4](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR4), [43](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR43)] (D). Előfordulhat, hogy az influenza elleni oltást követően leírt más allergiás vagy túlérzékenységi reakciók nem IgE által mediáltak [[43](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR43)].

Az amerikai egyesült államokbeli AAAAI és ACAAI Joint Task Force on Practice Parameters elnevezésű közös munkacsoportja szerint „tojásallergiában szenvedő egyéneknél nincs szükség a vakcinákkal kapcsolatosan általánosan javallotakon túl semmilyen speciális óvintézkedésre az egészségügyi létesítményt és a várakozási időt illetően az IIV oltások alkalmazása után.” [[139](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR139)] (D). A Canadian National Advisory Committee on Immunization (NACI, Oltásokkal kapcsolatos Kanadai Nemzeti Tanácsadó Bizottság) Oltási útmutatójának influenzára és a 2015–2016-os szezonális influenza vakcinával kapcsolatos közleményre vonatkozó fejezetében a következőket írják: „a tojásallergiában szenvedő egyéneknek történő influenza elleni vakcina beadását illetően, alapos áttekintést követően a NACI arra a következtetésre jutott, hogy a tojásallergiások beolthatók influenza ellen a trivalens influenzavakcina (TIV) hígítatlan dózisával anélkül, hogy előtte szükség lenne a vakcinával végzett bőrtesztre, és attól függetlenül, hogy az illető személyeknek volt-e korábban súlyos, tojással szembeni reakciójuk, illetve anélkül, hogy különös figyelmet kellene fordítani a körülményekre, például az oltás beadásának helyszínére” [[69](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5)].

**Kanyaró, mumpsz és rubeola elleni (MMR-) vakcinák**

Az MMR vakcinával kapcsolatos legtöbb anafilaxiás esetet az oltóanyag zselatintartalmára vezették vissza (a zselatint stabilizátorként használják ebben az esetben). Évtizedek óta beszámoltak az MMR oltást követően kialakuló anafilaxiáról, viszont ez a legmagasabb arányban 1998 előtt fordult elő, amikor a vakcinák 0,2% zselatint tartalmaztak. A legtöbb esetet Japánban jelentették. Nakayama és mtsai 366 esetben számoltak be az MMR oltással szembeni klinikai reakciókról, amelyek közül 34 anafilaxiás esemény, 76 urticaria volt, illetve 215 esetben nem urticaria jellegű generalizált bőrkiütés, 41 esetben pedig csak helyi reakció alakult ki. Amikor szérum rendelkezésre állt, az anafilaxiások körében 27 közül 25 esetben (93%), az urticariásoknál 48 közül 27 esetben (56%), a 90 generalizált kiütéses egyén közül 8 esetben (9%), illetve a csak lokális reakciót mutató 41 személy közül 0 esetben mutattak ki zselatinnal szembeni IgE antitesteket, míg a 29 kontroll közül egy esetben sem [[55](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR55)] (C). Japánban drámai módon csökkent az élő kanyaróvírust tartalmazó vakcinákkal szembeni anafilaxiás/allergiás reakciók száma, közvetlenül miután a gyártók zselatinmentes vagy hipoallergén zselatint tartalmazó vakcinákat kezdtek el forgalmazni. 1998 vége óta az élő kanyaróvírust tartalmazó vakcinákkal szembeni anafilaxiás/allergiás reakciókról szóló beszámolók szinte teljesen eltűntek [[70](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR70), [71](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR71)]. (D) D’Souza és mtsai MMR oltás után kialakuló nemkívánatos eseményekről számoltak be az 1998 augusztusa és novembere között Ausztráliában végzett Kanyarókontroll kampányt (MCC) áttekintő tanulmányban. Egyetlen anafilaxiás reakció fordult elő, ami 0,06 per 100 000 beadott dózis előfordulási aránynak felelt meg. Az anafilaxiás és allergiás reakciók együttes előfordulási aránya 1,06/100 000 adag volt. A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy az MCC előnyei messzemenően meghaladták az oltáshoz társuló súlyos nemkívánatos események kockázatát [[72](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR72)] (D).

A VAERS egyik külön jelentésében az 1991 és 1997 közötti időszakban az Amerikai Egyesült Államokban beadott kanyaróvírust tartalmazó vakcinákat követően jelentett anafilaxiás reakciók aránya 1,8 volt egy millió kiosztott dózisra vonatkozóan. Az ebben az időszakban a VAERS felé jelentett anafilaxiás eseteket retrospektív módon azonosították, és 57 alanyt toboroztak egy utánkövetési vizsgálatba az eseménnyel kapcsolatos allergénszenzitizáció vizsgálatára. A beteg által jelentett ételallergia sokkal gyakrabban volt jelen a kikérdezett vizsgálati résztvevők körében, mint a kontrollok esetében, akik szintén megkapták az oltást anélkül, hogy klinikai reakciót produkáltak volna. A 22 alanynál végzett szérum IgE elemzés során hat esetben (27%-ban) az antizselatin IgE teszt pozitív volt, ugyanakkor a 27 kontroll mindegyikénél negatív volt ez a teszt. A tojással és mindhárom virális antigénnel szembeni IgE ellenanyagszintek esetében nem volt kimutatható különbség a vizsgálati alanyok és a kontrollok között [[57](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR57)] (D).

A tojással szembeni klinikai allergiában szenvedő egyének esetében felmerülő, MMR oltás utáni allergiás reakciók kockázatával kapcsolatos aggályok megszűntek ezáltal. Az élő vírust tartalmazó, csirkeembrió-tenyészetekben (kanyaró és mumpsz), illetve humán diploid sejtkultúrákban (rubeola) előállított vakcinák gyártásával olyan oltóanyagok kerülnek forgalomba, amelyek nem tartalmaznak tojásproteint, vagy csak legfeljebb picogram mennyiségben, ami nem elegendő az allergiás reakció kiváltásához [[73](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR73), [74](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR74)]. A fentebb említett jelentéseken kívül ezt Iránban [[75](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5)] (D), Dániában [[76](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR76)] (D), Spanyolországban [[77](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR77)] (D), Finnországban [[78](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR78)] (D) és az Egyesült Államokban [[79](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR79), [80](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR80)] (C vagy D) is igazolták. A tojásallergiában szenvedő személyek biztonságosan kaphatnak kanyaró elleni vagy MMR vakcinát.

Az MMR vakcinával kapcsolatos kisebb allergiás reakciók szintén nem gyakoriak. Egy dublini (Írország) sürgősségi oltási szolgálathoz beutalt betegek prospektív vizsgálata kiterjedt az összes, 2006. január 1. és 2010. december 31 között oltás miatt beutalt esetre. A vizsgálati időszak alatt beadott összesen 446 vakcina közül 310 (69,5%) MMR volt. Az esetek többségét (261/310, 84,2%) tojásallergia gyanúja miatt utalták be valamilyen közösségből. Csak hat betegnél (1,3%) alakult ki vakcinával szembeni azonnali reakció, és valamennyi reakció enyhe volt [[81](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR81)] (D).

**Varicella elleni vakcina**

A varicella elleni vakcinák a varicellavírus (Oka) élő, gyengített törzsét tartalmazzák más összetevőkkel, például a stabilizátorként használt zselatinnal kombinációban. Az 1995. május 1. és 1999. április 30 közötti időszakban több mint 16,1 millió Varivax (Merck) adagot osztottak szét. Az ezzel kapcsolatosan végzett forgalomba hozatal utáni biztonságossági vizsgálat alapján összesen hét anafilaxiás esetet jelentettek a 3 és 8 éves kor közötti gyermekeknél. Az anafilaxia egy kivételével minden esetben röviddel a vakcina beadása után alakult ki. A tünetek a következők voltak: spasztikus légzés, stridor, ajakduzzanat, urticaria, alacsony vérnyomás, köhögés és viszketés. Minden érintett személyt megfelelően kezeltek, és meggyógyult. Ezenkívül, 1349 posztvakcinációs bőrkiütéssel járó esetet is találtak, amelyeket 4%-ban túlérzékenységgel hoztak összefüggésbe [[82](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR82)] (D).

A VAERS adatbázis 1995. március 17. és 1998. július 25. közötti adatai alapján végzett, különálló, engedélyezés utáni klinikai vizsgálatban varicella oltást követően jelentkező nemkívánatos eseményekkel kapcsolatos 6574 esetbeszámolót találtak (az előfordulási arány 67,5 jelentett eset per 100 000 kiosztott adag volt). A jelentett esetek mintegy 4%-át a súlyos kategóriába sorolták, 14 halálos kimenetelű esetet is ideértve. A leggyakrabban jelentett tünetek a bőrkiütések, az oltás lehetséges sikertelensége és az injekció helyén fellépő reakciók voltak. 30 esetben jelentettek anafilaxiát, de egyik sem volt halálos kimenetelű [[83](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR83)] (D).

A Japánból származó jelentésekhez hasonlóan, amelyekben az MMR vakcina zselatin összetevője volt feltehetően az anafilaxiát kiváltó tényező, Sakaguchi és mtsai arról számoltak be, hogy a varicella elleni oltás beadása után kialakuló anafilaxia a zselatin komponens ellen irányuló IgE antitesttel hozható összefüggésbe [[84](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR84)] (D). 1994 és 1996 között Japánban a varicella elleni oltással összefüggésbe hozható súlyos anafilaxia becsült incidenciája 10,3 eset volt beadott egy millió vakcinadózisonként [[85](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5%22%20%5Cl%20%22CR85)] (D). Ozaki és mtsai 28 súlyos anafilaxiás reakcióról és 139 nem súlyos allergiás reakcióról számoltak be az 1994 és 1999 közötti időszakban alkalmazott zselatintartalmú varicella elleni vakcina beadását követően. Ebben az időszakban 1,41 millió varicella elleni vakcinát osztottak ki Japánban. Az anafilaxiás gyermekektől származó rendelkezésre álló mind a kilenc szérum pozitívnak bizonyult az antizselatin IgE teszt során, a nem súlyos allergiás reakciót elszenvedő gyermekektől származó rendelkezésre álló 70 szérum közül pedig 55 volt pozitív. Ezzel szemben 1999 és 2000 között (amikor 1,3 millió zselatinmentes varicella elleni vakcinát osztottak ki) nem fordult elő egyetlen anafilaxiás eset sem, a nem súlyos allergiás reakcióval járó esetek száma pedig csupán öt volt [[86](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR86)]. A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy az újabb vakcina biztonságos volt, és ugyanakkor adatokkal szolgáltak arra vonatkozóan is, hogy az immunogenicitás a korábbi, zselatintartalmú vakcináéhoz hasonló volt [[86](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR86)] (D).

**Japán encephalitis elleni vakcina (JE-VC)**

Az oltás az egyetlen és legfontosabb módszer a betegség megelőzésére. 2009 márciusában az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala (FDA) engedélyezett egy inaktivált, Vero sejtkultúrából származó JE-VC vakcinát (Ixiaro®) felnőttek számára. A vakcina átvette a korábbi (egéragyból származtatott) japán encephalitis elleni vakcina (JEV) helyét, és 3558 JE-VC oltást kapó résztvevővel végzett biztonságossági klinikai vizsgálat alapján engedélyezték.

A JE-VC oltást 2009 májusa és 2012 áprilisa között kapó felnőtteknél (17 éves vagy idősebb személyek) előforduló, a VAERS felé jelentett nemkívánatos események összefoglalását nemrégiben publikálták, és 275 848 szétosztott JE-VC adaggal kapcsolatos adatokat tartalmazott [[87](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR87)]. A 3 éves időszakban a VAERS felé, a JE-VC beadását követően kialakuló 42 nemkívánatos esemény előfordulását jelentették, ami összességében 15,2 nemkívánatos jelentett esemény per 100 000 kiosztott dózis előfordulási aránynak felelt meg. Az összes 42 esemény közül, ötöt (12%-ot) a súlyos kategóriába sorolták, ami 1,8 jelentett eset per 100 000 kiosztott adag előfordulási aránynak felelt meg. Halálesetek nem fordultak elő. A túlérzékenységi reakciók (N = 12) képviselték a nemkívánatos események leggyakrabban jelentett típusát, 4,4 eset per 100 000 kiosztott dózis előfordulási gyakorisággal. Anafilaxiás eseteket nem jelentettek. Három központi idegrendszeri nemkívánatos eseményt jelentettek (egy encephalitist és két görcsrohamot), 1,1 eset per 100 000 dózis előfordulási aránynak megfelelően. Valamennyi esemény a JE-VC más vakcinákkal történő egyidejű beadása után következett be. Összefoglalva, ezek a forgalomba hozatal utáni felügyeleti adatok jó biztonságossági profilra utalnak a JE-VC vakcina esetében, ami megegyezik az engedélyezés előtti klinikai vizsgálatokból származó eredményekkel [[87](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR87)].

Az újabb, inaktivált Vero sejtkultúrából származó JE-VC vakcina nem tartalmaz sem potenciális egéragy elleni antigéneket, sem pedig zselatint, mint a régi vakcina, tartalmaz viszont némi protamin-szulfátot, amely a szennyező DNS és fehérjék eltávolítása érdekében protamin-szulfátos kezelést igénylő vírus előkészítési lépésből származik. A protamint allergénnek minősítették az inzulinallergiával kapcsolatosan, amelyben az allergiás reakciókhoz hozzájáruló protaminspecifikus IgE ellenanyagok termelődnek [[88](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR88)]. A klinikai vizsgálatok biztonságossági adatai (kevesebb mint 5000 beoltott ember) szerint nem fordulnak elő olyan súlyos szisztémás túlérzékenységi reakciók, mint a régi vakcina esetében. Szisztémás túlérzékenységet jelző nemkívánatos eseményeket hasonló gyakorisággal figyeltek meg az új vakcinát (3,5%), illetve a placebót (3,7%) kapó személyeknél. A placebo foszfáttal pufferelt sóoldatot és alumínium adjuvánst tartalmazott, tehát nem volt egy „inert” placebo. Bár az eddigi vizsgálatok arra utalnak, hogy a zselatinmentes új vakcinával kapcsolatos túlérzékenység kockázata alacsony, a potenciálisan IgE által mediált reakciók tényleges előfordulási gyakoriságát nem határozták meg. A terméktájékoztatóban szerepel egy figyelmeztetés a kórtörténetben szereplő megelőző JEV oltással kapcsolatos reakcióra és a dokumentált protamintúlérzékenységre vonatkozóan. A súlyos azonnali túlérzékenységi reakciót mutató, későbbiekben beoltandó egyének esetében érdemes figyelembe venni a protamint mint releváns antigént [[89](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR89), [90](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR90)].

**Veszettség elleni vakcina**

1997 októbere és 2005 decembere között a vakcinákkal kapcsolatos nemkívánatos események jelentési rendszere (VAERS) felé 336, oltásokat követően kialakuló nemkívánatos eseményt (AEFI-t) jelentettek, amelyek az Amerikai Egyesült Államokban beadott, tisztított csirkeembrió sejteken előállított (PCEC, RabAvert) vakcinával szemben alakultak ki. Ezek közül 20 eseményt a súlyos kategóriába soroltak, a 20 súlyos esemény közül pedig hármat lehetséges anafilaxiának minősítettek. A legtöbb jelentett AEFI nem súlyos kategóriába sorolható, és összhangban van az engedélyezés előtti biztonságossági adatokkal [[91](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR91)].

A humán diploid rabies elleni vakcinával szembeni reakciókat Lengyelországból is jelentettek [[3](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR3)]. Kettőszáznyolcvankilenc (289), a Merieux által gyártott rabies elleni diploid vakcinát kapó betegnél az oltás utáni reakciók (14%) főként helyi reakciókból (kivörösödés, oedema és fájdalom az injekcióbeadás helyén) álltak. Ezek az elváltozások rövid ideig álltak fenn és a legtöbb esetben spontán módon megszűntek. A szisztémás reakciók főként a következőkben nyilvánultak meg: láz rossz közérzettel (2%), fejfájás és lehangoltság (1,7%). Ezek a reakciók sem tartottak sokáig, és maradványtünetek nélkül múltak el. Hyperergiás purpura és urticaria típusú allergiás reakciókat csupán elszigetelt esetekben (0,3%) találtak [[92](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR92)].

**Kullancsencephalitis (TBE) elleni vakcina**

A TBE vakcinák az egyik fő humán patogén flavivíruscsalád, a Flaviviridae család tagjai ellen irányulnak, amelyek három (európai, távol-keleti és szibériai) altípusuk révén potenciálisan súlyos neurológiai betegségeket okoznak. Az ezzel a patogén víruscsoporttal kapcsolatos betegségteher továbbra is igen aggasztó [[93](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR93), [94](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR94)]. A TBE vakcina nem engedélyezett az Egyesült Államokban, viszont széles körben alkalmazzák Nyugat- és Közép-Európában. 1980 és 2010 között több mint 100 millió adagot adtak be, ami nagymértékben hozzájárult a kullancencephalitises vírusfertőzések megelőzéséhez [[95](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5)]. A biztonságossági felügyeleti tapasztalatok igen biztatóak. A forgalomba hozatal utáni biztonsági felügyelet során felmerülő aggályok között nem szerepelnek az azonnali túlérzékenységi reakciók és az anafilaxia. Egy 2015. áprilisi PubMed keresés során csupán két olyan publikáció volt megtalálható, amelyben zselatin által kiváltott urticariáról és anafilaxiáról esik szó (valamennyi a régi vakcinával volt kapcsolatos). Az azonnali allergiás reakciók forgalomba hozatal utáni felügyeletével kapcsolatosan egyetlen 2004-es publikációban számoltak be 100 000 adagonként két eset előfordulási gyakoriságról, amely esetekben feltételezhető volt a polizselin összetevővel való összefüggés. A 2002-ben bevezetett újabb vakcina (polizselin nélkül, gyermekek számára) esetében „nem számoltak be az oltással kapcsolatos, súlyos vagy váratlan nemkívánatos események előfordulásáról... 3000-nél több önkéntes alanynál.” [[96](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR96)]. Amint azt fentebb a japán encephalitis vakcinával kapcsolatosan már említettük, még nem tisztázott, hogy a protamin klinikailag fontos allergénné válhat-e vagy sem az arra hajlamos egyéneknél [[97](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR97)]. Végül a Kanadában engedélyezett vakcina termékismertetőjében a következők állnak: „Az eddig lefolytatott nagyméretű klinikai vizsgálatok nem számoltak be sem felnőttek, sem pedig gyermekek esetében olyan súlyos klinikai eseményekről, mint például görcsrohamok vagy szisztémás allergiás reakciók, amelyek feltehetően ok-okozati összefüggésben állnának az oltással.” [[98](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR98)].

**Vakcinakomponensekkel szembeni allergiás reakciók**

A vakcinák teljes kórokozókat vagy kórokozórészeket és/vagy inaktivált toxinokat (toxoidokat) tartalmaznak, amelyek védekező immunválaszokat váltanak ki. Ezek a vakcinaantigének soha, vagy csak nagyon ritkán okoznak túlérzékenységi reakciókat. Nemrégiben a diftériatoxin (a Prevnar-13-ban hordozófehérjeként használt) mutáns, nem toxikus formáját (CRM [197]) hozták ok-okozati összefüggésbe egy 12 hónapos csecsemőnél kialakult anafilaxiával [[99](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR99)] (D). Korábban azt feltételezték, hogy a CRM (197) játszotta az allergén szerepét a Hib konjugált vakcinával szembeni reakcióban [[100](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR100)]. Az allergiás választ esetlegesen kiváltó további vakcinakomponensek közé tartoznak a következők: a mikroorganizmusok (pl. élesztőgombák) tenyésztéséhez használatos táptalaj maradványai, adjuvánsok (pl. alumíniumsók), stabilizátorok (pl. zselatin), antibiotikumok, tartósítószerek (pl. timeroszal) és a vakcinaüveg dugójából vagy a fecskendő dugattyújából származó latexnyomok egyes vakcinák esetében ([2](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#Tab2). táblázat) [[101](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR101), [102](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5%22%20%5Cl%20%22CR102)]. Az összes potenciálisan allergén vakcinakomponens teljes listája megtalálható a Johns Hopkins Egyetem Közegészségügyi kar Vakcinabiztonsági Intézetének weboldalán [[103](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR103)]. Ezek az összetevők sok esetben kis mennyiségben vannak jelen, ami rendszerint nem elengedő az allergiás reakció kiváltásához, a legtöbb olyan egyénnél, akinél lehetséges túlérzékenység áll fen az adott összetevővel szemben. A szokatlanul magas IgE antitestszintekkel rendelkező egyének azonban elméletileg reagálhatnak ezeknek az antigéneknek igen kis mennyiségeire is, ami súlyos reakcióhoz, többek között anafilaxiához vezethet.

**Táptalajmaradványok**

Az inaktivált és az élő kórokozós vakcinák gyakran tartalmazhatnak kis mennyiségben a kórokozók tenyésztéséhez használt táptalajmaradványokat. Például a vírusokat sejtvonalakban tenyésztik. Az élő kórokozós vagy inaktivált vakcinákban ezekből a sejtvonalakból nem maradnak vissza ép sejtek, a tisztítási eljárással pedig eltávolítják a sejtes anyag nagy részét, az összes komponenst azonban nem lehet eltávolítani.

**Adjuvánsok**

Az adjuvánsokat a vakcinákkal szembeni immunválasz fokozása céljából alkalmazzák. Az alumínium-hidroxid és az alumínium-foszfát a vakcinákban leggyakrabban alkalmazott adjuvánsok. Ezekkel az adjuvánsokkal kapcsolatosan eddig nem dokumentáltak azonnali túlérzékenységi reakciókat. Alumíniumtartalmú vakcinák alkalmazása után azonban kontaktallergia és kisméretű granulomák vagy göbök alakulhatnak ki tartós urticariával. Ezt a 4758 (0,83%) prospektíven követett gyermek közül 38 esetben figyelték meg [[104](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR104)]. Az urticariás granulomák rendszerint néhány hónapig, ritkán akár évekig fennmaradhatnak. Az érintett gyermekek az eredeti diagnózishoz képest 5–9 évig tartó utánkövetése során kiderült, hogy a gyermekek többsége már nem bizonyult pozitívnak az alumíniummal szembeni kontaktallergia tesztelése során [[105](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR105)]. Ritka esetekben alumíniumtartalmú vakcinák beadásának helyén kialakuló nagyobb méretű recidiváló göbökről számoltak be, amely miatt biopsziát végeztek a daganatok kizárása céljából, az arra hajlamos egyéneknél [[106](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5%22%20%5Cl%20%22CR106)]. Kanadában az anafilaxia és más azonnali túlérzékenységi reakciók emelkedett előfordulási arányáról számoltak be AS03 adjuvánst (a GlaxoSmithKline által gyártott különböző vakcinákban használatos szkvalénalapú immunológiai adjuváns kereskedelmi neve) tartalmazó pandémiás H1N1 influenza elleni vakcinával kapcsolatosan [[107](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR107)]. Egy esetkontroll vizsgálatban az ételallergiák magasabb arányú előfordulását mutatták ki az érintett egyéneknél, de az nem volt bizonyított, hogy a reakciókat ez az adjuváns okozta volna [[108](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5)]. Az MF59 nevű adjuvánst (a Novartis által gyártott szkvalénalapú immunológiai adjuváns kereskedelmi neve) tartalmazó, Európában, gyermekeknél alkalmazott influenza elleni vakcina biztonságosságának szisztematikus áttekintése során nem tapasztalták az allergiás reakciók kockázatának fokozódását [[109](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR109)]. A vakcinát 65 éves és idősebb személyeknél történő alkalmazás céljából engedélyezték az Egyesült Államokban, és a klinikai vizsgálatok nem számoltak be arról, hogy az allergiás reakciók száma növekedett volna [[110](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR110)].

**2. táblázat** Ajánlott hozzáállás vakcinakomponensekkel szemben lehetségesen allergiás betegek esetében

| **Összetevő** | **Vakcinák** | **Ajánlás** |
| --- | --- | --- |
| Tojás | MMR | Az oltást a szokásos módon kell beadni különleges óvintézkedések nélkül. |
|   | Influenza | Az oltást a szokásos módon kell beadni különleges óvintézkedések nélkül. |
|   | Sárgaláz | Végezzen bőrtesztet a vakcinával, és ha a teszt pozitív, az oltást hígított, osztott dózisokban kell beadni szoros ellenőrzés mellett. |
| Zselatin | Lásd a 4. táblázatot. | Végezzen bőrtesztet a vakcinával, és ha a teszt pozitív, az oltást hígított, osztott dózisokban kell beadni szoros ellenőrzés mellett. |
| Tej | DTaP | Az oltást különös óvintézkedések nélkül lehet beadni. |
| Tdap |
| Élesztőgomba | Hepatitis B | Végezzen bőrtesztet a vakcinával, és ha a teszt pozitív, az oltást hígított, osztott dózisokban kell beadni szoros ellenőrzés mellett. |
| Kvadrivalens HPV |
| Latex | <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/B/latex-table.pdf>. Lásd még: [[116](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR116)]. | Az oltást különleges óvintézkedések nélkül kell beadni. |

**Antimikrobiális szerek**

A vakcinák gyártása során gentamicint, tetraciklint, neomicint, sztreptomicint és polimixin B‑t használnak a baktériumok és gombák felszaporodásának gátlására [[103](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR103)]. Bár a legtöbb ilyen antimikrobiális szert eltávolítják a tisztítási eljárás során, egyes vakcinákban mégis jelen lehetnek nyomokban. Ezek az antimikrobiális szerek kontakt-, illetve ritkán szisztémás túlérzékenységi reakciót okozhatnak, amikor klinikai körülmények között alkalmazzák őket terápiás dózisokban (pl. fertőzés kezelésekor). A vakcinákban nyomokban jelen lévő szerekkel kapcsolatos allergiás reakciókat azonban nem dokumentálták megfelelően [[111](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR111)].

**Tartósítószerek**

A többadagos vakcinás injekciós üvegekben timeroszalt és a 2-fenoxi-etanolt használnak a bakteriális szaporodás gátlására. A timeroszalt 2001-ig alkalmazták tartósítószerként egyes Egyesült Államokban forgalomban lévő vakcinákban, de a higanytoxicitással kapcsolatos elméleti aggályok miatt eltávolították azt a fiatal csecsemőknek szánt oltóanyagokból [[102](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR102)]. Egyes többadagos inaktivált influenzavakcinás injekciós üvegek timeroszalt tartalmaznak, illetve a timeroszal nyomokban megtalálható néhány más vakcinákban, amelyeknél a timeroszalt a gyártási folyamat során felhasználták ugyan, de nagyobbrészt eltávolították a végtermékből. A vakcinákban jelen lévő timeroszalt kontaktallergiával és ritkán szisztémás allergiás reakciókkal hozták összefüggésbe [[112](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR112), [113](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR113)]. A 2-fenoxi-etanolt és a fenolt nem hozták összefüggésbe azonnali túlérzékenységi reakciókkal.

**Latex**

A természetes latex azonnali túlérzékenységi reakciókat, többek között anafilaxiát okozhat [[114](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR114)]. A latex jelen van egyes vakcinák injekciós üvegének gumidugójában és egyes előre feltöltött vakcinafecskendők dugattyújában (lásd [2](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#Tab2). táblázat). Ezzel kapcsolatban beszámoltak latexszel szembeni azonnali túlérzékenységi reakciókról, de a legtöbb esetben nem végeztek speciális vizsgálatokat annak meghatározására, hogy a latex okozta-e az azonnali túlérzékenységi reakciót [[43](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR43), [115](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR115)]. A súlyos latexallergiában szenvedő betegeknek azonban kerülniük kell, ha lehetséges a latextartalmú dugóval ellátott flakonokba, illetve latexet tartalmazó dugattyús fecskendőkbe töltött vakcinákat. Rendelkezésre állhatnak olyan alternatív vakcinák, amelyek esetében a betegek nincsenek kitéve a természetes latex hatásának. A legtöbb termékben a természetes latexet allergénhatást nélkülöző szintetikus latexszel helyettesítették. A csomagolásukban természetes latexet tartalmazó vakcinák listája megtalálható a CDC Pink Book (Rózsaszín Könyv) elnevezésű kézikönyvének tárgymutatójában [[116](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR116)].

**A beteg megközelítése, ha vakcinával szembeni allergiás reakció szerepel a kórelőzményében**

Eddig több kitűnő gyakorlati útmutató, áttekintés és irányelv is megjelent, amelyben leírják a feltehetően vakcinaallergiás betegek klinikai kezelését [[4](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR4), [117](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR117), [118](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR118), [119](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR119), [120](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5%22%20%5Cl%20%22https%3A//waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5)]. Az 1. ábrán bemutatjuk kisebb módosításokkal a Caubet és munkatársai által [[120](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR120)] javasolt megközelítést. Az egyes betegek kezelését esetlegesen módosító figyelmeztetéseket az 1. ábra jelmagyarázatában említjük meg, a kérdést pedig részletesebben Wood és mtsai [[119](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR119)], illetve Kelso és mtsai tárgyalják [[4](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR4)].

**A beteg megközelítése, ha vakcinával szembeni lehetséges allergiás reakcióra vonatkozó aggályok merülnek fel**

Egyes ajánlások módosulhatnak, ezért az Olvasót arra bíztatjuk, hogy amikor csak lehetséges, olvassa el a legfrissebb információkat, például azokat, amelyek az Amerikai Járványügyi és Betegségmegelőzési Központ (Centers for Disease Control and Prevention) honlapján érhetők el ([www.cdc.gov/vaccines](http://www.cdc.gov/vaccines)). Egyre gyakrabban vizsgálják a több vakcina egyidejű beadását és/vagy kombinált vakcinák alkalmazását követően kialakuló allergiás reakciókat, ami olykor igazi kihívást jelenthet. Ha szerológiai vagy bőrtesztek elvégzése indokolt, előfordulhat, hogy



**1. ábra** Vakcinával szembeni feltételezett túlérzékenységben illetve egyes vakcina-komponensekre ismerten allergiás betegek kezelése (Caubet és mtsai, 2014 tanulmánya alapján, Wiley engedélyével nyomtatva) [[120](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR120)]. \*Tojásra allergiás betegek esetében lásd a szöveget ([Ételekre vagy vakcinák, illetve vakcinák csomagolásának lehetséges összetevőire potenciálisan allergiás betegek megközelítése](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#Sec32)).\*\* Olyan betegek esetében akiknek pozitív a bőrtesztjük egy adott vakcina esetében, figyelembe kell venni a kockázat-előny elemzést az aktuális immunitásra vonatkozó szerológiai bizonyítékok és a célbetegség kockázati szintje alapján. Lásd: Wood és mtsai [[119](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR119)]

a vizsgálóorvos előnyben részesíti azokat a vizsgálatokat, amelyek a szerinte leginkább valószínű allergénekkel kapcsolatosak. Amikor a javallott vakcinák további adagjainak beadása kerül szóba, a vizsgálóorvosnak, amikor csak lehetséges, külön kell megvizsgálnia minden egyes vakcinát. A konjugált poliszacharid-fehérje vakcinák esetében a poliszacharidokhoz konjugált fehérjék, valamint más vakcinakomponensek vizsgálatára lehet csak szükség, mivel kevéssé valószínű, hogy a „natív” poliszacharidok allergiás reakciókat okoznának.

A vakcinaallergiával kapcsolatos legtöbb kérdés két főbb aggály miatt merül fel. Az első ilyen aggály az olyan betegekkel kapcsolatos, akiknél előfordult valamilyen lehetséges reakció egy megelőző oltással szemben. A második aggály pedig az ismert allergiában – például tojásallergiában – szenvedő betegekkel kapcsolatosan merül fel, mert emiatt bizonyos oltások kockázatosak lehetnek számukra (lásd lentebb a következő címszó alatt: „Ételekre vagy vakcinák, illetve vakcinák csomagolásának lehetséges összetevőire potenciálisan allergiás betegek megközelítése”). Itt azokra a betegekre összpontosítunk, akiknél allergiagyanús reakció alakult ki egy korábban alkalmazott vakcinával szemben. Az ilyen betegek esetében gondosan kell eljárni, szem előtt tartva néhány fontos kérdést:

1. Az objektív és szubjektív tünetek és az időzítés tekintetében megfelelt-e a jelentett esemény IgE által mediált allergiának? Például az a beteg, akinek a kórelőzményében vakcina beadását követően öt perccel kialakuló urticaria, angiooedema és légzési distressz szerepel, nagymértékben különbözik attól a betegtől, akinek nem specifikus bőrkiütése alakult ki 24 órával a vakcina beadását követően (lásd fentebb a „Meghatározások” című részt).
2. Tapasztalt-e a beteg dokumentált vagy feltételezett anafilaxiát vagy kiütést korábban alkalmazott vakcinával szemben? Ha igen, akkor az információ alapján összpontosíthatunk azoknak a speciális vakcinakomponenseknek a vizsgálatára, amelyek a reakciót gyaníthatóan okozó vakcinák mindegyikében előfordulnak.
3. Szüksége lesz-e a betegnek további adagokra ebből a vakcinából, vagy más közös komponenseket tartalmazó vakcinákból? Még akkor is, ha a betegnek nem lesz szüksége további adagokra az adott vakcinából, az allergiás reakció utalhat arra, hogy a beteg olyan vakcinakomponensre allergiás, amely benne lehet más, később beadandó vakcinákban. Ezért alapos vizsgálatra van szükség, még akkor is, ha az adott, gyanús vakcinából nem kell több adagot beadni.

Mindezt szem előtt tartva, minden beteget egyénileg kell megközelíteni, a megfelelő klinikai vizsgálatok, labortesztek elvégzésével és a szükséges oltások óvatos ismételt alkalmazásával.

**Klinikai értékelés**

A klinikusnak először azt kell eldönteni, hogy valóban szükség van-e a vakcina további adagjainak beadására. Ezzel kapcsolatosan szembe kell állítani az ismételt oltás kockázatát a vakcinával megelőzhető betegség kialakulásának, illetve a kialakult betegség súlyosságának kockázatával. Az expozíció valószínű kockázata, és a háttérben meghúzódó kockázati tényezők függvényében egyes vakcinák kevésbé fontosnak tekinthetők, mint mások. Mivel számos vakcinát sorozatban alkalmazzák, egyes embereknél kialakulhatnak bizonyos védelmi reakciók a már beadott dózisok hatására, így előfordulhat, hogy az ajánlottnál kevesebb adag már tartós védelmet képes biztosítani. Ezért ésszerű lépés lehet, az IgG titerek mérése és nyomon követése, hogy meghatározzuk a védelem szintjét és a további adagok szükségességét, felismerve, hogy az antitestszintek nem minden vakcina esetében jelentik a védelem hasznos mércéjét és, hogy az immunitás idővel megkophat.

**Vakcinákkal és vakcinaösszetevőkkel végzett allergiavizsgálatok**

Ha megállapítottuk, hogy további adagokra van szükség egy vakcinából, el kell végezni a bőrtesztet az adott vakcinával és/vagy az összetevőivel. Ez a folyamat viszonylag egyszerű lehet, ha egyetlen vakcinaantigént adtak be. A kérdés viszont bonyolódik, ha több vakcinát vagy polivalens vakcinákat (pl. MMR-t) adtak be egyazon vizit során, ami nyilvánvalóan a jellemző eljárás a gyermekgyógyászati gyakorlatban.

A vakcinákkal végzett bőrpróba esetében több módszert is javasoltak, de az aktuális irányelvek szerint a vizsgálatot a hígítatlan vakcinával végzett Prick-bőrteszttel kell kezdeni, kivéve, ha a beteg anamnézisében súlyos anafilaxia szerepel, amikor is a vakcinát 1 : 10-hez vagy akár 1 : 100-hoz arányban fel kell hígítani a Prick-teszthez [[4](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR4), [118](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR118)] (D). Ha a hígítatlan vakcinával végzett Prick-teszt negatív, akkor végezni kell egy intradermális tesztet az 1 : 100‑hoz arányban hígított vakcinával. Valamennyi teszt eredényét óvatosan kell értelmezni, megfelelő pozitív és negatív kontrollok alkalmazása mellett, szem előtt tartva, hogy a bőrtesztek álpozitív eredményt is adhatnak. Az álpozitív eredmények valós, de klinikai szempontból irreleváns IgE-válasz vagy a vakcina irritáló hatásának következményei lehetnek. Egy 23-valens pneumococcus vakcinával szemben anafilaxiás (pozitív bőrpróbával és IgE teszttel a hígítatlan vakcinával szemben) gyermek esetkontroll-vizsgálatába kilenc kontrollt vontak be [[121](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR121)] (C). Egy vizsgálatban az irritációs reakciók gyakoriak voltak az 1 : 10 arányú hígítás, illetve a hígítatlan (különösen az influenza elleni, az MMR és a varicella elleni) vakcinák esetében [[122](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR122)]. Az 1 : 100-hoz koncentrációban az irritáló reakciók sokkal kisebb arányban fordultak elő, a leggyakrabban a DT és DTaP (5%-ban), illetve az influenzavakcina (15%) esetében. Azt is fontos felismerni, hogy a vakcinákkal szembeni bőrtesztek esetében gyakori a késleltetett (12–24 h) válasz, ami leginkább a korábban kialakult sejtmediált immunitást vagy immunkomplexek képződését jelenti az olyan betegeknél, akiknél a vakcinakomponensek ellen irányuló ellenanyagok titere magas [[123](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR123)] (D), és ez nem kell aggályokat ébresszen az IgE által mediált vakcinaallergia kivizsgálásában [[122](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5%22%20%5Cl%20%22CR122)].

Ha a gyanított vakcina ismert, potenciálisan allergén összetevőket tartalmaz, a vizsgálatot el kell végezni ezekre a komponensekre vonatkozóan is. Ezek elsősorban a következők lehetnek: tojás (a sárgaláz vagy influenza elleni vakcinákkal szembeni reakciók esetében), zselatin (az egyes vakcinák zselatintartalmát lásd a 3. táblázatban), latex és élesztőgomba. A tojással és élesztőgombával szembeni bőrtesztekhez való reagensek kereskedelmi forgalomban elérhetők. A zselatinnal szembeni Prick-bőrteszthez az oldatok egy teáskanál zselatinpor 5 ml fiziológiás sóoldatban történő feloldásával állíthatók elő. A latex bőrteszthez a kivonatok kereskedelmi forgalomban elérhetők számos országban az Egyesült Államok kivételével. A bőrpróbákon kívül az allergénspecifikus IgE *in vitro* tesztelése rendelkezésre áll a legtöbb laboratóriumban a tojásra, a zselatinra, a latexre és az élesztőgombára vonatkozóan. A zselatin esetében fontos, hogy sertés- és szarvasmarhatermékekre vonatkozóan is elvégezzék a vizsgálatot.

A 4. táblázatban néhány példát mutatunk be az egyes vakcinákkal szembeni reakciók gyanúja esetén elvégzendő megfelelő bőrpróbákra és szerológiai tesztekre.

**Vakcinák beadása olyan betegeknél, akiknek a kórelőzményében allergiás reakció gyanúja szerepel.**

Ha a bőrpróba és az *in vitro* teszt eredménye is negatív, különösen, ha a vakcinával szembeni intradermalis bőrteszt negatív, igen kicsi az esélye, hogy a betegnek IgE által mediált allergiája lenne a vakcinával vagy bármely összetevőjével szemben. Ezért a vakcina szokásos adagját be lehet adni, és az oltás után legalább 30 percig meg kell figyelni a beteget olyan intézményben, ahol az anafilaxiát fel tudják ismerni és adrenalinnal valamint további támogató terápiával kezelni tudják.

Ha a vakcinával vagy a vakcina valamely összetevőjével szembeni bőrpróba vagy *in vitro* teszt pozitív, meg kell fontolni az oltás alternatív megközelítését. Ha azonban az oltást szükségesnek tartják – vagyis a vakcina előnyei egyértelműen meghaladják az oltás beadásának potenciális kockázatát – az oltás rendszerint biztonságosan beadható hígított, osztott dózisokból álló protokoll alkalmazásával [[4](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR4)]. Ezeket a döntéseket esetenként alaposan meg kell fontolni, felismerve azt, hogy a hígított, osztott adagok alkalmazásával járó protokoll esetében is fennáll az anafilaxia elméleti kockázata. A protokoll kivitelezéséhez Tájékoztatás utáni beleegyező nyilatkozatra (angolul: Informed Consent)[[2]](#footnote-2) van szükség, és kizárólag az anafilaxia kezelésére felkészült egészségügyi intézményben végezhető. Amint azt korábban már említettük, a vakcinával szembeni allergiás reakció gyanúja esetén követendő megközelítést az 1. ábrán látható algoritmusban mutatjuk be.

**3. táblázat** Az Egyesült Királyságban (fekete) és Európában (kék) engedélyezett zselatintartalmú vakcinák, 2015

| **Vakcina** | **Zselatintartalom** |
| --- | --- |
| Influenza (Fluzone [csak standard dózisban, trivalens IM], Sanofi Pasteur) | 250 mikrogramm 0,5 ml-es adagonként |
| Influenza (FluMist, MedImmune vakcinák) | 2000 mikrogramm 0,2 ml-es adagonként |
| Influenza (Fluenz Tetra, MedImmune LLC) | Meghatározatlan mennyiségűa hidrolizált zselatin, „A” típusú, 0,2 ml-es adagonként |
| Kanyaró, mumpsz, rubeola (MMRII, Merck) | 14 500 mikrogramm 0,5 ml-es adagonként |
| Kanyaró, mumpsz, rubeola, varicella (M-M-RVAXPRO, Sanofi Pasteur) | Meghatározatlan mennyiségűa hidrolizált zselatin, 0,5 ml-es adagonként |
| Kanyaró, mumpsz, rubeola, varicella (ProQuad, Merck) | 11 000 mikrogramm 0,5 ml-es adagonként |
| Kanyaró, mumpsz, rubeola, varicella (ProQuad, Európában a Sanofi Pasteur forgalmazza) | Meghatározatlan mennyiségűa hidrolizált zselatin, 0,5 ml-es adagonként |
| Rabies (RabAvert, Novartis) | 12 000 mikrogramm 1,0 ml-es adagonként |
| Tífusz elleni élő kórokozós orális vakcina, Ty21a (Vivotif, Crucell) | Kapszula |
| Varicella (VARIVAX, Merck) | 12 500 mikrogramm 0,5 ml-es adagonként |
| Sárgaláz (YF-VAX, Sanofi Pasteur) | 7500 mikrogramm 0,5 ml-es adagonként |
| Zoster (ZOSTAVAX, Merck) | 15 580 mikrogramm 0,65 ml-es adagonként |
| Zoster (ZOSTAVAX, Európában a Sanofi Pasteur forgalmazza) | Meghatározatlan mennyiségűa hidrolizált zselatin, 0,65 ml-es adagonként |

aAz Európai Nyilvános Értékelő Jelentések (European Public Assessment Reports, EPAR) termékjellemzőkkel kapcsolatos dokumentumaiban nem szerepelnek a segédanyagok mennyiségére vonatkozó információk.

**Ételekre vagy vakcinák, illetve vakcinák csomagolásának lehetséges összetevőire potenciálisan allergiás betegek megközelítése**

A leggyakrabban előforduló helyzet, ami allergológusok bevonását teszi szükségessé az, amikor egy betegnél fennáll a gyanú, hogy allergiás olyan elfogyasztott anyagra (pl. tojásra, tejre, zselatinra) vagy más allergénre (pl. latexre), amely szintén szerepel a vakcina komponensei között. Egyes esetekben kimutatták, hogy egy adott vakcinakomponenssel szemben eleve fennálló allergia volt az adott összetevőt (pl. zselatint) tartalmazó vakcinával szemben kialakult anafilaxiás reakció oka. Mindemellett, csak igen ritkán áll fenn a gyanú, illetve igazolódik be, hogy a vakcinák egyes összetevőivel szembeni allergia lenne a vakcinákkal szemben kialakult allergiás reakciók oka. Az ezzel kapcsolatos ajánlásokat az alábbiakban vázoltuk.

**Tojás**

A tojásallergia szűrésének megfelelő módszere, ha megkérdezzük a beteget, hogy allergiás-e a tojásra [[124](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR124)]. A legtöbb beteg, akinél a szokásos konyhai eljárásokkal elkészített tojás fogyasztása valamilyen allergiás reakciót okoz, jól tolerálja a tojástartalmú sütőipari termékeket. Az oltási kockázat vizsgálata során azonban az ilyen betegeket továbbra is tojásallergiásnak kell tekinteni [[124](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR124)]. Ritka esetekben előfordul, hogy a beteg csak a tojásban lévő hőlabilis fehérjékre (nyers tojásra) allergiás, és nem tekinti magát tojásra allergiásnak [[125](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR125)].

A kanyaró-mumpsz-rubeola (MMR) vakcina kanyaró és mumpsz komponenseit [[126](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR126)], és az egyik veszettség elleni vakcinatípust [[127](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR127)] csirkeembrió fibroblaszt kultúrákban tenyésztik. Két tojásallergiás gyermeknél kialakult, MMR vakcinával szembeni allergiás reakcióról szóló jelentés alapján feltételezték, hogy a vakcina tojásproteint tartalmaz, amely allergiát okozhat a beoltott tojásallergiás egyéneknél [[128](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR128)]. A szerzők leírják, hogy a vakcina vizsgálata során 1 ng ovalbumin tartalmat találtak [[128](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR128)], annak ellenére, hogy egy korábbi klinikai vizsgálatban nem volt kimutatható az ovalbumintartalom [[129](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5)], egy következő vizsgálatban pedig csak „37 pg ovalbuminszerű anyagot” detektáltak [[79](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5%22%20%5Cl%20%22CR79)]. Még akkor is, ha a vakcina mérhető mennyiségben tartalmaz ovalbumint vagy keresztreakciót adó fehérjéket, a jelentett mennyiségek túl kicsik ahhoz, hogy allergiás reakciót váltsanak ki [[130](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR130)]. Számos vizsgálatban nagy számban igazolták az MMR biztonságosságát tojásallergiás gyermekeknél [[80](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5), [131](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5%22%20%5Cl%20%22CR131)] (C).

**4. táblázat** Példák az egyes vakcinák tesztelésére, amelyek esetében feltételezhető, hogy allergiás reakciót okoznak

| **Vakcina** | **Bőrpróba** | ***In vitro* IgE tesztek** |
| --- | --- | --- |
| DTaP, Td, Tdap | DTaP, Td, Tdap,tetanusz toxoid, zselatin, tej | Zselatin, tej |
| Hepatitis B | Hepatitis B, élesztőgomba | Élesztőgomba |
| Influenza | Influenza, tojás, zselatin | Tojás, zselatin |
| MMR | MMR, kanyaró, mumpsz, rubeola, zselatin | zselatin |
| Varicella vagy herpes zoster | Varicella vagy herpes zoster, zselatin | Zselatin |
| Sárgaláz | Sárgaláz, tojás, zselatin | Tojás, zselatin |
| • Ha csak lehetséges, teszteléshez a reakció kialakulása idején alkalmazottal azonos, egyazon gyártótól származó vakcinát kell használni. |

Emiatt a tojásallergiát többé már nem tekintjük ellenjavallatnak az MMR vakcina beadása tekintetében, és a beoltott egyéneknél nem kell szűrni a tojásallergiát [[7](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR7), [132](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR132)]. Az alábbiakban leírtak szerint a legtöbb esetben az MMR vakcinával szemben kialakult anafilaxiás reakciót a zselatinallergiának tulajdonították.

A legtöbb, injekció formájában alkalmazott influenza elleni vakcinát (IIV) és az intranasalisan alkalmazott élő, gyengített kórókozókat tartalmazó influenza elleni vakcinát (LAIV) tojásban tenyésztik, és mérhető mennyiségben tartalmaznak ovalbumint [[124](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR124)]. A tojásallergiát hosszú évekig ellenjavallatnak tekintették az ilyen vakcinák beadása tekintetében, mostanra azonban kiderült, hogy az ilyen betegeknek biztonsággal beadható az influenza elleni vakcina (lásd az előző részt: „[Influenza elleni oltás](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5%22%20%5Cl%20%22https%3A//waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5)”) [[133](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR133)]. Becslések szerint influenzavakcina után az anafilaxia előfordulási gyakorisága egy az egy millió adaghoz [[61](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR61), [134](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR134), [135](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR135)]. Az ilyen reakciókat adó betegek tojásallergiával kapcsolatos státuszát azonban nem ismerjük, ugyanakkor pedig anafilaxiás reakciókról beszámoltak tojásmentes influenzavakcinák beadása után is [[136](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR136)]. Kifejezetten az IIV tojásallergiás egyéneknek történő beadásával kapcsolatos biztonságosságot vizsgáló 28 klinikai vizsgálatban összességében több mint 4300 alanyt vizsgáltak, köztük több mint 650 olyan egyént, akinek a kórelőzményében tojásfogyasztást követően kialakult anafilaxiás reakció szerepelt. A reakciók előfordulási aránya hasonló volt, mint a tojásra nem allergiás beoltottak esetében, és a reakciók egy esetben sem voltak súlyosak [[130](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5)]. Ez valószínűleg azzal magyarázható, hogy az Egyesült Államokban forgalmazott vakcinák nem tartalmaznak elegendő mennyiségű ovalbumint a reakció kiváltásához még olyan egyének esetében sem, akik erősen allergiásak a tojásra. Az Amerikai Egyesült Államokban és Európában jelenleg elérhető influenzavakcinák kevesebb, mint 1 µg ovalbumint tartalmaznak adagonként [[124](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR124), [137](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR137), [138](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR138)]. A világ más részein kapható számos vakcina tojásprotein tartalma azonban nem ismert.

Tekintettel az IIV vakcina tojásallergiás beoltottaknál való biztonságosságát igazoló nagyszámú bizonyítékra, megjelentek az amerikai egyesült államokbeli Joint Task Force on Practice Parameters elnevezésű közös munkacsoport és a Kanadai Nemzeti Oltástanácsadási Bizottság által jóváhagyott közlemények [69](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR69), [139](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR139)]. Ezekben a dokumentumokban az áll, hogy az engedélyezett influenzavakcina bármely életkorban és bárkinél alkalmazható, a tojásallergia státuszától függetlenül, és nincs szükség semmilyen speciális óvintézkedésre [[69](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR69), [139](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR139)] (A). Amint azt fentebb már említettük, anafilaxia ritkán előfordulhat bárkinél bármilyen vakcina beadását követően és az egészségügyi ellátó szolgálatoknak fel kell készülniük arra, hogy felismerjék és kezeljék az ilyen reakciókat [[16](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR16)].

Amikor a fenti ajánlásokat megfogalmazták, a klinikai vizsgálatok nem foglalkoztak a LAIV vakcinák biztonságosságával tojásallergiás betegeknél. Három nemrégiben végzett vizsgálatban azonban 955, szisztémás allergiás reakciót nem mutató, tojásallergiás gyermeknél értékelték összességében a LAIV vakcina beadásának hatását [[140](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR140), [141](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR141), [142](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR142)] (Des Roches C; Turner (BMJ) B; Turner (JACI) B). Így tehát a LAIV is biztonságosan beadható tojásallergiás egyéneknek, minden különleges óvintézkedés nélkül. Az erre vonatkozó adatok hiánya miatt 2015-ben az ACIP nem javasolta a LAIV alkalmazását tojásallergiás egyéneknél [[143](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR143)]. Az olyan felnőtteknek, akiknek a kórelőzményében tojás fogyasztását követően kialakult anafilaxia szerepel, rekombináns IIV alkalmazását javasolták, és az irányelvek legalább 30 perces megfigyelést írtak elő az inaktivált influenza elleni vakcina beadását követően. Ezeket az irányelveket jelenleg felülvizsgálják, és rövidesen átdolgozzák őket a nemrégiben befejezett klinikai vizsgálatok alapján, amelyek arra utalnak, hogy a LAIV vakcina alkalmazható tojásallergiás egyéneknél, az IIV vakcinát követően pedig nem feltétlenül van szükség speciális óvintézkedésekre.

A sárgaláz vakcinát csirkeembrióban állítják elő [[144](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR144)], így mérhető mennyiségben tartalmaz ovalbumint [[129](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR129)]. A vakcina tartalmazhat csirkefehérjét is [[145](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR145)]. Sárgaláz elleni vakcina beadását követően beszámoltak anafilaxiás reakciók kialakulásáról, ezeknek a betegeknek a tojásallergia státusza azonban nem ismert. [[146](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR146)]. Klinikai vizsgálatok keretében nem értékelték a sárgaláz elleni vakcina egyszeri adagjának szokásos módon történő alkalmazását tojásallergiás egyéneknél, így nem ismert, hogy a vakcina kivált-e vagy sem allergiás reakciókat. A terméktájékoztatóban szerepel a vakcinával végzett bőrpróbára vonatkozó protokoll a beoltandó tojás- vagy csirkeallergiás egyének számára [[144](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR144)]. Az 1 : 10-hez arányban hígított vakcinával Prick-tesztet kell végezni, és ha ez negatív, akkor következik az intradermalis bőrteszt 1 : 100-hoz arányban hígított vakcinával. Ha ezek a bőrtesztek negatívak, a vakcina a szokásos módon alkalmazható. Ha a bőrpróbák pozitív eredményt adnak, a vakcina hígított, osztott adagokban alkalmazható, felügyelet mellett, a következő mennyiségek 15 percenként történő beadásával: 0,05 ml 1 : 10-hez hígítású oldatból, majd 0,05 ml, 0,10 ml, 0,15 ml és végül 0,20 ml a hígítatlan vakcinából. Ez vagy más hasonló protokollok lehetővé tették, hogy a tojásallergiás egyének biztonságosan kapják meg a sárgaláz elleni vakcinát [[145](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR145), [147](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR147), [148](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR148)].

**Zselatin**

Míg a tojásallergia esetében a szűréshez elegendő, ha egyszerűen megkérdezzük a beteget, hogy allergiás-e (lásd fentebb), a zselatinallergia esetében ez nem feltétlenül igaz. Sok olyan beteg, akinél anafilaxiás reakció alakult ki zselatintartalmú vakcinákkal szemben, jól tolerálta a szájon át bevitt zselatint [[149](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR149)]. Ez feltehetően azzal magyarázható, hogy a zselatin lenyelésekor az emésztés során a zselatin kisebb, kevésbé allergén peptidfragmentumokra bomlik le [[150](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR150)]. Ezért a zselatintartalmú vakcinákkal beoltandó egyéneket mindenképp meg kell kérdezni, hogy allergiásak-e a zselatinra, és azokat, akik beszámolnak ilyen allergiáról, ki kell vizsgálni mielőtt megkapnák a vakcinát. Mindemellett, amikor olyan beteget vizsgálnak ki, akinél allergiás reakciónak tűnő esemény fordult elő zselatintartalmú vakcina beadását követően, a tény, hogy a beteg eseménytelenül elfogyaszthatja a zselatint, még nem zárja ki a zselatinallergiát a vakcinára adott reakció okaként.

Az ételekben és a vakcinákban használt zselatin lehet szarvasmarha vagy sertés eredetű [[149](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR149)], amelyek széles körben keresztreakciót adnak, de nem teljes körűen [[149](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR149), [151](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR151), [152](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR152)]. A kereskedelmi forgalomban kaphatók mind szarvasmarha, mind sertés eredetű zselatinnal szembeni szérumspecifikus IgE antitestek. Bár kereskedelmi forgalomban nem kaphatók bőrpróbához használható engedélyezett zselatinkivonatok, Prick-teszthez használható finomítatlan kivonat előállítható 1 csapott kávéskanál (5 g) bármilyen ízesítésű cukrozott zselatin 5 ml fiziológiás sóoldatban történő feloldásával [[117](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR117)]. Ha egy beteg kórelőzményében zselatin elfogyasztásával vagy zselatintartalmú vakcina beadásával kapcsolatosan kialakult allergiás reakció szerepel, akkor érdemes megfontolni az *in vitro* és az *in vivo* tesztek elvégzését is [[4](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5), [6](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR6)].

A zselatint számos (többnyire élő, gyengített vírust tartalmazó) vakcinához hozzáadják stabilizátorként (4. táblázat). Meggyőző érvek utalnak arra, hogy a vakcina összetevője felelős az allergiás reakciókért. Az eredeti esetbeszámolóban egy olyan beteget mutatnak be, akinél MMR vakcina beadását követően anafilaxiás reakció alakult ki, és akinél korábban allergiás reakció jelentkezett zselatin elfogyasztását követően [[152](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR152)]. Az egyetlen vakcinaösszetevő, amellyel szemben a beteg IgE antitesteket termelt a zselatin volt. A RAST gátlási vizsgálatok pedig keresztreaktivitást igazoltak az ételből származó zselatin és a vakcinában használt gyógyszeripari zselatin között. További klinikai vizsgálatokban kimutatták, hogy a zselatin az anafilaxiás reakciókért felelős allergén az MMR [[149](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR149), [153](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR153), [154](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR154)], a varicella [[84](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR84), [155](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5%22%20%5Cl%20%22https%3A//waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5)], a japán encephalitis [[156](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR156)] és a kullancsencephalitis elleni vakcinák esetében [[157](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR157)]. Egyes országokban a vakcinagyártók kivették a zselatint a vakcinákból, vagy alaposabban hidrolizált, így kevésbé allergén zselatinnal helyettesítették, ami jelentős mértékben csökkentette az allergiás reakciók előfordulását ezekkel a vakcinákkal szemben [[71](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5%22%20%5Cl%20%22CR71), [86](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5), [158](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR158), [159](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR159)].

Azoknál a betegeknél, akiknek a kórtörténetében allergiás reakció szerepel az elfogyasztott zselatinnal vagy zselatintartalmú vakcinával szemben, és további adagokat kell kapniuk ugyanabból vagy más zselatintartalmú vakcinából, *in vitro* és *in vivo* teszteket kell végezni a fentiek szerint. Ezenkívül Prick-tesztet kell végezni a hígítatlan vakcinával, és ha az negatív, el kell végezni az intradermális bőrtesztet az 1 : 100-hoz hígítású vakcinával.[[4](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR4), [119](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR119), [122](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR122)]. Ha a bőrtesztek negatívak a vakcina a szokásos módon beadható, majd ezt követően a beteget 30 percig meg kell figyelni [[4](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5%22%20%5Cl%20%22CR4)]. Ha a bőrtesztek pozitívak és további vakcinaadagokra van szükség, a vakcina fokozatosan növekvő adagokban adható be megfigyelés alatt, felkészülve az esetleges allergiás reakció kezelésére [[4](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR4)]. Például, ha egy vakcina normál adagja 0,5 ml, a következő adagok adhatók be 15 percenként, szoros ellenőrzés mellett: 0,05 ml 1 : 10-hez hígítású oldatból, majd 0,05 ml, 0,10 ml, 0,15 ml és végül 0,20 ml a hígítatlan vakcinából.

**Tej**

A tejallergia meglehetősen gyakori, különösen gyermekeknél. Egy publikált esettanulmányban nyolc, súlyos tejallergiában szenvedő gyermeknél DTaP vagy Tdap vakcinával szembeni allergiás reakció alakult ki [[160](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR160)]. Valamennyi gyermeknél igen magas volt a tejspecifikus IgE antitest szérumszintje. Bőrpróbákat nem végeztek a vakcinával. Mivel azonban a vakcina reakciókat okozó specifikus gyártási tételei nem álltak rendelkezésre a teszteléshez, a vizsgálatokat egyazon vakcina más tételeivel végezték el, és nanogramm mennyiségű kazein jelenlétét mutatták ki. A vakcinák előállításához használt baktériumokat kazeinből származó aminosavakat tartalmazó táptalajon tenyésztik [[160](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR160)]. Ezenkívül publikáltak egy másik, négy tejallergiás gyermekről szóló esettanulmányt is, amelyben allergiás reakciók kialakulását írták le egy bizonyos márkájú, alfa-laktalbumint tartalmazó orális polio vakcina beadását követően [[161](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR161)]. A tejallergiás gyermekek túlnyomó többségénél ezeknek a vakcináknak a beadása eseménytelenül zajlik. Ha a tejallergia a felelős ezekért a reakciókért, feltehetően arról az igen ritka egybeesésről van szó, hogy egy erősen allergiás beteg a vakcina nagyobb tejpeptid fragmentumokkal szennyezett bizonyos gyártási tételével találkozik [[162](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR162)]. Ezért nincs szükség semmilyen speciális óvintézkedésre a tejallergiás betegek oltása során [[162](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR162), [163](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5%22%20%5Cl%20%22https%3A//waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5)]. Ha azonban egy tejallergiás betegnél allergiás reakció alakul ki valamelyik vakcinával szemben, nem zárható ki a lehetőség, hogy a vakcina tejfehérjével szennyezett.

**Élesztőgomba**

A *Saccharomyces cerevisiae* nevű élesztőgomba köznapi nevén sütőélesztőként vagy sörélesztőként ismert. A pékasztmaként ismert foglalkozási betegséget rendszerint gabonaallergia okozza [[164](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR164), [165](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR165)], nagyon ritkán azonban *S. cerevisiae* gombával szembeni allergia áll a háttérben [[166](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR166)]. Ez az élesztőgomba-fajta szintén igen ritkán okoz ételallergiát [[167](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5)]. Ezenkívül egyes betegek azt hihetik, hogy „élesztőgomba-túlérzékenységi szindrómában” szenvednek (amely egy rosszul meghatározott és nem bizonyított állapot) [[168](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5%22%20%5Cl%20%22CR168)], ezért azt gondolhatják magukról, hogy allergiásak az élesztőgombára. A hepatitis B vaccinák *S. cerevisiae* gombán tenyésztett vírusfehérjét tartalmazhatnak, valamint 1–5%-nyi élesztőgomba-maradványt (legfeljebb 25 mg-ot adagonként) [[169](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR169), [170](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR170)]. A kvadrivalens humán papillomavírus vakcina szintén tartalmaz reziduális élesztőgomba-fehérjét (adagonként kevesebb mint 7 mikrogrammot) [[171](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5%22%20%5Cl%20%22CR171)]. A VAERS felé jelentett 180 895 nemkívánatos esemény áttekintésekor 107 jelentésben a kórelőzményben szereplő élesztőgombával szembeni allergiáról, valamint tünetek jelentkezéséről számoltak be valamilyen oltást követően [[172](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR172)]. A 107 közül 82 esetben a hepatitis B vakcina volt felelős a tünetekért, és közülük 11 esetben valószínűleg anafilaxiás reakcióról volt szó. A többi jelentésben vakcinával szembeni gyakori reakciókat írtak le, például az injekcióbeadás helyén jelentkező reakciót vagy lázat. Négy jelentésben lehetséges anafilaxiás reakciót írtak le olyan beoltott egyéneknél, akik élesztőgombával szembeni allergiáról számoltak be élesztőgombát nem tartalmazó vakcinák után. Úgy tűnik tehát, hogy az élesztőgombával szembeni allergia és az élesztőgomba-allergiának tulajdonítható vakcina-mellékhatások rendkívül ritkán fordulnak elő. Az élesztőgombával szembeni allergiáról beszámoló beteget alaposan ki kell kérdezni az expozíció mibenlétéről valamint a tünetek természetéről és jelentkezésének időpontjáról. Ezenkívül Prick-tesztet vagy szérumspecifikus IgE antitest vizsgálatot kell végezni nála *S. cerevisiae* gombával, annak kiderítésére, hogy nem tartozik-e azon ritka esetek közé, akiknél IgE által mediált élesztőgomba-allergia okozhatja a tüneteket. Az ilyen betegek esetében ésszerű lépés lehet, ha a hepatitis B oltás előtt bőrpróbát végzünk a vakcinával, és ha az pozitívnak bizonyul, akkor a vakcinát hígított, osztott adagokban adjuk be, amint azt fentebb a zselatintartalmú vakcinák esetében részleteztük, vagy olyan vakcinát alkalmazunk, amelyet nem élesztőgombán tenyésztettek.

**5. táblázat** Kutatási prioritások oltással kapcsolatos allergiás reakciók esetében

|  |  |
| --- | --- |
| 1. | Esetkontroll-vizsgálat a kockázati tényezők értékelésére, ideértve a vakcinákkal, ételekkel, környezeti tényezőkkel szembeni korábbi expozíciókat, a nemet és a klinikai kórelőzményeket. |
| 2. | A szokásosan alkalmazott vakcinákat követően kialakuló allergiás reakciókra, különösen anafilaxiára hajlamosító genetikai tényezők megismerése. |
| 3. | Egyszerűsített ellenőrzőlista vizsgálata az elvégzendő lépések illusztrálásával anafilaxiagyanús beteg esetében, standard kis készlet kifejlesztésével párhuzamosan, amely kihelyezhető az oltás végző egészségügyi intézményekbe, egyszerűsített használati utasítással az adrenalin, iv. folyadékok, szteroidok és antihisztaminok alkalmazására vonatkozóan. |
| 4. | *In vitro* assay (pl. bazofilaktivációs teszt, BAT) kifejlesztése a gyanított allergénekkel szembeni érzékenység vizsgálatára, ami által elkerülhető a bőrtesztek és a vakcina-próbaadagok szükségessége olyan egyéneknél, akik korábban már átestek anafilaxiás reakción. |
| 5. | Zselatint helyettesítő alternatív módszer kifejlesztése, amely stabilizátorként használható a kanyaró és varicella vakcinákban. |

**Latex**

A vakcinák esetében a lehetséges latexexpozíció a csomagolással (injekciós üveg vagy fecskendő) függ össze [[173](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR173)]. A vakcina injekciós üvegének dugójában vagy a fecskendő dugattyújának végén található „gumi” lehet természetes száraz gumilatex (DNR) vagy szintetikus gumi. A DNR tartalmúak elméleti kockázatot jelentenek a latexallergiás betegek esetében. A rugalmas latextermékekkel szemben, mint például a gumikesztyűk vagy ballonok, amelyekből a latexallergént könnyen el lehet távolítani [[174](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR174)], ezekből a formázott gumitermékekből nehéz kimosni azt [[175](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR175)]. A VAERS felé jelentett 167 233 nemkívánatos esemény áttekintésekor 147 jelentésben a kórelőzményben szereplő latexallergiáról, valamint tünetek jelentkezéséről számoltak be valamilyen oltást követően [[115](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5)]. A 147 jelentés közül 28 esetben beoltott egyéneknél jelentkező lehetséges allergiás reakciókat írtak le, akik közül csak ketten kerültek kórházba és teljesen felépültek. A jelentésekben a vakcinák széles skálája szerepelt, amelyek csomagolásukban tartalmazhattak latexet, de nem feltétlenül. Úgy tűnik tehát, hogy a csomagolásban jelen lévő latex okozta, vakcinákkal szembeni allergiás reakciók rendkívül ritkák. Ezért latexallergiás betegek oltásakor semmilyen különleges óvintézkedésre nincs szükség azon túl, hogy latexmentes kesztyűt használunk az injekció beadásakor, a rövid ideig tartó megfigyelés mellett, amely bármely vakcina bármely betegnek történő beadása után ajánlott. Mint minden beteg esetében azonban az egészségügyi ellátóknak fel kell készülniük a szokatlan allergiás állapotok és reakciók kezelésére.

**Kielégítetlen igények**

A vakcinákkal szembeni allergiás reakciók nem gyakori, viszont potenciálisan életveszélyes események, amelyeket kevéssé ismerünk. Például lehet, hogy amikor bekövetkezik egy ilyen reakció, előfordulhat, hogy azonosítani tudunk olyan kockázati tényezőket, mint például a kórelőzmény (pl. társbetegségek), nem, specifikus genetikai polimorfizmus és egyidejű expozíciók, amelyek külön-külön vagy együttesen fokozzák a reakció vagy a rossz eredmény kockázatát. Ezenkívül, az olyan betegek aktuális kivizsgálása, akiknél vakcinákkal szembeni súlyos allergiás reakciók fordultak elő meglehetősen nehézkes, bár igen gyors lenne, ha az *in vitro* tesztek rendelkezésre állnának. Az 5. táblázatban feltüntettük a javasolt jövőbeli vizsgálatok listáját.

**Összefoglaló**

A vakcinákkal szembeni allergiás reakciók ritka események, és el kell őket különíteni az oltást követően jelentkező számos gyakoribb, de kevésbé fontos nemkívánatos eseménytől. Tekintettel a világszerte alkalmazott nagyszámú vakcinára, az itt bemutatotthoz hasonló, a vakcinákkal szembeni allergiás reakciók értékelésére és kezelésére vonatkozó nemzetközi konszenzus kialakítása igen fontos. Ez a dokumentum átfogó és nemzetközileg elfogadott irányelveket tartalmaz, továbbá hozzáférést biztosít online dokumentumokhoz. Mindezek a világ különböző részein dolgozó gyakorló orvosokat hivatottak segíteni az oltásokat követően kialakuló allergiás reakciók azonosításában. A dokumentum ezenkívül keretet biztosít az olyan betegek állapotának felméréséhez és további kezelésehez, akik az alábbi vakcinákkal szembeni allergiás reakciókkal jelentkeznek vagy a kórelőzményükben vakcina-összetevőkkel szembeni allergia szerepel.

**Globális következmények sajtóközleményekhez**

A vakcinákkal szemben nagyon ritkán alakulnak ki allergiás reakciók, de ezek életveszélyesek is lehetnek. Tekintettel a világszerte alkalmazott nagyszámú vakcinára létfontosságú, hogy nemzetközi konszenzusra jussunk az olyan betegek megközelítésére vonatkozóan, akiknél allergiás reakciók alakulhatnak ki a vakcinákkal szemben, illetve az olyan betegek esetében, akik más allergiás betegségekben szenvednek és aggályaik merülnek fel bizonyos vakcinák megkapásával kapcsolatosan. Ez a „vakcinákkal szembeni allergiás reakciókra” vonatkozó nemzetközi konszenzus ezt a célt szolgálja.

**Lábjegyzetek**

1Az összes releváns hivatkozás A–D bizonyítékszintű csoportba sorolható (lásd: [[176](https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-016-0120-5#CR176)], 3. szövegdoboz).

**Rövidítések**

AAAAI: American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (Amerikai Allergia, Asztma és Immunológiai Akadémia); ACAAI: American College of Allergy, Asthma, and Immunology (Amerikai Allergia, Asztma és Immunológiai Kollégium); ACIP: Advisory Committee on Immunization Practices (Oltási gyakorlattal kapcsolatos Tanácsadó Bizottság; AEFI: Oltások utáni nemkívánatos események; CDC: Centers for Disease Control and Prevention (Amerikai Járványügyi és Betegségmegelőzési Központ); CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials (kontrollált klinikai vizsgálatok Cochrane központi nyilvántartása); CINAHL: Cumulative Index to Nursing and Allied Health (Nővérek és egészségügyi szakdolgozók összesített indexe); CISA: Clinical Immunization Safety Assessment network (Klinikai Oltásbiztonság-értékelési hálózat); DARE: Database of Abstracts of Reviews of Effects (Hatások áttekintésére vonatkozó absztraktok adatbázisa); DTaP:  Diftéria-, tetanusz és acelluláris (sejtmentes) pertussis (szamárköhögés) elleni vakcina; DTP: Diftéria-, tetanusz és pertussis (szamárköhögés) elleni vakcina; EAACI: Európai Allergológiai és Klinikai Immunológiai Akadémia (European Academy of Allergy and Clinical Immunology); EMBASE: Excerpta Medica adatbázis; FAAN: Food Allergy and Anaphylaxis Network (Ételallergia és Anafilaxia Hálózat); FDA: Food and Drug Administration (Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatal); H1N1: A 2009-es influenzapandémiáért felelős H1N1/09 influenzavírus-törzs; HHE: hypotoniás-hyporesponsiv epizód; IIV: Inaktivált influenza elleni vakcina; IOM: Orvostudományi Intézet; ORS: Okulorespiratórikus szindróma; ICON: International CONsensus (Nemzetközi Konszenzus); JCAAI: Joint Council of Allergy, Asthma, and Immunology (Allergia, Asztma és Immunológiai Vegyes Tanács); JE-VC: Japán encephalitis elleni vakcina; LAIV: Élő gyengített influenza elleni vakcina; LAMV: Élő gyengített monovalens vakcina; MCC: Kanyarókontroll kampány (Measles Control Campaign); MMR:  Kanyaró, mumpsz és rubeola elleni vakcina; NACI: Kanadai Nemzeti Oltástanácsadási Bizottság; NIAID:

National Institute of Allergy and Infectious Diseases (amerikai Allergia és Fertőző Betegségek Országos Intézete); NIH: National Institutes of Health (amerikai Országos Egészségügyi Intézet); TBE: Kullancsencephalitis: TOXLINE: Toxicology Literature Online (Toxikológiai online szakirodalom); TIV:  Trivalens influenza elleni vakcina; VAERS: Vakcinákkal kapcsolatos nemkívánatos események rendszer;VICP: Amerikai kártérítési program oltási károsodottak számára;VSD: Vakcina-biztonságossági adatkapcsolat (datalink); WAO: World Allergy Organization (Allergia Világszervezet); WHO: World Health Organization (Egészségügyi Világszervezet)

**Nyilatkozat**

Ezt a cikket a Nemzetközi Asztma és Allergia Együttműködés (International Collaboration in Asthma and Allergy, iCAALL) nevű szervezet készítette, amely az Allergia Világszervezet, az Amerikai Allergia, Asztma és Immunológiai Akadémia, az Európai Allergológiai és Klinikai Immunológiai Akadémia és az Amerikai Allergia Asztma és Immunológiai Kollégium közötti létrejött nemzetközi koalíció.

**Finanszírozás**

A jelen dokumentum létrehozását nem támogatták anyagilag. Az egyes szerzőket vagy a saját intézménye támogatta, vagy a saját idejüket áldozták erre. A támogató intézmények nem járultak hozzá az adatok kialakításához, elemzéséhez vagy értelmezéséhez, és a jelen dokumentum megírásához sem.

**Adatokhoz és anyagokhoz való hozzáférés**

Nem alkalmazható.

**Szerzők hozzájárulása**

A „Bevezetés” című részt SCD, NH és LR írták. SCD volt a fejezet fő szerzője. SCD, NH, DH, MG, RE, LR, AM és PD írták a „Módszertan” fejezetet. SCD volt a fejezet és az összes alfejezet fő szerzője, kivéve a „Meghatározások” című fejezetet, amelynek a fő szerzője DH volt. Az „Allergiás reakciók bizonyos vakcinákkal szemben” fejezetet KE, DH, RE és JK írták, KE lévén a fő szerző. A „Vakcinák összetevői” fejezet szerzői NH, CP, MSB, JCC és RE voltak, NH-val az élen. „A beteg megközelítése, ha vakcinával szembeni allergiás reakció szerepel a kórelőzményében” fejezetet RW, MG és AM írták, RW lévén a fő szerző. A vakcinakomponensekre allergiás betegek megközelítésére vonatkozó fejezetet JK és MR írták, JK lévén a fő szerző. A „Kielégítetlen igények” fejezetet RE, SCD, NH és LR írták, RE lévén a fő szerző. Az „Összefoglaló” című fejezetet SCD, NH, LR és JL írták, SCD lévén a fő szerző. Az összes szerző elolvasta és jóváhagyta a végleges kéziratot.

**Érdekellentétek:**

SCD: Stephen C. Dreskin – Coloradói Egyetem Denver Orvostudományi Iskola, Belgyógyászati Klinika, Allergia és Klinikai Immunológiai Osztály, Aurora, CO, USA. stephen.dreskin@ucdenver.edu. SD pályázati támogatást kap az amerikai Országos Egészségügyi Intézet (National Institutes of Health) Allergia és Fertőző Betegségek Országos Intézetétől (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) (Bethesda MD, USA); SD tanácsadóként dolgozik a következő tanácsadó testületekben: a Vanderbilt Egyetem (Nashville, TN, USA) által kezelt American Board of Allergy and Immunology & Clinical Immunization and Safety Assessment (CISA) Network (CDC), és az amerikai Egészségügyi Minisztérium Oltási Károsodottak Kártalanítása Osztály ( Division of Vaccine Injury Compensation), Orvostudományi Szakértői Testülete (Medical Expert Panel) (Washington, DC, USA).

NH: Neal A. Halsey – második fő szerző; Johns Hopkins Egyetem, Közegészségügyi Kar (Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health) Vakcinabiztonsági Intézete (Institute for Vaccine Safety) (Baltimore, MD, USA); nhalsey1@jhu.edu. NH tiszteletdíjat kapott a Pfizer vállalattól a vakcinák jövőjéről szóló 1 napos tanácskozáson való részvételéért. NH részt vett a Takeda vállalat által előállított kísérleti norovírus vakcinát, illetve a Merck által gyártott humán papillomavírust vizsgáló biztonságossági adatfigyelő bizottságok munkájában. NH a CDC anyagi támogatását élvezi egy (az oltások után bekövetkező nemkívánatos események áttekintésére vonatkozó vizsgálatokkal kapcsolatos) egyetemi ösztöndíj révén. NH anyagi támogatást kapott a WHO-tól az influenzavakcinák gyermekeknél fennálló biztonságosságának vizsgálatáért.

JK: John M. Kelso – Scripps Klinika, Allergia, asztma és immunológiai osztály, 3811 Valley Centre Drive, San Diego, CA 92130, USA; kelso.john@scrippshealth.org. Nem számolt be összeférhetetlenségről.

RW: Robert A. Wood – Johns Hopkins Egyetem Orvostudományi Kara, Gyermekgyógyászati Klinika, Gyermekgyógyászati allergia és immunológia osztály, Baltimore, MD 21287, USA. rwood@jhmi.edu. RW kutatási támogatást kap a Nemzeti Egészségügyi Intézettől (NIH), a DBV Technologies és az Aimmune vállalatoktól.

DH: Donna S. Hummell – Vanderbilt Egyetem Orvostudományi Kara, Gyermekgyógyászati Klinika, Fertőző betegségek osztály, Nashville, TN, USA. donna.hummell@vanderbilt.edu. Nem számolt be összeférhetetlenségről.

KE: Kathryn M. Edwards – Vanderbilt Egyetem Orvostudományi Kara, Gyermekgyógyászati Klinika, Fertőző betegségek osztály, Nashville, TN, USA. kathryn.edwards@vanderbilt.edu. KE kutatási támogatást kap a NIH-től, CDC-től és a Novartistól vakcinák és hatásaik tanulmányozására. KE kutatási támogatást kap a NIH-től és a CDC-től vakcinák, hatásaik és biztonságosságuk tanulmányozására. KE anyagi támogatást kapott a Novartistól az intézménye részére egy adatbiztonsági és ellenőrző bizottságban való részvételéért influenzavakcinát értékelő klinikai vizsgálattal, illetve egy Streptococcus B vakcina tanulmányozásával kapcsolatosan.

JCC: Jean-Christoph Caubet – Genfi Egyetem, Genfi Egyetemi Kórházak és Orvostudományi Kar, Genfi Egyetem, Gyermekgyógyászati Osztály, Genf, Svájc. Caubet719@hotmail.com. Nem számolt be összeférhetetlenségről.

RE: Renata J. M. Engler – Walter Reed Országos Katonai Egészségügyi Központ, Belgyógyászati és Gyerekgyógyászati Klinika, Egyenruhás Szolgálatok Egészségtudományi Egyeteme, Allergia-Immunológia-Oltások osztály, Bethesda, MD 20889, USA. renata.engler@gmail.com. Nem számolt be összeférhetetlenségről.

MG: Michael S Gold – Adelaide-i Egyetem, Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Tanszék, Ausztrália. michael.gold@adelaide.edu.au. Nem számolt be összeférhetetlenségről.

CP: Claude Ponvert – Necker-Enfants Malades Kórház, Gyermekgyógyászati, Pulmonológiai és Allergia Osztály, 149 rue de Sèvres, 75015 Párizs (Franciaország). claude.ponvert@orange.fr. Nem számolt be összeférhetetlenségről.

PD: Pascal Demoly – Arnaud de Villeneuve Kórház, Pulmonológiai és Addiktológiai Osztály – Montpellier-i Egyetemi Kórház, 34295 Montpellier cedex 05 – FRANCIAORSZÁG *és Sorbonne Egyetem, UPMC Párizs 06, UMR-S 1136 INSERM, IPLESP, Equipe EPAR, 75013, Párizs, Franciaország.* pascal.demoly@inserm.fr. Nem számolt be összeférhetetlenségről.

MSB: Mario Sanchez Borges – Centro Médico-Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela. sanchezbmario@gmail.com. Nem számolt be összeférhetetlenségről.

AM: Antonella Muraro – Padovai Egyetem, Ételallergia Központ, Nőgyógyászati és Gyermekgyógyászati Osztály, Padova, Olaszország, muraro@centroallergiealimentari.eu. Nem számolt be összeférhetetlenségről.

JL: James T. Li – Mayo Klinika, Allergiás Betegségek Osztály, Rochester MN 55905 USA. li.james@mayo.edu. Nem számolt be összeférhetetlenségről.

MR: Menachem Rottem – Emek Orvostudományi Központ (Afula) Allergia, Asztma és Immunológiai Osztály és Rappaport Orvostudományi Egyetem,Technion- Israel Technológiai Intézet, Haifa, Izrael. menachem@rottem.net. Nem számolt be összeférhetetlenségről.

LR: Lanny J. Rosenwasser – Allergia és immunológia Osztály, Jótékonysági Gyermekkórház és Missouri-Kansas City Egyetem Orvostudományi Kar, Kansas City, MO 64108, USA. lrosenwasser@cmh.edu. Nem számolt be összeférhetetlenségről.

**Hozzájárulás a közzétételhez**

Nem alkalmazható.

**Etikai engedély és beleegyezés a részvételbe (Tájékoztatás utáni beleegyező nyilatkozat)**

Nem alkalmazható.

**A szerzők adatai**

1Coloradói Egyetem Denver Orvostudományi Iskola, Belgyógyászati Klinika, Allergia és Klinikai Immunológiai Osztály, Aurora, CO, USA

2Johns Hopkins Egyetem, Bloomberg Közegészségügyi Kar, Vakcinabiztonsági, Baltimore, MD, USA

3Scripps Klinika, Allergia, asztma és immunológiai osztály, 3811 Valley Centre Drive, San Diego, CA 92130, USA

4Johns Hopkins Egyetem Orvostudományi Kara, Gyermekgyógyászati Klinika, Gyermekgyógyászati allergia és immunológia osztály, Baltimore, MD 21287, USA.

5Vanderbilt Egyetem Orvostudományi Kara, Gyermekgyógyászati Klinika, Gyermekgyógyászati allergia, immunológia és pulmonológia osztály Nashville, TN, USA

6Vanderbilt Egyetem Orvostudományi Kara, Gyermekgyógyászati Klinika, Gyermekgyógyászati fertőző betegségek osztály, Nashville, TN, USA

7Genfi Egyetem, Genfi Egyetemi Kórházak és Orvostudományi Kar, Genfi Egyetem, Gyermekgyógyászati Osztály, Genf, Svájc

8Walter Reed Országos Katonai Egészségügyi Központ, Belgyógyászati és Gyerekgyógyászati Klinika, Egyenruhás Szolgálatok Egészségtudományi Egyeteme, Allergia-Immunológia-Oltások osztály, Bethesda, MD 20889, USA.

9Adelaide-i Egyetem, Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Tanszék, Ausztrália.

10Necker-Enfants Malades Kórház, Gyermekgyógyászati, Pulmonológiai és Allergia Osztály, 149 rue de Sèvres, 75015 Párizs (Franciaország).

11Arnaud de Villeneuve Kórház, Pulmonológiai és Addiktológiai Osztály – Montpellier-i Egyetemi Kórház, 34295 Montpellier cedex 05 – FRANCIAORSZÁG és Sorbonne Egyetem, UPMC Párizs 06, UMR-S 1136 INSERM, IPLESP, Equipe EPAR, 75013, Párizs

12Centro Médico-Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

13Padovai Egyetem, Ételallergia Központ, Nőgyógyászati és Gyermekgyógyászati Osztály, Padova, Olaszország

14Mayo Klinika, Allergiás Betegségek Osztály, Rochester MN 55905 USA

15Emek Orvostudományi Központ (Afula) Allergia, Asztma és Immunológiai Osztály és Rappaport Orvostudományi Egyetem,Technion- Israel Technológiai Intézet, Haifa, Izrael

16Allergia és immunológia Osztály, Jótékonysági Gyermekkórház és Missouri-Kansas City Egyetem Orvostudományi Kar, Kansas City, MO, USA.

Érkezett: 2016. április 15. Elfogadva: 2016. augusztus 10.

Interneten közzétéve: 2016. szeptember 16.

Fordította: Dr. Okos Ella

**Hivatkozások**

1. Delany I, Rappuoli R, De Gregorio E. Vaccines for the 21st century. EMBO

Mol 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.iac.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.

10. 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, Ardusso 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. Ruggeberg 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.

23. Simons FE. Anaphylaxis pathogenesis and treatment. Allergy. 2011;66 Suppl

95:31–4. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02629.x.

24. 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.anai.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/. 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 G. 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, Whittembury 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). Publick 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

Australian Measles Control Campaign. Commun Dis Intell. 2000;24(2):27–33.

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:011142/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 (Unitred 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.

Pediatric Asthma, Allergy & Immunology. 2000;14(4):315–21.

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 Publick 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.

Contact Dermatitis. 2013;68(5):286–92. doi:10.1111/cod.12053.

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. Fritsche 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.

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, Kulldorff 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 pharmacopia, 5.8 CD, 7/2007. Strasbourg, France:

Euorpiean Directoriate 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. 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. 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. 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.

1. \* stephen.dreskin@ucdenver.edu

Coloradói Egyetem, Denveri Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Klinika, Allergia és Klinikai Immunológiai Osztály, Aurora, CO, USA.

A szerzőkről szóló införmációk teljes listája a cikk végén található.

BioMed Central © 2016 Dreskin és mtsai **Szabadon hozzáférhető** A cikk terjesztése a Creative Commons Attribution 4.0 nemzetközi licenc feltételei szerint (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) zajlik, amely lehetővé teszi a cikk korlátlan használatát, terjesztését és bármilyen módon történő sokszorosítását, feltéve, hogy megfelelő hitelt ad az eredeti szerző(k)nek és a forrásnak, linket biztosít a Creative Common licenchez és megjelöli az esetleges változtatásokat. A Creative Commons (kreatív közvagyon) köztulajdon felajánlási jogfeladás (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) a jelen cikkben rendelkezésére bocsátott adatokra vonatkozik, ezzel ellentétes nyilatkozat hiányában. [↑](#footnote-ref-1)
2. Tájékoztatás utáni beleegyező nyilatkozat (Informed Consent) = a megfelelő, részletes tájékoztatás után a beteg által ***önkéntesen*** adott beleegyező nyilatkozat (a fordító megjegyzése) [↑](#footnote-ref-2)