

ALERGIJSKE REAKCIJE NA CJEPIVA

IRENA IVKOVIĆ-JUREKOVIĆ^{1,2,3}, MARTA NAVRATIL^{1,2}

Cilj ovog pregleda je prikazati praktične aspekte cijepljenja u kontekstu alergijskih reakcija na cjepiva. Cijepljenje je bez sumnje jedna od najučinkovitijih javnozdravstvenih metoda koja je značajno smanjila pobolijevanje i smrtnost od mnogih zaraznih bolesti. Ali kao i drugi lijekovi, cjepiva mogu izazvati alergijske reakcije. Iako se javljaju vrlo rijetko, alergijske reakcije na cjepiva mogu biti sistemske i životno ugrožavajuće. Posebno su zabrinjavajuće alergijske reakcije na cjepiva koje su posredovane IgE protutijelima, osobito anafilaksija, koju treba razlikovati ponajprije od vazovagalne reakcije. Lokalne reakcije na cjepiva su česte, ali su najčešće posljedica nealergijskih imunoloških zbivanja. Djeca koja su već imala neku alergijsku reakciju na cjepivo ili su alergična na neku od komponenata cjepiva, imaju povećani rizik za alergijsku reakciju i zahtijevaju poseban oprez kod ponovnog cijepljenja. Točna dijagnoza alergije na cjepivo je važna, ne samo u cilju prevencije ozbiljnih i opasnih alergijskih reakcija, nego i zbog preveniranja nepotrebnog i neopravdanog straha i izbjegavanja cijepljenja. Međutim, alergijske reakcije mogu se dogoditi i kod osoba koje nemaju otprije poznati rizik, a ne mogu se predvidjeti danas dostupnim dijagnostičkim postupcima. Usprkos tome, s obzirom na nedvojbenu korist koju cijepljenje donosi pojedincu u cijeloj zajednici i istovremeno rijetke ozbiljne alergijske reakcije na cjepiva, ne preporuča se odgađanje rutinskog cijepljenja zbog straha od alergijske reakcije. Također, dugoročna praćenja velikog broja cijepljene djece pokazuju da je neutemeljen strah kako rutinsko cijepljenje u djetinjstvu potiče razvoj alergijskih bolesti.

Deskriptori: CIJEPLJENJE, ALERGIJA, ALERGIJSKA REAKCIJA, ANAFILAKSIJA, NEŽELJENA REAKCIJA NA CJEPIVO

UVOD

Cijepljenje je, kao jedna od najučinkovitijih intervencija u javnom zdravlju, značajno smanjilo pobolijevanje i smrtnost od mnogih zaraznih bolesti. Na cjepivo se, kao i na svaki lijek, može dogoditi alergijska reakcija, koja može biti i životno ugrožavajuća (1-4). Međutim, te su reakcije rijetke i najčešće se ne mogu previdjeti. Alergijska reakcija na cjepivo podrazumijeva neželjenu reakciju preosjetljivosti koja je posredovana imunološkim mehanizmom. Alergijske reakcije

je treba razlikovati od simptoma koji se javljaju koincidentno s cijepljenjem (kao što su npr. napad straha ili panike), vazovagalnog odgovora, lokalnih reakcija na cjepivo i okulorespiratornog sindroma (konjunktivitis, edem lica i rinitis koji se javljaju 2-24 sata nakon imunizacije protiv influence i nestaju unutar 48 sati). S obzirom na vrijeme pojave simptoma u odnosu na primijenjeno cjepivo, alergijske reakcije se dijele na neposredne, koje se javljaju unutar nekoliko minuta do 4 sata nakon injekcije, a posredovane su IgE protutijelima i nose rizik anafilaksije, i na odgođene reakcije (2). Odgođene reakcije se javljaju nekoliko sati ili dana nakon primjene cjepiva i mogu biti uzrokovane IgG protutijelima, imunokompleksima ili su posredovane stanicama, ali su rijetko posredovane IgE protutijelima. Reakcije mogu biti usmjerene na pojedine komponente antigena u cjepivu (fragmenti mikroorganizama ili toksoidi), ostatke medija u kojem su uzgojeni mikroorganizmi, stabilizatore, konzervanse i druge sastojke koji se do-

daju cjepivima tijekom proizvodnje (4, 5). Moguće su i neposredne ne-alergijske reakcije na mjestu injekcije, kao što su otok, crvenilo i/ili bolnost i opći simptomi, kao temperatura, osip, iritabilnost, glavobolja, slabost i sinkopa. Ovi simptomi su česti nakon primjene mnogih cjepiva i nisu kontraindikacija za docijepljivanje, nisu posredovani imunološkim mehanizmima, a mogu biti posljedica nespecifične degranulacije mastocita (6, 7). Neželjene reakcije čije se javljanje vremenski podudara s primjenom cjepiva često se doživljavaju kao alergijske reakcije uzrokovane cjepivom i ponekad ih nije lako razlučiti od pravih alergijskih reakcija.

Neposredne alergijske reakcije
na cjepiva

Simptomi alergijske reakcije posredovane IgE protutijelima mogu se javiti na koži u vidu crvenila, svrbeža, urtikarije i/ili angioedema, na dišnim organima u vidu kongestije nosa, otežanog gu-

¹Klinika za dječje bolesti Zagreb

Klinika za pedijatriju

²Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
Medicinski fakultet u Osijeku³Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Irena Ivković-Jureković, dr. med.,
specijalist pedijatrije i uže specijalnosti

pedijatrijske alergologije i kliničke imunologije

Klinika za dječje bolesti Zagreb

10000 Zagreb, Klaićeva 16

E-mail: irena.ivkovic-jurekovic@kdb.hr

tanja, osjećaja gušenja, stridora, kašlja, dispneje i piskanja (eng. wheezing), i/ili kardiovaskularnih simptoma kao što su vrtoglavica, sinkopa, konfuzija, palpitacije i hipotenzija. Najteži i najopasniji oblik alergijske reakcije na cjepivo posredovan IgE protutijelima je anafilaksija, sistemska alergijska reakcija koja se razvija brzo, ugrožava život i može završiti smrću (8). Anafilaktička reakcija na cjepivo se javlja rijetko i procjenjuje se na 0,65 do 1,31 slučaj na milijun primijenjenih doza (Tablica 1) (9, 10).

Simptomi anafilaksije najčešće se jave u prvih 30 minuta nakon primjene cjepiva, iako je moguć i razvoj simptoma nakon nekoliko sati, ali reakcije koje se javljaju kasnije obično su manje ozbiljne. Anafilaksiju, iako rjeđe, mogu uzrokovati i drugi, ne-IgE posredovani imunološki mehanizmi, kao što su IgG-protutijela i imunokompleksi, primjerice kod bioloških lijekova (11). Vazovagalna reakcija (nesvjestica) može se javiti uz primjenu cjepiva i pogrešno protumačiti kao alergijska reakcija. Karakterizirana je hipotenzijom, bljedoćom, općom slabošću, mučninom, povraćanjem, bradikardijom, a u težim slučajevima i nesvjesticom.

Ova reakcija može se zamijeniti za anafilaksiju, no kožni simptomi su različiti - nesvjestici prethodi bljedoća, a ne crvenilo, nema svrbeža kože niti urtikarije, a u anafilaksiji je češća tahikardija nego bradikardija. Ostale neposredne alergijske reakcije najčešće se očituju kao urtikarija, eritem, angioedem, oso-

bito lica i usnica. Simptomi na dišnom sustavu, kao što su rinokonjunktivitis, otežano gutanje, dispneja i piskanje su izuzetno rijetki.

Odgodene alergijske reakcije na cjepiva

Serumska bolest je sistemska odgođena alergijska reakcija na cjepivo koja se očituje općim simptomima kao što su temperatura, opća slabost, osip, poliartralgijske ili poliartritis, a simptomi se javljaju jedan do dva tjedna nakon cijepjenja ili ranije, ako se radi o docjepljivanju.

Arthusova reakcija ili reakcija slična Arthusovoj povezana je s visokom koncentracijom protutijela na cjepiva koja sadrže toksoide. Posljedica je lokalizirane imunološke reakcije posredovane imunim kompleksima. Iako se činilo da su ove reakcije povezane s kratkim vremenskim intervalom od primarne primjene cjepiva do docjepljivanja, novije studije opovrgavaju ovo mišljenje. Čak i u slučaju ovakvog oblika odgođene reakcije na cjepivo, revakcinacija protiv tetanusa i difterije može se provesti kod adolescenata i odraslih neovisno o intervalu od zadnje doze tetanus toksoida (12).

Puno rjeđe odgođene imunološke reakcije se manifestiraju kao perzistentni čvorići na mjestu aplikacije cjepiva koja sadrže aluminij i posljedica su odgođenog tipa alergijske reakcije na aluminij.

Alergijske reakcije na sastojke cjepiva

Želatina, koja se kao stabilizator dodaje mnogim cjepivima, smatra se odgovornom za anafilaktičke reakcije na cjepivo protiv morbila, parotitisa i rubeole, varičela i gripe. Osobe alergične na želatinu potrebno je uputiti alergologu radi kožnog testiranja cjepivom koje sadrži želatinu prije primjene. Ako je test negativan, cjepivo se može primijeniti na uobičajeni način, ali je potreban nadzor najmanje 30 minuta nakon davanja. Kod osoba s pozitivnim kožnim testom na cjepivo, ono se mora dati u nekoliko postupno rastućih doza ili, ako je moguće, treba primijeniti alternativno cjepivo koje ne sadrži želatinu.

Bjelančevina kokošjeg jajeta nalazi se u tragovima u cjepivu protiv morbila, parotitisa i rubeole, gripe i žute groznice, ali je, s obzirom na količinu ovalbumina, od kliničkog značaja samo u cjepivu protiv žute groznice koje sadrži ≤ 16 μg ovalbumina pro dosi (13). Kod djece s izrazito visokom senzitivizacijom na bjelančevine kravljeg mlijeka opisani su slučajevi anafilaktičke reakcije nakon primjene cjepiva protiv difterije, tetanusa i pertusisa koja sadrže tragove kazeina u nanogramima (14).

Aluminij koji se dodaje nekim cjepivima kako bi se pojačao T-stanični imunološki odgovor, može izazvati čvorić ili mali granulom na mjestu injekcije, dok alergijske reakcije ranog tipa izazvane aluminijem nisu opisane.

Timerosal, fenoksietanol i fenol koriste se kao konzervansi tijekom procesa proizvodnje nekih cjepiva i mogu izazvati alergijske reakcije odgođenog tipa koje nisu kontraindikacija za docjepljivanje (15). Antimikrobni lijekovi, najčešće neomicin, polimiksin B i streptomycin, a rjeđe gentamicin i tetraciklin, koriste se u proizvodnji cjepiva kao inhibitori rasta bakterija ili gljivica. Mogu biti prisutni u tragovima u nekim cjepivima i potencijalno predstavljati rizik za osobe koje su iskusile anafilaktičku reakciju na ove lijekove. Kod njih je prije cijepjenja potrebno zatražiti procjenu i mišljenje alergologa. Kontaktni dermatitis uzrokovan ovim antibioticima nije kontraindikacija za primjenu cjepiva koja ih sadrže u tragovima.

Tablica 1.
Učestalost anafilaksije nakon cijepjenja (9)

Cjepivo	Učestalost/milijun doza	Ukupno doza (mil)
Morbili, parotitis, rubeola	5,14	0,58
DTaP*	2,07	1,45
Influenca	1,59	8,83
Poliomijelitis	1,65	1,22
Hepatitis B	0	1,29
Haemophilus influenzae	0	1,14
Pneumokok (PCV13)	0	0,74
Sva cjepiva	1,31	25,17

DTaP* - difterija, tetanus, acelularni pertusis

Čepovi na bočicama ili u špricama u kojima se nalazi cjepivo mogu sadržavati prirodnu gumu i to može biti rizik za alergijsku reakciju kod osoba senzitiviziranih na lateks. Međutim, oni mogu bez rizika primiti cjepivo ako nema kontakta aplikacijske igle s gumenim čepom (16). Iako sadrže vrlo male količine bjelančevina plijesni, cjepiva protiv hepatitisa B (do 25 µg pro dozi) i protiv humanog papiloma virusa (<7 µg pro dozi) mogu izazvati alergijsku reakciju pa je osobe alergične na plijesni potrebno testirati ovim cjepivima prije vakcinacije (17).

Alergijske reakcije na pojedina cjepiva

Difterija, tetanus i pertusis

Alergijske reakcije na cjepivo protiv difterije, tetanusa i pertusisa su rijetke i procjenjuju se na 2 slučaja na milijun primijenjenih doza (9). Tragovi kazeina u ovom cjepivu povezuju se s pojedinačnim slučajevima anafilaktičkih reakcija kod djece s teškom alergijom na bjelančevine kravljeg mlijeka i izrazito visokom koncentracijom specifičnih IgE protutijela (14). Međutim, budući da većina djece s teškom alergijom na bjelančevine kravljeg mlijeka tolerira ova cjepiva bez simptoma alergijske reakcije, nisu neophodne posebne mjere predostrožnosti već se ova djeca mogu cijepiti uobičajenim postupkom (4). Neki autori ipak savjetuju oprez kod docjepljivanja djece s visokom senzitivizacijom (10).

Morbili, parotitis i rubeola

Zbog uzgoja virusa na kulturi pilećih fibroblasta, ovo cjepivo sadrži tragove ovalbumina (≤ 1 ng pro dozi) i može predstavljati rizik za djecu alergičnu na jaje. Unatoč tome, ozbiljne alergijske reakcije su vrlo rijetke i ovim cjepivom se mogu cijepiti uobičajenim postupkom u ambulantama primarne zdravstvene zaštite čak i djeca kod kojih se alergija na jaje manifestirala anafilaksijom (5). Budući da većina cjepiva protiv morbila, parotitisa i rubeole od 1997. godine više ne sadrži želatinu kao stabilizator, ovo cjepivo više ne predstavlja rizik za djecu alergičnu na želatinu.

Influenca

Inaktivirano cjepivo protiv influence kao i živo atenuirano cjepivo koje sadrži <0,12 µg/ml ovalbumina može se primijeniti kod osoba alergičnih na jaje, pa čak i kod onih koji su imali ozbiljnu alergijsku reakciju (18, 19). Kod djece koja su imala anafilaksiju na jaje preporuča se testiranje cjepivom, kožnim ubodnim testom i intradermalnim testom, a oni koji imaju pozitivan kožni test mogu se cijepiti frakcionirano u nekoliko doza pod medicinskim nadzorom.

Cjepivo protiv tuberkuloze

Alergijske reakcije na BCG cjepivo protiv tuberkuloze najčešće se manifestiraju kao blage lokalne reakcije i regionalni limfadenitis.

Cjepivo protiv poliomijelitisa

Potencijalni rizik za alergijsku reakciju na cjepivo mogu predstavljati tragovi streptomocina, neomicina i polimiksina B te tragovi bjelančevina kravljeg mlijeka u oralnoj vakcini protiv poliomijelitisa, no anafilaktičke reakcije su izuzetno rijetke (5).

Cjepivo protiv pneumokoka i meningokoka

Jedine kontraindikacije za primjenu pneumokoknog i meningokoknog cjepiva kod djece su alergija na komponente cjepiva, najčešće na toksoide koji služe kao nosači u konjugiranim cjepivima i prethodna ozbiljna alergijska reakcija na cjepivo.

Hepatitis B i humani papiloma virus (HPV)

Zbog tehnologije proizvodnje, tragovi *Saccharomyces cerevisiae* mogu biti prisutni u cjepivima protiv hepatitisa B i humanog papiloma virusa i objavljeni rijetki slučajevi anafilaksije nakon njihove primjene povezuju se s alergijom na plijesni (5).

Varičela

U dostupnoj literaturi objavljeni pojedinačni slučajevi anafilaktičkih reakcija na cjepiva protiv varičela povezuju se s reakcijom na želatinu (6). Od 1999. godine cjepiva protiv varičela odobrena za primjenu u Europskoj Uniji više ne sadrže želatinu i od tada nema prijavljenih ozbiljnih alergijskih reakcija nakon cijepjenja (20, 21).

Postupak s djetetom i mogućom alergijom na cjepivo - identifikacija i cijepjenje bolesnika s rizikom za alergijsku reakciju na cjepivo

Atopija sama po sebi i alergijske bolesti u obitelji nisu kontraindikacija za cijepjenje (5). Lokalne reakcije na antibiotike čiji se tragovi nalaze u nekim cjepivima također nisu kontraindikacija za cijepjenje. Oprez je potreban kod djece koja boluju od mastocitoze jer imaju povećani rizik za mastocitima posredovane reakcije nakon različitih provocirajućih čimbenika, uključujući i rutinsko cijepjenje. Kod njih se preporuča cjepivo aplicirati u jednoj injekciji, pod medicinskim nadzorom najmanje 30 minuta nakon primjene.

Djeca koja su imala ozbiljnu alergijsku reakciju na cjepivo, što znači anafilaktičku reakciju s općim simptomima, imaju visoki rizik kod sljedećeg cijepjenja i ne treba ih ponovno cijepiti istim cjepivom prije alergološke evaluacije. Također i oni koji su alergični na neki od sastojaka cjepiva imaju rizik od alergijske reakcije na cjepivo. Prije cijepjenja potrebno je utvrditi da li dijete ima alergiju na neki od sastojaka cjepiva koje kanimo primijeniti, te da li je imalo alergijsku reakciju nakon prethodnih cijepjenja. Oni s pozitivnom anamnezom moraju biti testirani i cijepjenje se provodi prema preporukama za pojedino cjepivo.

Anafilaksija na cjepivo u pravilu je kontraindikacija za docjepljivanje. No, ako je ipak potrebno primijeniti dodatnu dozu, preporuča se dati alternativno cjepivo bez sastojka koji je izazvao alergijsku reakciju. Ako to nije moguće, potrebno je učiniti kožno testiranje cjepivom. Ono se započinje ubodnim kožnim

testom nerazrijeđenim cjepivom, osim u slučaju prethodne anafilaksije kada se cjepivo razrjeđuje u omjeru 1:10 ili čak 1:100. Ako je kožni ubodni test nerazrijeđenim cjepivom negativan, slijedi intradermalni test u razrjeđenju 1:100 i 1:10. Intradermalni test cjepivom se očitava nakon 20 minuta, a moguća odgođena kožna reakcija nije klinički značajna kod ispitivanja alergije na cjepivo. Uvijek je potrebno istovremeno raditi i pozitivnu (histamin) i negativnu (0,9% NaCl) kontrolu i treba imati na umu da su mogući i lažno pozitivni rezultati zbog iritacije (5). Bolesnici s negativnim testom i anamnezom anafilaksije na cjepivo mogu ga primiti u dvije doze - najprije 10% doze, a zatim ostatak od 90% doze nakon 30-60 minuta, pod uvjetom da nije bilo alergijske reakcije. Nakon cijepjenja preporuča se opservacija 60 minuta. Ako je kožni test pozitivan, moguće je cijepjenje provesti u više doza, počevši s prvom dozom od 0,05 ml u razrjeđenju 1:10, potom 0,05 ml; 0,1 ml i 0,2 ml nerazrijeđenog cjepiva u razmacima od 15-30 minuta (2). Ovaj postupak se provodi samo u kontroliranim uvjetima u bolnici pod nadzorom iskusnog medicinskog osoblja koje zna i može zbrinuti anafilaktičku reakciju.

Djeca alergična na kokošje jaje mogu primiti cjepivo protiv morbila, parotitisa i rubeole pod standardnim uvjetima. Kod njih se preporuča primjena cjepiva protiv gripe s niskom količinom ovalbumina (<0,12 µg/ml) koju mogu, ako nisu prethodno imali simptome anafilaksije uzrokovane jajetom, primiti pod standardnim uvjetima. Kod onih koji su imali anafilaksiju uzrokovanu alergijom na jaje, cjepivo se daje u jednoj dozi uz nadzor medicinskog osoblja s iskustvom u prepoznavanju i liječenju anafilaksije, i opservaciju najmanje 60 minuta (5).

Osobe alergične na želatinu trebale bi se cijepiti vakcinama koje ne sadrže želatinu. Ako to nije moguće, potrebno ih je testirati cjepivom, a one koji imaju pozitivnu reakciju u kožnom testu cijepiti frakcionirano pod nadzorom. Preporuke za postupak s bolesnicima koji su imali prethodnu alergijsku reakciju na cjepivo prikazan je u Tablici 2.

Cijepjenje pod uobičajenim uvjetima, što znači standardno cjepivo, puna doza i bez neophodne opservacije, preporuča se za djecu koja su senzitivizirana na neki alergen u cjepivu, ali nisu imala kliničke simptome alergije, za djecu koja boluju od alergijskih bolesti koje nisu povezane s cjepivom i djecu čiji članovi obitelji boluju od neke alergijske bolesti (5, 9).

Uz ostale potencijalne "opasnosti" cijepjenja o kojima se često neargumentirano raspravlja, cijepjenje se periodički sumnjiči i za poticanje senzitivizacije i razvoj alergijskih bolesti. Epidemiološke studije koje su istraživale povezanost imunizacije i razvoja alergije pokazale su upravo suprotno. Veći kumulativni broj primijenjenih doza cjepiva znači manje senzitivizacije, manje alergijskih bolesti i manje teških oblika atopijskog dermatitisa (23-26). Dapače, čini se da cijepjenje dojenčadi protiv tuberkuloze djeluje zaštitno protiv razvoja Th-2 (eng. T-helper) tipa imunološkog odgovora i razvoja alergijskih bolesti, posebice astme (27). Danas smatramo da rutinsko cijepjenje djece protiv zaraznih bolesti ne potiče razvoj alergije na uobičajene inhalacijske i nutritivne alergene niti razvoj alergijskih bolesti (5). Alergološka dijagnostika - kožno testiranje i određivanje specifičnih IgE protutijela kao probir ne može pouzdano predvidjeti niti isključiti alergijsku reakciju na cjepivo i ne preporuča se (5).

Kratice:

HPV - humani papiloma virus
Th-2 - T pomagački limfocit (eng. T-helper)

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

LITERATURA

1. Caubert JC, Ponvert C. Vaccine allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34: 596-613.
2. Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT i sur. Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 25-43.
3. Vanlander A, Hoppenbrouwers K. Anaphylaxis after vaccination of children: review of literature and recommendations for vaccination on child and school health services in Belgium. *Vaccine* 2014; 32: 3147-54.
4. Wood RA. Allergic reactions to vaccines. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 521-6.
5. Nilsson L, Brockow K, Alm J i sur. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28: 628-40.
6. Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM i sur. International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organ J* 2016; 9: 32-53.

Tablica 2.

Postupak kod sumnje na prethodnu alergijsku reakciju na cjepivo (5)

Alergijska reakcija na prethodno cijepjenje	Kožno testiranje	Cijepjenje	Posebne preporuke
Lokalna reakcija	Nije potrebno	Puna doza	Nije potreban nadzor
Anafilaksija, sistemska reakcija	Negativno	Alternativno cjepivo bez ili s manjom konc. uzročnog alergena 10% + 90% doze	Venski put, Nadzor 60 min
Anafilaksija, sistemska reakcija	Pozitivno	Alternativno cjepivo bez ili s manjom konc. uzročnog alergena Cijepiti frakcionirano u više doza	Venski put, Nadzor 60 min, Praćenje vitalnih funkcija

7. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001; 323: 334-6.
8. Simons FE, Ardzso LR, Bilo MB i sur. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2014; 7: 9-28.
9. McNeil MM, Wientraub ES, Duffy J i sur. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 868-78.
10. McNeil MM, DeStefano F. Vaccine-associated hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 463-72.
11. Cheifetz A, Smedley M, Martin S i sur. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1315-24.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis (Tdap) vaccine from Advisory Committee on Immunization Practices, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60: 13-5.
13. Munoz-Cano R, Sanchez-Lopez J, Bartra J, Valero A. Yellow fever vaccine in patients with egg allergy: really a problema? *Allergy* 2010; 65: 533-4.
14. Kattan JD, Konstantinou GN, Cox AL i sur. Anaphylaxis to diphtheria, tetanus and pertussis vaccines among children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 215-8.
15. Leventhal JS, Berger EM, Brauer JA, Cohen DE. Hypersensitivity reactions to vaccine constituents: a case series and review of the literature. *Dermatitis* 2012; 23: 102-9.
16. Hamilton RG, Brown RH, Veltri MA i sur. Administering pharmaceuticals to latex-allergic patients from vials containing natural rubber latex closures. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62: 1822-7.
17. DiMiceli L, Pool V, Kelso JM i sur. Vaccination of yeast sensitive individuals: review of safety data in the US vaccine adverse event reporting system (VAERS). *Vaccine* 2006; 24: 703-7.
18. Kelso JM. Allergic reactions after immunization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 110: 397-401.
19. Turner PJ, Southern J, Andrews NJ, Miller E, Erlewyn-Lajeunesse M, SNIFFLE Study investigators. Safety of live attenuated influenza vaccine in atopic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 376-81.
20. Sakaguchi M, Yamanaka T, Ikeda S i sur. IgE-mediated systemic reactions to gelatin included in the varicella vaccine. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 263-4.
21. Wise RP, Salive ME, Braun MM i sur. Postlicensure safety surveillance for varicella vaccine. *JAMA* 2000; 284: 1271-9.
22. Franceschini F, Bottau P, Caimmi S i sur. Evaluating children with suspected allergic reactions to vaccines for infectious diseases. *Allergy Asthma Proc* 2018; 39: 177-83.
23. Matheson MC, HaydnWalters E, Burgess JA i sur. Childhood immunization and atopic disease into middle-age - a prospective cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 301-6.
24. Vogt H, Braback L, Kling AM, Grünewald M, Nilsson L. Pertussis immunization in infancy and adolescent asthma medication. *Pediatrics* 2014; 134: 721-8.
25. Thomson JA, Widjaja C, Darmaputra AA i sur. Early childhood infections and immunization and the development of allergic disease in particular asthma in a high-risk cohort: a prospective study of allergy-prone children from birth to six years. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 1076-85.
26. Thostesen LM, Kjaer HF, Pihl GT i sur. Neonatal BCG has no effect on allergic sensitization and suspected food allergy until 13 months. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28: 588-96.
27. Linehan MF, Nurmatov U, Frank TL, Niven RM, Baxter DN, Sheikh A. Does BCG vaccination protect against childhood asthma? Final results from the Manchester Community Asthma Study retrospective cohort study and updated systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 688-95.

Summary

ALLERGIC REACTIONS TO VACCINES

Irena Ivković-Jureković, Marta Navratil

Aim of this review is to present practical aspects of vaccination in the context of related allergic reactions. Routine immunization is one of the most effective public interventions which have effectively reduced death and morbidity due to a variety of infectious diseases. But similarly to other medications, vaccines may be responsible for allergic reactions. Although very rarely, allergic reactions to vaccines can be life-threatening. IgE-mediated allergic reactions to vaccines are of special concern, in particular the anaphylaxis following vaccination, which is rare and has to be distinguished from vasovagal reaction. Local reactions are common but are mainly due to non-allergic immune reaction. Some patient groups, those with a previous allergic reaction to a vaccine or its components, are at increased risk of allergic reaction and require special precautions. Accurate diagnosis of vaccine allergy is important, not only to prevent serious reactions but also to avoid unnecessary vaccine restriction. However, allergic reactions may occur in patients without known risk factors and cannot be predicted by currently available diagnostic procedures. Delay of routine immunizations is not recommended and a fear that routine childhood immunization increases risk of allergy development is unsupported by evidence.

Descriptors: VACCINATION, ALLERGY, ALLERGIC REACTIONS, ANAPHYLAXIS, ADVERSE REACTION TO VACCINES

Primljeno/Received: 4. 2. 2019.

Prihvaćeno/Accepted: 15. 3. 2019.