



La vaccinazione del bambino allergico a sostanze contenute nei vaccini

a cura della Commissione
Farmaci Latice della SIAIP

Fabrizio Franceschini¹
Paolo Bottau²
Silvia Caimmi³
Giuseppe Crisafulli⁴
Lucia Liotti⁵
Diego Peroni⁶
Francesca Saretta⁷
Mario Vernich⁸
Carlo Caffarelli⁹ (coordinatore)

¹ UOC Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona; ² UOC Pediatria, Ospedale di Imola; ³ Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS-Policlinico San Matteo, Pavia; ⁴ UO Allergologia, Dipartimento di Pediatria, Università di Messina; ⁵ UOC di Pediatria, Ospedale di Senigallia; ⁶ Clinica Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università di Ferrara; ⁷ UOC di Pediatria, Ospedale di Palmanova; ⁸ UOC Pediatria, Ospedale di Bollate, Milano; ⁹ Clinica Pediatrica, Dipartimento di medicina clinica e sperimentale, Università di Parma

Parole chiave:
**allergia a vaccini,
prevenzione, antigeni
vaccinali**

Corrispondenza

Carlo Caffarelli
Università di Parma
E-mail: carlo.caffarelli@unipr.it

Abstract

Diverse sostanze contenute nei vaccini possono causare reazioni di ipersensibilità, locali o sistemiche, potenzialmente gravi (es. anafilassi, orticaria generalizzata, wheezing, edema della glottide, dispnea, ipotensione, shock). Le reazioni allergiche a vaccini possono essere causate da diversi antigeni comprendenti antigeni vaccinali, proteine derivate dai terreni di coltura, agenti antimicrobici, conservanti, stabilizzanti, o altre componenti del vaccino. I bambini che hanno presentato una sospetta reazione allergica ad una componente del vaccino devono essere valutati da un allergologo per eseguire un adeguato iter diagnostico che individui la componente allergizzante e per i necessari consigli riguardanti le future vaccinazioni.

Introduzione

Negli ultimi anni si è progressivamente affermata la necessità di rimuovere tutti gli ostacoli posti all'esecuzione delle vaccinazioni per garantirne la somministrazione a tutti. La presenza di allergia ad un componente del vaccino, diversa dalla sostanza attiva, è una frequente evenienza e costituisce un importante fattore di rischio per la comparsa di reazioni allergiche post vaccinali¹.

Il medico vaccinatore deve, quindi, conoscere l'esatta composizione dei vaccini e delle relative componenti allergizzanti. Tali componenti possono essere distinte in tre grandi categorie: antigeni derivanti dal terreno di coltura (uova, latte, lievito); eccipienti tra cui gli stabilizzanti: zuccheri (destrano, lattosio, saccarosio), aminoacidi (glicina, sali dell'acido glutammico) e proteine (gelatina, sieralbumina umana), i conservanti utilizzati per prevenire le contaminazioni batteriche e/o fungine (thimerosal, fenossietanolo, antibiotici) e gli adiuvanti; contaminanti, come il lattice². In caso di anamnesi di allergia ad una componente vaccinale va accertato se sia stato seguito un corretto iter diagnostico, in quanto può accadere che l'allergia sia solo sospettata dai genitori, senza essere mai stata indagata. La specificità di tale valutazione rende opportuno che ogni medico vaccinatore disponga di un allergologo pediatra di riferimento, al quale potersi rivolgere per consigli o approfondimenti diagnostici. È importante che con l'anamnesi prevaccinale si indaghi sulla presenza di eventuali altre malattie allergiche o di patologie come asma grave o anafilassi non legata a pregresse vaccinazioni che possono rendere il bambino a rischio di reazioni postvaccinali e costituiscono indicazione all'ambiente protetto³.

In questo articolo prenderemo in considerazione i rischi che determinate vaccinazioni possono comportare in bambini con allergia conosciuta a un compo-

nente vaccinale, e illustreremo le principali modalità di comportamento pratico che il medico vaccinatore deve avere nel bambino a rischio di reazioni allergiche da vaccino.

Il rischio del bambino con allergia all'uovo

L'allergia alle proteine dell'uovo rappresenta l'allergia alimentare più frequente nel bambino, insieme a quella al latte vaccino⁴. Il rischio della vaccinazione deriva dal fatto che i vaccini contro morbillo-rosolia-parotite (MPR), influenza, febbre gialla e rabbia possono essere coltivati su embrioni/fibroblasti di pollo e contenere quantità variabili di proteine dell'uovo. Le concentrazioni delle proteine dell'uovo nei vaccini variano in funzione del terreno di coltura (essendo molto minori nei vaccini coltivati nei fibroblasti di embrione di pollo che in quelli coltivati in cellule embrionate), del tipo di vaccino considerato e anche del lotto (le concentrazioni nel lotto non vengono purtroppo indicate nelle preparazioni commerciali). Le concentrazioni di proteine dell'uovo (per la maggior parte costituite da ovalbumina) presenti attualmente nei vaccini in commercio, sono comunque inferiori (anche di molto) a 2 µg/ml, che rappresenta la concentrazione massima attualmente consentita in Europa⁵. Questa concentrazione si è dimostrata sicura anche nei pazienti che sviluppano anafilassi dopo l'assunzione di uovo e quindi il rischio di reazione allergica da vaccino nei soggetti con allergia ad uovo di qualsiasi gravità appare più teorico che reale⁶. Tuttavia va considerato che la sicurezza di tale concentrazione è stata studiata per somministrazione delle proteine dell'uovo per via orale e non ci sono studi che riguardano la loro somministrazione per via parenterale.

In letteratura esistono poche segnalazioni di reazioni allergiche immediate al vaccino MPR; la prima risale al 1980. La prevalenza di reazioni immediate al vaccino MPR in USA è di 1 caso per milione di dosi⁷⁻⁴⁰. È interessante notare che la maggior parte delle reazioni allergiche al MPR si presenta però in soggetti senza allergia all'uovo; è quindi molto probabile che altre componenti del vaccino (in particolare la gelatina) possano rappresentare la vera

causa della reazione di ipersensibilità⁴¹. I dati attualmente disponibili indicano infatti, che la vaccinazione con MPR non è a maggior rischio di reazione di ipersensibilità immediata in bambini con allergia ad uovo rispetto ai non allergici. I dati ottenuti da 34 studi⁴² eseguiti tra il 1966 e il 1999 che includevano 1803 bambini allergici all'uovo vaccinati per il morbillo, hanno riportato reazioni locali o sistemiche nell'1,6% delle dosi, nessuna fatale. Soltanto per 3 delle sistemiche vi era adeguata documentazione dell'accaduto e in tutti e tre i casi c'era un'anamnesi positiva per grave reazione anafilattica da ingestione dell'uovo e/o una concomitante storia di asma cronico. Va sottolineato che i vaccini utilizzati in questi studi contenevano una maggiore quantità di uovo di quelli attualmente in commercio. Quanto riportato è confermato dal fatto che gli studi effettuati negli ultimi 10 anni evidenziano in 100.460 bambini allergici all'uovo una frequenza di reazioni dello 0,04%². Nella *Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni*, reperibile sul sito dell'Istituto Superiore della Sanità, non solo è chiaramente esplicitato che i bambini allergici all'uovo debbano essere vaccinati con MPR, ma anche che la vaccinazione non richieda particolare prudenza nemmeno nei casi con pregressa anafilassi da uovo⁴³.

Anche per i vaccini antinfluenzali gli studi eseguiti negli ultimi anni, non hanno dimostrato maggiori rischi di reazioni di ipersensibilità nei soggetti allergici alle proteine dell'uovo rispetto ai non allergici^{2 44-70}. L'American Academy of Pediatrics ha dichiarato che l'allergia all'uovo di qualsiasi gravità (inclusa l'anafilassi) non rappresenta una controindicazione per la somministrazione del vaccino antinfluenzale⁴⁴. I soggetti con allergia ad uovo tollerano anche il vaccino intranasale, che contiene una maggiore quantità di ovalbumina rispetto a quello iniettabile. I vaccini antiinfluenzali hanno in genere un contenuto di ovalbumina < 0,2 µg/ml. (pari a 0,6 µg/dose)⁴⁸. Il Vaccino per la febbre gialla, obbligatorio per chi viaggia in alcune zone del Sud America e dell'Africa, così come alcuni tipi di vaccino antirabbico contengono le più alte concentrazioni di proteine dell'uovo, superiori a quelle del vaccino antinfluenzale MPR e di quelle ritenute sicure⁶⁹. Per tale motivo la somministrazione di questi vaccini nei bambini allergici all'uovo richiede particolari precauzioni (vedi oltre).

Il rischio del bambino con allergia al latte

Uno studio ⁷¹ ha valutato 8 bambini con anafilassi insorta entro 60 minuti dalla somministrazione di vaccini antidifterico, tetanico e pertosse acellulare (DTP): in 6 pazienti occorse una reazione immediata alle proteine del latte (severa in 5 casi) con documentata sensibilizzazione alle stesse proteine. Il mezzo di coltura utilizzato per la preparazione del vaccino può essere supplementato con peptidi derivanti dall'idrolisi delle proteine del latte vaccino che poi si ritrovano nei vaccini con concentrazioni che variano tra 8,1 e 18,3 ng/ml ⁷². In 4 bambini vaccinati contemporaneamente con vaccino antipolio orale (OPV) e morbillo-rosolia (MRV) che avevano presentato gravi reazioni sistemiche post vaccinali immediate, era presente anamnesi di allergia alle proteine del latte ma non dell'uovo. Il work up allergologico aveva evidenziato positività del prick test e delle IgE specifiche per il latte (ma non per l'uovo) ed era positivo il prick test per OPV ma non per MRV. Inoltre, era stata osservata la presenza di alfa-lattalbumina, una proteina del latte, non dichiarata dal produttore, in alcuni lotti dei vaccini OPV sospetti ⁷³. Anche se i dati disponibili sul rischio di reazioni di ipersensibilità ai vaccini DTP e OPV in bambini con allergia al latte sono pochi e non controllati, tale allergia va valutata come possibile causa di reazioni allergiche vaccinali.

Il rischio del bambino con allergia a gelatina

La gelatina è una proteina estratta dal collagene del tessuto connettivo animale. Le gelatine per uso medico sono di origine suina o bovina, e tra esse esiste una ampia cross reattività, assente tra queste e le gelatine derivati dal pesce ⁷⁴. Le più alte concentrazioni di gelatina sono contenute nei vaccini per MPR, rabbia, varicella, tifo orale e febbre gialla; minori quantità, fino a 2.000 µg/dose nei vaccini per DTP ed influenza ^{45 75}. La gelatina costituisce la componente vaccinale responsabile della maggior parte delle reazioni allergiche ai vaccini, sia IgE mediate che cellulo mediate ⁷⁶. Sono descritte gravi reazioni IgE mediate attribuibili a gelatina contenuta nei vaccini MPR ⁷⁷⁻⁸¹, varicella ^{78 82 83}, febbre gialla ⁷⁸. Attualmente i vaccini contengono una gelatina altamente idrolizzata di origine suina, che

possiede un minor potenziale allergizzante, che ha portato a una riduzione delle reazioni vaccinali ^{84 85}.

Prima di sottoporre un bambino a vaccinazione con preparati vaccinali contenenti gelatina, occorre eseguire un'anamnesi allergologica per evidenziare eventuali reazioni allergiche a prodotti o alimenti contenenti gelatina. Sono da considerarsi particolarmente a rischio i bambini con sensibilizzazione a carni rosse (bovino, agnello, maiale); è stato infatti evidenziato che il 16% dei bambini con sensibilizzazione a carne bovina e il 38% di quelli sensibilizzati a carne di maiale possiedono anticorpi specifici anti-gelatina, che li rende a rischio di sviluppare reazioni allergiche post vaccinali ⁸⁶. Da evidenziare che in alcuni soggetti compaiono reazioni allergiche ritardate all'assunzione di carni rosse (3-6 ore). Questi pazienti presentano IgE specifiche positive per la carne di manzo, maiale, agnello e latte. I prick test con estratti commerciali verso queste carni sono poco reattivi (pomfo < 4 mm) mentre presentano alta reattività al prick by prick con carne fresca. In questi pazienti sono determinabili IgE per il polisaccaride galattosio alfa 1-3 galattosio (molecola espressa in cellule e tessuti di mammiferi non primati), da alcuni autori considerato l'allergene principale della gelatina ^{87 88}.

La diagnostica di allergia a gelatina andrebbe eseguita in tutti i bambini con anamnesi di reazioni immediate ad alimenti contenenti gelatina o a carni rosse ⁸⁹. Tuttavia, va ricordato che in soggetti che tollerano la gelatina per via orale possono esserci reazioni alla gelatina contenuta nei vaccini ⁷⁷.

Il rischio dei bambini con altre allergie

Lievito. Proteine provenienti da colture di *Saccharomyces cerevisiae* (lievito di birra) possono essere presenti nel vaccino anti epatite B e in quello quadrivalente per il papillomavirus ⁶⁸. La frequenza delle reazioni anafilattiche riguardanti le proteine del lievito contenute nei vaccini è di 5/90.000 dosi in USA ⁹⁰. *Il destrano* è stato associato alla comparsa di anafilassi a vaccinazione per Bacillo di Calmette Guerin (BCG) mediata da IgG con fissazione del complemento, non da IgE ⁹¹, per un tipo di vaccino che non è più in commercio ⁹². Anche sintomi cutanei tardivi sono

stati riportati dopo vaccinazione nei bambini con allergia a destrano ⁹³.

Il thimerosal contiene il 46% di mercurio (che viene metabolizzato in etilmercurio e tiosalicilato). Nel 1998 l'ipotesi che il mercurio contenuto in alcuni vaccini determinasse una tossicità cerebrale ha portato il *Center of Disease Control and Prevention* a raccomandare la rimozione del thimerosal dai vaccini inattivati, ipotizzando il fatto che alcuni bambini potessero essere esposti nei primi 6 mesi di vita ad una dose cumulativa di mercurio eccessiva rispetto a quella raccomandata per il metilmercurio (187,5 mcg a 6 mesi) ⁹⁴. Tuttavia, la tossicità da mercurio contenuto nei vaccini non è mai stata dimostrata, ed inoltre i livelli della tossicità da mercurio sono stati estrapolati da studi eseguiti per il metil-mercurio, composto molto più tossico dell'etil-mercurio (formulazione contenuta nei vaccini) e dotato di emivita almeno 7 volte inferiore ⁹⁵. L'utilizzo del thimerosal nei vaccini è considerato sicuro e questo è importante soprattutto nei paesi in via di sviluppo dove sono spesso utilizzati vaccini multidose contenenti thimerosal ⁹⁶. Il thimerosal può indurre lievi reazioni locali ritardate come dermatite da contatto nel sito di iniezione ⁹⁷⁻⁹⁹. Esiste solo un case-report di reazione generalizzata, di tipo cellulo-mediato ¹⁰⁰. L'ipersensibilità ritardata dimostrata con un patch test positivo al thimerosal non si associa necessariamente con reazioni dopo avere ricevuto il vaccino che lo contiene ¹⁰¹⁻¹⁰³. Il fenossietanolo può determinare rare reazioni locali di ipersensibilità di tipo ritardato; reazioni allergiche sistemiche da fenossietanolo non sono state segnalate ¹⁰⁴.

Antibiotici quali aminoglicosidi, neomicina, streptomina, polimixina B, tetracicline e l'antimicotico amfotericina B, possono essere contenute in alcuni vaccini al fine di evitare contaminazioni batteriche o fungine. Nessun vaccino contiene beta-lattamici o sulfamidici. Attualmente esistono solo "case reports" di reazioni a vaccini attribuibili all'allergia ad antibiotici in essi contenuti ².

La neomicina costituisce l'antibiotico più frequentemente associato a reazioni di ipersensibilità ed è contenuto nei vaccini in quantità maggiore degli altri. È presente in vaccini MPR, poliomielite e varicella, in una concentrazione di circa 25 µg/dose, che corrisponde a circa un quarto della dose necessaria per determinare una reazione allergica da contatto (da 100 a 1000 µg di neomicina) ¹⁰⁵. Esiste in letteratura una sola se-

gnalazione di reazione anafilattica a vaccino MPR che potrebbe essere attribuibile alla neomicina, insorta in un bambino di 7 anni con allergia a neomicina da contatto ¹⁰⁶. In questo studio non sono state indagate eventuali allergie a gelatina e a uovo, e quindi non si può escludere che la causa della reazione possa essere diversa dall'antibiotico.

La manifestazione clinica più frequente di allergia a neomicina è rappresentata dalla dermatite locale, caratterizzata da una papula eritematosa e pruriginosa, causata da ipersensibilità cellulo-mediata, che insorge in media dopo 48-96 ore dalla somministrazione del vaccino ¹⁰⁷.

I sali di alluminio come idrossido di alluminio, alluminio fosfato, solfato potassico di alluminio (allume) sono largamente usati come adiuvanti, per potenziare l'attività immunogena del vaccino. Non sono riportate in letteratura reazioni di anafilassi attribuibili ai Sali di alluminio di preparazioni vaccinali. La reazione più frequente è costituita da reazioni locali, la più comune delle quali è la formazione di noduli ^{108 109}. Esistono sporadiche segnalazioni di ascessi sterili ¹¹⁰, dermatiti localizzate o generalizzate ⁸⁴.

Il lattice è presente nella confezione di molti vaccini, nella fiala o nella siringa. Esiste il rischio teorico che la contaminazione del vaccino da parte di particelle di lattice possa indurre reazioni di ipersensibilità in bambini allergici a tale composto: tuttavia tale rischio sembra essere di modesta entità. In una review che ha considerato 160.000 reports di eventi avversi a vaccini negli Stati Uniti, 28 casi erano attribuibili ad allergia IgE mediata a lattice ¹¹¹. L'entità del rischio di tali reazioni appare sempre più basso, in quanto in molte preparazioni vaccinali sono presenti siringhe o tappi in materiale sintetico latex free.

Conclusioni e indicazioni pratiche

Tutti i bambini con allergia ad uovo (ad eccezione dei casi con anamnesi positiva per anafilassi) possono ricevere il vaccino antinfluenzale o MPR nello studio del medico curante o nei Centri vaccinali. In questi ambulatori devono essere disponibili farmaci e presidi idonei ad affrontare eventuali reazioni allergiche ed è consigliabile tenere in osservazione questi bambini per 60 minuti dopo la somministrazione del vaccino.

Non è necessario il prick test con il vaccino prima della somministrazione dello stesso, né la somministrazione del vaccino in dosi frazionate.

In caso di storia di anafilassi da uovo o di asma grave è buona norma vaccinare per l'influenza (come per MPR) in ambiente protetto anche se la forza di tale raccomandazione è debole ed è probabile che venga abolita nelle future linee guida^{44 45}. Per quanto riguarda il vaccino per la febbre gialla, i pazienti allergici all'uovo devono essere sottoposti a prick test con il vaccino prima di procedere alla vaccinazione⁷⁰. Alcuni Autori consigliano, nel caso di anafilassi da uovo di eseguire il prick test inizialmente diluito 1/10, e successivamente di procedere con il prick test con il vaccino non diluito. In caso di negatività del prick test è opportuno procedere alla somministrazione intradermica del vaccino con soluzione vaccinale diluita 1/100 (in quanto la diluizione 1/10 può essere irritativa)⁹. Nel caso di negatività dei tests cutanei il vaccino può essere somministrato normalmente, con osservazione per 60 minuti dopo la somministrazione in ambiente protetto. In caso di positività è opportuno procedere alla somministrazione del vaccino con la metodica di vaccinazione/desensibilizzazione⁷⁰. Il vaccino anti-rabbico privo di uovo e gelatina è raccomandato per i soggetti allergici a tali sostanze.

Pur in presenza di bias di selezione e di metodo degli studi disponibili, la possibilità che nei mezzi di coltura di DPT e OPV siano contenute proteine del latte suggerisce di protrarre l'osservazione post-vaccinale per 60' nei bambini con anafilassi da allergia alle proteine del latte⁷², non in ambiente protetto.

Nei pazienti con allergia alla gelatina, è opportuno procedere con lo skin test con il vaccino contenente

gelatina, ed in caso di negatività procedere con la vaccinazione, con osservazione del bambino per 60 minuti in ambiente protetto. Nel caso invece di positività è consigliabile usare un vaccino senza la gelatina o procedere se indicato, alla metodica di vaccinazione/desensibilizzazione².

Nei bambini con accertata allergia al lievito, se non sono disponibili vaccini senza tale componente, va eseguito il prick test con il vaccino. In caso di negatività il vaccino va somministrato normalmente tenendo il paziente in osservazione per 60 minuti in ambiente protetto. In caso di positività è consigliata la somministrazione graduale/desensibilizzazione², quando necessario.

Un'accertata anafilassi o allergia ad uno degli antibiotici contenuti nel vaccino costituiscono controindicazione alla sua somministrazione. È consigliabile usare un vaccino senza l'antibiotico in causa o procedere alla metodica di vaccinazione/desensibilizzazione tenendo conto del rapporto rischi/benefici.

Se un paziente allergico a lattice richiede la somministrazione di un vaccino di cui l'unica preparazione disponibile contenga lattice, è consigliabile rimuovere il tappo della confezione, evitando quindi di attraversarla con l'ago della siringa. Se il vaccino contiene parti in lattice che non possono essere rimosse, come è il caso di siringhe precostituite, è consigliato somministrare il vaccino normalmente, tenendo in osservazione il paziente per almeno 60 minuti⁴⁰ in ambiente protetto.

Le reazioni ritardate locali da ipersensibilità cellulo-mediata a thimerosal, fenossietanolo, antibiotici, sali di alluminio non controindicano le successive vaccinazioni.

Bibliografia

- Haywood A, Glass BD. Pharmaceutical excipients-where do we begin? *Australian Prescriber* 2011;34:112-4.
- Franceschini F, Bottau P, Caimmi S, et al. Vaccination in children with allergy to non active vaccine components. *Clin Trasl Med* 2015;4:3.
- Lippi F, Massai C, Colarusso G, et al. Le vaccinazioni nel bambino allergico e in quello con pneumopatia cronica: quello che il pediatra deve sapere. *Pneumologia Pediatrica* 2006;21:3-9.
- Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, et al. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1413-7.
- Lack G. Food allergy. *N Engl J Med* 2008;359:1252-60.
- Taylor SL, Hefler SL, Bindslev-Jensen C, et al. Factors affecting the determination of threshold doses for allergenic foods: how much is too much? *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:24-30.
- Aukrust L, Almeland TL, Refsum D, et al. Severe hypersensitivity or intolerance reactions to measles vaccine in six children. Clinical and immunological studies. *Allergy* 1980;35:581-7.
- Van Asperen PP, McEniery J, Kemp AS. Immediate reactions following live attenuated measles vaccine. *Med J Aust* 1981;2:330-1.

- ⁹ McEwen J. Early-onset reaction after measles vaccination. Further Australian reports. *Med J Aust* 1983;2:503-5.
- ¹⁰ Pollock TM, Morris J. Vaccine reactions. *Lancet* 1983;1:1380-1.
- ¹¹ Juntunen-Backman K, Peltola H, Backman A, et al. Safe immunization of allergic children against measles, mumps, and rubella. *Am J Dis Child* 1987;141:1103-5.
- ¹² Thurston A. Anaphylactic shock reaction to measles vaccine. *J R Coll Gen Pract* 1987;37:41.
- ¹³ Fasano MB, Wood RA, Cooke SK, et al. Egg hypersensitivity and adverse reactions to measles, mumps, and rubella vaccine. *J Pediatr* 1992;120:878-81.
- ¹⁴ Kelso JM, Jones RT, Yunginger JW. Anaphylaxis to measles, mumps, and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:867-72.
- ¹⁵ Kamin PB, Fein BT, Britton HA. Live, attenuated measles vaccine; its administration to children allergic to egg protein. *JAMA* 1963;185:647-50.
- ¹⁶ Kamin PB, Fein BT, Britton HA. Use of live, attenuated measles virus vaccine in children allergic to egg protein. *JAMA* 1965;193:1125-6.
- ¹⁷ Brown FR, Wolfe HI. Chick embryo grown measles vaccine in an egg-sensitive child. *J Pediatr* 1967;71:868-9.
- ¹⁸ Cohen HI. Safety of measles vaccine in egg-sensitive individuals. *J Pediatr* 1978;92:859.
- ¹⁹ Aukrust L, Almeland TL, Refsum D, et al. Severe hypersensitivity or intolerance reactions to measles vaccine in six children. Clinical and immunological studies. *Allergy* 1980;35:581-7.
- ²⁰ Nieburg PI, Preblud SR, Halsey NA, et al. Measles vaccine in egg-allergic children. *Pediatrics* 1980;65:365-6.
- ²¹ Herman JJ, Radin R, Schneiderman R. Allergic reactions to measles (rubeola) vaccine in patients hypersensitive to egg protein. *J Pediatr* 1983;102:196-9.
- ²² Greenberg MA, Birx DL. Safe administration of mumps-measles-rubella vaccine in egg-allergic children. *J Pediatr* 1988;113:504-6.
- ²³ Peter G. Administration of measles-mumps-rubella vaccine to children allergic to eggs. *J Pediatr* 1989;114:1067.
- ²⁴ Kemp A, Van Asperen P, et al. Measles immunization in children with clinical reactions to egg protein. *Am J Dis Child* 1990;144:33-5.
- ²⁵ Stiehm ER. Skin testing prior to measles vaccination for egg-sensitive patients. *Am J Dis Child* 1990;144:32.
- ²⁶ Kletz MR, Holland CL, Mendelson JS, et al. Administration of egg-derived vaccines in patients with history of egg sensitivity. *Ann Allergy* 1990;64:527-9.
- ²⁷ Kornbrot B, Levy Y, Garty BZ, et al. Allergic reactions to measles, mumps and rubella vaccine in children with egg protein allergy. *Harefuah* 1990;119: 230-1.
- ²⁸ Lavi S, Zimmerman B, Koren G, et al. Administration of measles, mumps, and rubella virus vaccine (live) to egg-allergic children. *JAMA* 1990;263:269-71.
- ²⁹ Bruno G, Giampietro PG, Grandolfo ME, et al. Safety of measles immunization in children with IgE-mediated egg allergy. *Lancet* 1990;335:739.
- ³⁰ Beck SA, Williams LW, Shirrell MA, et al. Egg hypersensitivity and measles-mumps-rubella vaccine administration. *Pediatrics* 1991;88:913-7.
- ³¹ Businco L, Grandolfo M, Bruno G. Safety of measles immunization in egg-allergic children. *Pediatr Allergy Immunol* 1991;2:195-8.
- ³² Horner AA, Schneider LC, Broff MD. Incidence of positive skin tests with the measles-mumps-rubella (MMR) vaccine in egg allergic children and non allergic adults. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:350.
- ³³ Puvvada L, Silverman B, Bassett C, et al. Systemic reactions to measles-mumps-rubella vaccine skin testing. *Pediatrics* 1993;91:835-6.
- ³⁴ Tounian P, Delacourt C, de Blic J, et al. Vaccinations of children allergic to eggs with vaccine prepared with egg. *Arch Fr Pediatr* 1993;50:191-5.
- ³⁵ Trotter AC, Stone BD, Laszlo DJ, et al. Measles, mumps, rubella vaccine administration in egg-sensitive children: systemic reactions during vaccine desensitization. *Ann Allergy* 1994;72:25-8.
- ³⁶ Aickin R, Hill D, Kemp A. Measles immunisation in children with allergy to egg. *BMJ* 1994;309:223-5.
- ³⁷ Caffarelli C, Cavagni G, Deriu FM, et al. Adverse reactions to measles immunisation. *BMJ* 1994;309:808.
- ³⁸ Freigang B, Jadavji TP, Freigang DW. Lack of adverse reactions to measles, mumps, and rubella vaccine in egg-allergic children. *Ann Allergy* 1994;73:486-8.
- ³⁹ James JM, Burks AW, Roberson PK, et al. Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. *N Engl J Med* 1995;332:1262-6.
- ⁴⁰ Yavuz ST, Sahiner UM, Sekerel BE, et al. Anaphylactic reactions to measles-mumps-rubella vaccine in three children with allergies to hen's egg and cow's milk. *Acta Paediatr* 2011;100:e94-e96.
- ⁴¹ Sakaguchi M, Ogura H, Inouye S. IgE antibody to gelatin in children with immediate-type reactions to measles and mumps vaccine. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:563-5.
- ⁴² Khakoo GA, Lack G. Recommendations for using MMR vaccine in children allergic to eggs. *BMJ* 2000;320:929-32.

- 43 Gallo G, Mel R, Rota MC (Eds). Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni. Roma: Istituto Superiore di Sanità, 2009. (Rapporti ISTISAN 09/13) http://www.iss.it/binary/publ/cont/09_13_web.pdf 9
- 44 Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2012-2013. *Pediatrics* 2012;130:780-92.
- 45 Kelso JM. Potential food allergens in medications. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1509-18.
- 46 Erlewyn-Lajeunesse M, Lucas JS, Warner JO. Influenza immunization in egg allergy: an update for the 2011-2012 season. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1367-70.
- 47 Waibel KH, Gomez R. Ovalbumin content in 2009 to 2010 seasonal and H1N1 monovalent influenza vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:749-51.
- 48 Li JT, Rank MA, Squillace DL, et al. Ovalbumin content of influenza vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1412-3.
- 49 McKinney KK, Webb L, Petersen M, et al. Ovalbumin content of 2010-2011 influenza vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1629-32.
- 50 Bierman CW, Shapiro GG, Pierson WE, et al. Safety of influenza vaccination in allergic children. *J Infect Dis* 1977;136:S652-5.
- 51 James JM, Zeiger RS, Lester MR, et al. Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy. *J Pediatr* 1998;133:624-8.
- 52 Esposito S, Gasparini C, Martelli A, et al. Safe administration of an inactivated virosomal adjuvanted influenza vaccine in asthmatic children with egg allergy. *Vaccine* 2008;26:4664-8.
- 53 Chung EY, Huang L, Schneider L. Safety of influenza vaccine administration in egg-allergic patients. *Pediatrics* 2010;125:e1024-30.
- 54 Gagnon R, Primeau MN, Des Roches A, et al.; PHAC-CIHR Influenza Research Network. Safe vaccination of patients with egg allergy with an adjuvanted pandemic H1N1 vaccine. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:317-23.
- 55 Greenhawt MJ, Chernin AS, Howe L, et al. The safety of the H1N1 influenza A vaccine in egg allergic individuals. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:387-93.
- 56 Pien GC, LeBenger KS, Carotenuto DR, et al. Coordination of multidisciplinary resources for vaccination of egg-allergic individuals during an H1N1 (novel) influenza pandemic. *Allergy Asthma Proc* 2010;31:507-10.
- 57 Siret-Alatrissa A, Bouali F, Demoly M, et al. The 2009-2010 H1N1 vaccination campaign for patients with egg allergy in a region of France. *Allergy* 2011;66:298-9.
- 58 Owens G, MacGinnitie A. Higher-ovalbumin-content influenza vaccines are well tolerated in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:264-5.
- 59 Howe LE, Conlon AS, Greenhawt MJ, et al. Safe administration of seasonal influenza vaccine to children with egg allergy of all severities. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:446-7.
- 60 Webb L, Petersen M, Boden S, et al. Single-dose influenza vaccination of patients with egg allergy in a multicenter study. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:218-9.
- 61 Pitt T, Kalicinsky C, Warrington R, et al. Assessment of epicutaneous testing of a monovalent Influenza A (H1N1) 2009 vaccine in egg allergic patients. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011;7:3.
- 62 Schuler JE, King WJ, Dayneka NL, 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;102:196-9.
- 63 Forsdahl BA. Reactions of Norwegian children with severe egg allergy to an egg containing influenza A (H1N1) vaccine: a retrospective audit. *BMJ Open* 2012;2: e000186.
- 64 Fung I, Spergel JM. Administration of influenza vaccine to pediatric patients with egg-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1157-9.
- 65 Upton JE, Hummel DB, Kasprzak A, et al. No systemic reactions to influenza vaccination in egg-sensitized tertiary-care pediatric patients. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2012;8:2.
- 66 Des Roches A, Paradis L, Gagnon R, et al. Egg allergic patients can be safely vaccinated against influenza. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1213-16.
- 67 Greenhawt MJ, Spergel JM, Rank MA, et al. Safe administration of the seasonal trivalent influenza vaccine to children with severe egg allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:426-30.
- 68 Kelso JM. Allergic reactions after immunization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:397-401.
- 69 Caubet JC, Rudzeviciene O, Gomes E, et al. Managing a child with possible allergy to vaccine. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:394-403.
- 70 Roukens AH, Vossenb AC, van Dissela JT, et al. Reduced intradermal test dose of yellow fever vaccine induces protective immunity in individuals with egg allergy. *Vaccine* 2009;27:2408-9.
- 71 Kattan JD, Konstantinou GN, Cox AL, et al. Anaphylaxis to diphtheria, tetanus, and pertussis vaccines among children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:215-18.
- 72 Slater JE, Rabin RL, Martin D. Comments on cow's milk

- allergy and diphtheria, tetanus, and pertussis vaccine. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:434.
- ⁷³ Parisi CA, Smaldini PL, Gervasoni ME, et al. Hypersensitivity reactions to the Sabin vaccine in children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2013;43:249-54.
- ⁷⁴ Dickinson E. Hydrocolloids as emulsifiers and emulsion stabilizers. *Food Hydrocolloids* 2009;23:1473-82.
- ⁷⁵ Sakaguchi M, Inouye S. IgE sensitization to gelatin: the probable role of gelatin-containing diphtheria-tetanus-acellular pertussis (DTaP) vaccines. *Vaccine* 2000;18:2055-8.
- ⁷⁶ Lasley MV. Anaphylaxis after booster influenza vaccine due to gelatin allergy. *Pediatr Asthma Immunol* 2007;20:201-5.
- ⁷⁷ 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;98:1058-61.
- ⁷⁸ Kumagai T, Yamanaka T, Wataya Y, 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;100:130-4.
- ⁷⁹ Pool V, Braun MM, Kelso JM, et al.; VAERS Team. US Vaccine Adverse Event Reporting System. Prevalence of anti-gelatin IgE antibodies in people with anaphylaxis after measles-mumps-rubella vaccine in the United States. *Pediatrics*. 2002;110:e71.
- ⁸⁰ Sakaguchi M, Nakayama T, Fujita H, et al. Minimum estimated incidence in Japan of anaphylaxis to live virus vaccines including gelatin. *Vaccine* 2000;19:431-6.
- ⁸¹ Patja A, Mäkinen-Kiljunen S, Davidkin I, et al. Allergic reactions to measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2001;107:E27.
- ⁸² Singer S, Johnson CE, Mohr R, et al. Urticaria following varicella vaccine associated with gelatin allergy. *Vaccine* 1999;17:327-9.
- ⁸³ Sakaguchi M, Yamanaka T, Ikeda K, et al. IgE-mediated systemic reactions to gelatin included in the varicella vaccine. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:263-4.
- ⁸⁴ Kumagai T, Yamanaka T, Wataya Y, et al. A strong association between HLA-DR9 and gelatin allergy in the Japanese population. *Vaccine* 2001;19:3273-6.
- ⁸⁵ Nakayama T, Aizawa C. Change in gelatin content of vaccines associated with reduction in reports of allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:591-2.
- ⁸⁶ Bogdanovic J, Halsey NA, Wood RA, et al. Bovine and porcine gelatin sensitivity in children sensitized to milk and meat. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1108-10.
- ⁸⁷ Restani P, Ballabio C, Tripodi S, et al. Meat allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:265-9.
- ⁸⁸ Commins SP, Satinover SM, Hosen J, et al. Delayed anaphylaxis, angioedema or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:426-33.
- ⁸⁹ Mullins RJ, James H, Platts-Mills TA, et al. Relationship between red meat allergy and sensitization to gelatin and galactose- α -1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1334-42.
- ⁹⁰ DiMiceli L, Pool V, Kelso JM, et al, VAERS Team. Vaccination of yeast sensitive individuals: review of safety data in the US vaccine adverse event reporting system (VAERS). *Vaccine* 2006;24:703-7.
- ⁹¹ Rudin C, Gunthard J, Halter C, et al. Anaphylactoid reaction to BCG vaccine containing high molecular weight dextran. *Eur J Pediatr* 1995;154:941-2.
- ⁹² Zanoni G, Puccetti A, Dolcino M, et al. Dextran-specific IgG response in hypersensitivity reactions to measles mumps-rubella vaccine. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1233-5.
- ⁹³ Barbaud A, Deschildre A, Waton J, et al. Hypersensitivity and vaccines: an update. *Eur J Dermatol* 2013;23:135-41.
- ⁹⁴ Barregard L, Rekić D, Horvat M, et al. Toxicokinetics of mercury after long term repeated exposure to thimerosal containing vaccine. *Toxicology Sciences* 2011;120:499-506.
- ⁹⁵ King K, Paterson M, Green SK. Global justice and the proposed ban on thimerosal containing vaccines. *Pediatrics* 2013;131:154-6.
- ⁹⁶ DeStefano F. Vaccines and autism: evidence does not support a causal association. *Clin Pharmacol Ther* 2007;82:756-9.
- ⁹⁷ Audilaven MT, Muno D, del Pozzo MD, et al. Allergic contact dermatitis from mercury antiseptics and derivatives: study protocol of tolerance to intramuscular injections of thimerosal. *Am J Contact Dermat* 2002;13:3-9.
- ⁹⁸ Shafer T, Endes F, Przylla B. Sensitization to thimerosal and previous vaccinations. *Contact Dermatitis* 1995;32:114-16.
- ⁹⁹ Tosti A, Merlino M, Bardozzi F. Hyposensitizing therapy with standard antigenic extracts: an important source of thimerosal sensitization. *Contact Dermatitis* 1989;20:173-6.
- ¹⁰⁰ Lee-Wong M, Resnick D, Chong K. A generalized reaction to thimerosal from an influenza vaccine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:90-4.
- ¹⁰¹ Audicana MT, Muñoz D, del Pozo MD, et al. Allergic contact dermatitis from mercury antiseptics and derivatives: study protocol of tolerance to intramuscular injections of thimerosal. *Am J Contact Dermat* 2002;13:3-9.

- ¹⁰² Cox NH, Forsyth A. Thimerosal allergy and vaccination reactions. *Contact Dermatitis* 1988;18:229-33.
- ¹⁰³ Wattanakrai P, Rajatanavin N. Thimerosal allergy and clinical relevance in Thailand. *J Med Assoc Thai* 2007;90:1775-9.
- ¹⁰⁴ Georgitis JW, Fasano MB. Allergenic components of vaccines and avoidance of vaccination-related adverse events. *Curr Allergy Rep* 2001;1:11-17.
- ¹⁰⁵ Rietschel RL, Bernier R. Neomycin sensitivity and the MMR vaccine. *JAMA* 1991;245:571.
- ¹⁰⁶ Kwittken PL, Rosen S, Sweinberg SK. MMR vaccine and neomycin allergy. *Am J Dis Child* 1993;147:128-9.
- ¹⁰⁷ Madaan A, Maddox DE. Vaccine allergy: diagnosis and management. *Immunol Allergy Clin North Am* 2003;23:555-88.
- ¹⁰⁸ Offit PA, Jew RK. Addressing parents' concerns: do vaccines contain harmful preservatives, adjuvants, additives, or residuals? *Pediatrics* 2003;112:1394-7.
- ¹⁰⁹ García-Patos V, Pujol RM, Alomar A, et al. Persistent subcutaneous nodules in patients hyposensitized with aluminum-containing allergen extracts. *Arch Dermatol* 1995;13:1421-4.
- ¹¹⁰ Lehman HK, Faden HS, Fang YV, et al. A case of recurrent sterile abscesses following vaccination: delayed hypersensitivity to aluminum. *J Pediatr* 2008;152:133-5.
- ¹¹¹ Russel M, Pool V, Kelso JM, et al. Vaccination of persons allergic to latex: a review of safety data in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine* 2004;23:664-7.