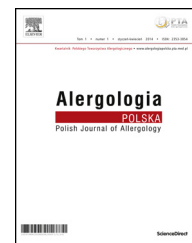


Dostępne online www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/alergo

Praca poglądowa/Review

Bezpieczeństwo szczepień profilaktycznych u chorych na choroby alergiczne



Safety prophylactic vaccination in patients with allergic diseases

Olga Branicka, Joanna Glück*

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 21.06.2016

Zaakceptowano: 17.08.2016

Dostępne online: 25.08.2016

Słowa kluczowe:

- szczepienia profilaktyczne
- alergia na białko jaja kurzego
- anafilaksja

Keywords:

- Preventive vaccinations
- Egg allergy
- Anaphylaxis

A B S T R A C T

Preventive vaccinations are a great achievement of the medicine. However, as all therapeutic methods, they are not devoid of adverse effects, including hypersensitivity reactions. The administration of vaccines to patients with allergic diseases, especially who are allergic to eggs is a serious concern. In this paper data on hypersensitivity to preventive vaccinations have been presented together with current recommendations for patients with allergic hypersensitivity.

© 2016 Polish Society of Allergology. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Szczepienia profilaktyczne są jednym z największych dobrodziejstw i osiągnięć zdrowotnych ludzkości. Szczepionka to biologiczny preparat odpornościowy, który zawiera określony antygen bądź antygeny. Po wprowadzeniu do organizmu następuje uodpornienie na zakażenie konkretnym

(jednym lub kilkoma) drobnoustrojami chorobotwórczymi. Szczepionki dzielimy pod względem antygenowym na żywe, zabite bądź rekombinowane. Jak wszystkie działania terapeutyczne, również szczepienia mogą powodować działania niepożądane, w tym reakcje nadwrażliwości. Po podaniu

Wykaz skrótów: AAAAI – American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; ACAAI – American College of Allergy, Asthma and Immunology; ACIP – Advisory Committee on Immunization Practices; ccIV3 – Cell-Culture Inactivated Influenza Vaccine, Trivalent; GKS – glikokortykosteroidy; HiB – Haemophilus influenza B; IIV – Inactivated Influenza Vaccine; JCAAI – Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology; JCVI – Joint Committee on Vaccination and Immunisation; MMR – Measles, Mumps and Rubella; LAIV – Live Attenuated Influenza Vaccine; RIV3 – Recombinant Influenza Vaccine, Trivalent; WZW B – wirusowe zapalenie wątroby B; VSD – Vaccine Safety Datalink.

* Adres do korespondencji: Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Ceglana 35, 40-952 Katowice, Polska.

Adres email: joagluck@mp.pl (J. Glück).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.alergo.2016.08.003>

2353-3854/© 2016 Polish Society of Allergology. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

szczepionki mogą rozwijać się natychmiastowe reakcje alergiczne (najczęściej do 4 godzin), których mediatorem są zwykle przeciwciała IgE swoiste dla danego antygeny.

Nasilenie objawów jest zróżnicowane: od łagodnych zmian skórnych, takich jak pokrzywka, rumień, obrzęk, poprzez reakcje z innych układów, aż do wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego. Reakcje opóźnione, pojawiające się po kilku godzinach do nawet 2-3 tygodni po szczepieniu, oparte są na różnych mechanizmach, m.in. na aktywacji dopełniacza i mogą objawiać się pod postacią pokrzywki, uogólnionego rumienia, stanów zapalnych stawów bądź choroby posurowiczej. Występują także reakcje opóźnione bez udziału procesów immunologicznych pod postacią guzków podskórnych w miejscu iniekcji szczepionki, które mogą być wywołane przez stabilizatory szczepionki, takie jak glin czy tiomersal [1].

Najgroźniejsze objawy nadwrażliwości w postaci reakcji anafilaktycznych występują rzadko. Przeprowadzona w 2003 roku analiza bazy VSD, obejmującej populację 6 milionów osób dorosłych i dzieci, wykazała, że na 7 644 049 podanych dawek szczepionek wystąpiło 5 przypadków anafilaksji. Żaden z epizodów nie zakończył się śmiercią. Reakcje anafilaktyczne wystąpiły głównie po skojarzonym podaniu szczepionek z grup MMR, DT, Td, przeciw WZW B, HiB i polio. Zarejestrowano jeden przypadek po szczepionce MMR. Zapadalność wyniosła 0,65 (95% CI: 0,21-1,53) na 1 mln podanych dawek [2]. Dane z 2015 roku objęły populację 9,3 mln osób, w tym 2,1 mln dzieci i 7,2 mln dorosłych, zaszczepionych w latach 2009-2011. Zarejestrowano 33 przypadki reakcji anafilaktycznych po podaniu 25 173 965 dawek szczepionek. Zapadalność wyniosła 1,31 (95% CI: 0,90-1,84), z medianą wieku 17 lat (zakres od 4 do 65 lat) i z nieznaczną przewagą kobiet ($K > M - 20:13$), bez zarejestrowanych zgonów i z jednym przypadkiem hospitalizacji [3].

Reakcje nadwrażliwości na szczepionki mogą być następstwem nadwrażliwości na antygen drobnoustrojów i/lub na inne składniki zawarte w preparatach szczepionek, takie jak resztkowa ilość białka zwierzęcego i drożdży, substancje o działaniu przeciwdrobnoustrojowym, środki konserwujące i stabilizujące i inne składniki szczepionki [4].

Główne substancje uczulające zawarte w szczepionkach

Białko jaja kurzego (głównie pod postacią owoalbuminy)

Zawartość owoalbuminy w szczepionce zależy od metody jej wytwarzania. Według amerykańskiego Komitetu Doradczego ds. Szczepień Ochronnych (ACIP), tolerowana zawartość owoalbuminy u pacjentów z alergią na białko jaja kurzego wynosi $<1,4 \mu\text{g/ml}$ ($0,7 \mu\text{g}$ w dawce szczepionki o objętości $0,5 \text{ ml}$), a według zaleceń Ministerstwa Ochrony Zdrowia Wielkiej Brytanii z 2015 roku bezpieczna ilość powinna wynosić $<0,12 \mu\text{g/ml}$ [5], jednak uważa się, że nie ma jednoznacznie ustalonej wartości progowej, poniżej której reakcja nadwrażliwości na pewno nie wystąpi [4]. Szczepionki przeciw grypie i żółtej febrze są produkowane z wykorzystaniem zarodków kurzych i dlatego mogą zawierać owoalbuminę. W ostatnich latach wprowadzono do

produkcji dwie szczepionki przeciw grypie wolne od białka jaja kurzego (*egg-free*): inaktywowaną szczepionkę przeciw grypie hodowaną na komórkach (ccIV3, Novartis, Cambridge, Massachusetts) o nazwie Flucelvax oraz rekombinowaną trójwartentną szczepionkę (RIV3) o nazwie Flublok. Szczepionki te nie są jeszcze dostępne w Polsce, a w USA dopuszczone są jedynie u osób dorosłych [4]. Szczepionki przeciw odrze i śwince oraz kleszczowemu zapaleniu mózgu są wytwarzane z użyciem tkankowej hodowli fibroblastów zarodków kurzych, a szczepionka przeciw różyczce i ospie wietrznej produkowana jest z wykorzystaniem hodowli ludzkich komórek diploidalnych, dlatego preparaty te nie zawierają istotnych ilości białka jaja kurzego [5]. Obecnie każdy producent ma obowiązek podać zawartość owoalbuminy w danej szczepionce [3]. Szczepionki przeciw grypie dostępne w Polsce zawierają następujące ilości owoalbuminy: Fluarix $<0,05 \mu\text{g}/0,5 \text{ ml}$, Idflu $<0,05 \mu\text{g}/0,1 \text{ ml}$, Vaxigrip $<0,05 \mu\text{g}/0,5 \text{ ml}$, Influvac $<0,1 \mu\text{g}/0,5 \text{ ml}$ [1].

Wytyczne towarzystw naukowych różnią się dość istotnie w zakresie zaleceń dotyczących szczepień przeciw grypie osób z alergią na białko jaja kurzego.

Aktualne wytyczne ACIP przeznaczone na sezon 2015/2016 są następujące:

1. Osoby w wieku powyżej 18 lat uczulone na białko jaja kurzego z jedynym objawem w postaci pokrzywki powinny otrzymać szczepionkę przeciw grypie wytwarzaną na jajach kurzych lub wolną od nich z zachowaniem następujących środków ostrożności: szczepionka powinna być podawana przez osobę doświadczoną w rozpoznawaniu objawów alergii, a osoby szczepione powinny być obserwowane przez 30 min po podaniu szczepionki.
2. Osoby po przebytej reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej na białko jaja kurzego, które ukończyły 18 lat i nie mają innych przeciwwskazań, powinny otrzymać szczepionkę przeciw grypie RIV3 (*egg-free*). Jeżeli jest niedostępna lub niedopuszczona dla danego wieku, szczepienie preparatem inaktywowanym IIV powinno być przeprowadzone przez lekarza z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu ciężkich reakcji alergicznych.
3. Osoby podejrzane o alergię na białko jaja kurzego ze względu na dodatni wynik testów przed szczepieniem powinny być skonsultowane przez lekarza alergologa. Osoby w wieku powyżej 18 lat mogą być zaszczepione preparatem RIV3 bez uprzedniej konsultacji.
4. Ciężka reakcja alergiczna po podaniu szczepionki na grype jest bezwzględnym przeciwwskazaniem do ponownego szczepienia [4].

Natomiast zgodnie z wytycznymi AAAAI, ACAAI i JCAAI z 2012 roku, wszystkie osoby uczulone na jajo kurze niezależnie od stopnia ciężkości, w tym po przebytej anafilaksji, powinny być szczepione przeciw grypie corocznie z zastosowaniem szczepionki dopuszczalnej dla danego wieku w adekwatnej dawce. Nie są wymagane specjalne miejsca podawania tych szczepionek ani czas obserwacji po ich podaniu u osób uczulonych na alergeny jaja kurzego. Podobnie jak w przypadku innych szczepionek może wystąpić anafilaksja i dlatego szczepienie powinno być przeprowadzane w miejscu przystosowanym do leczenia anafilaksji przy wykwalifikowanym personelu [6].

Zalecenia te oparte są na wynikach uzyskanych z *Adverse Event Reporting System* (ACIP) (2012), w których nie obserwowano zwiększonej częstości alergii lub anafilaksji po szczepieniu przeciwko grypie [6, 7]. W badaniu przeprowadzonym przez Des Roches i wsp., obejmującym wyniki własne i dane z piśmiennictwa, 4172 chorym z rozpoznaną alergią na białko jaja kurzego podano łącznie 4729 dawek szczepionek, nie obserwując anafilaksji, w tym 513 osobom z ciężką alergią podano 597 dawek, również bez działań niepożądanych [8]. W innym badaniu wieloośrodkowym, randomizowanym, prospektywnym, do którego dołączono też dane z wcześniejszych obserwacji retrospektywnych, nie wykazano nadwrażliwości na szczepienie przeciw grypie u 143 chorych z ciężką alergią na białko jaja kurzego [9].

Zgodnie z zaleceniami Ministerstwa Ochrony Zdrowia Wielkiej Brytanii z 2015 roku szczepienie przeciwko grypie powinno wykonywać się inaktywowaną wolną od białka jaja kurzego (*egg-free*) szczepionką lub z bardzo małą zawartością owoalbuminy ($<0,12 \mu\text{g/ml}$, czyli $<0,06 \mu\text{g}$ na dawkę 0,5 ml). Według Brytyjskiego Wspólnego Komitetu ds. Szczepień i Szczepionek (JCVI) z 2015 r. żywa atenuowana szczepionka przeciw grypie (LAIV) z $1,2 \mu\text{g/ml}$ owoalbuminy także może być bezpiecznie stosowana u większości dzieci z alergią na białko jaja kurzego. Dzieci te także mogą być szczepione szczepionką LAIV bez specjalnego przystosowania miejsc podawania. Osoby z ciężką reakcją anafilaktyczną w wywiadzie powinny być szczepione inaktywowanymi szczepionkami w szpitalu przez wykwalifikowany personel. Dzieci poniżej 9. r.ż. wcześniej nieszczepione wymagają podania drugiej dawki szczepionki LAIV lub szczepionki inaktywowanej. Osoby w wieku powyżej 18 lat, niezależnie od stopnia ciężkości alergii, mogą mieć podawaną szczepionkę przeciw grypie w postaci inaktywowanej (*egg-free*) lub z małą zawartością owoalbuminy ($<0,06 \mu\text{g}/0,5 \text{ ml}$ dawka) bez specjalnego miejsca jej podania. Osoby z ciężką reakcją anafilaktyczną w wywiadzie powinny być zaszczepione w szpitalu pod nadzorem wykwalifikowanego personelu [5]. Osoby z poważną alergią na jaja kurze mogą bezpiecznie otrzymywać szczepionki przeciwko odrze i śwince (MMR), co jest zgodne z zaleceniami innych towarzystw, gdyż szczepionka ta jest wytwarzana z użyciem tkankowej hodowli fibroblastów zarodków kurzych.

Drożdże piekarskie

Są składnikami szczepionki przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby (ENERGIX B, TWINRIX) i przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (SILGARD). Bardzo rzadko wywołują reakcje alergiczne [1, 6].

Substancje o działaniu przeciwdrobnoustrojowym

Szczepionki mogą zawierać antybiotyki, takie jak: neomycyna, gentamycyna, amfoterycyna, streptomycyna, polimiksyna. Osoby, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna na neomycynę, nie powinny otrzymywać zawierających ją szczepionek. U osób z podejrzeniem nadwrażliwości typu natychmiastowego na neomycynę należy przeprowadzić diagnostykę alergologiczną. W większości przypadków nadwrażliwość na neomycynę przyjmuje postać kontaktowego

zapalenia skóry i nie stanowi przeciwwskazania do kolejnych dawek szczepionki [1, 7].

Środki konserwujące i stabilizujące

Tiomersal

Jest to organiczny związek rtęci o działaniu przeciwbakteryjnym i przeciwgrzybiczym zwiększający bezpieczeństwo mikrobiologiczne preparatów [7]. Jest składnikiem adsorbowanej szczepionki przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi oraz jej pochodnych – D, T, DT, Td [1, 7]. Alergia na tiomersal ma najczęściej charakter reakcji miejscowej typu opóźnionego. U osoby z podejrzeniem nadwrażliwości typu natychmiastowego należy przeprowadzić diagnostykę alergologiczną. Dotychczas opisano jeden przypadek nadwrażliwości natychmiastowej [8]. Nadwrażliwość na tiomersal typu miejscowego, opóźnionego lub dodani wynik testów płatkowych nie stanowią przeciwwskazania do podania zawierającej go szczepionki [1, 7, 10].

Żelatyna

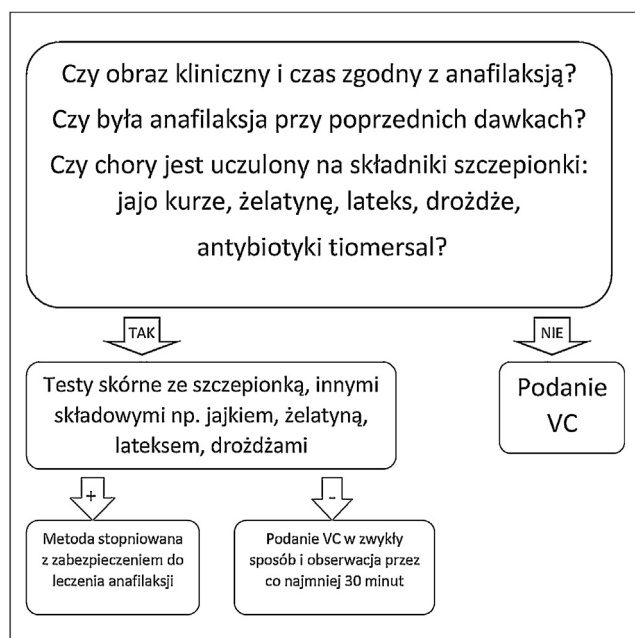
Żelatyna pochodzenia wołowego lub wieprzowego jest stabilizatorem szczepionek i jest składnikiem szczepionki przeciw ospie oraz odrze, śwince i różyczce (MMR). Wykazano dużą reaktywność krzyżową między oboma rodzajami żelatyny. U osób uczulonych na mięso wołowe bądź wieprzowe lub na żelatynę zalecane jest wykonanie testów alergicznych przed podaniem szczepionki [1, 2].

Lateks

Lateks to sok z kuczukowca zawierający naturalne zanieczyszczenia, takie jak roślinne białka lub peptydy. Po przetworzeniu wyrabia się z niego kuczuk naturalny wykorzystywany do produkcji tłoczków w strzykawkach i korków zamykających fiołki. W ulotce dołączonej do opakowania przez producenta najczęściej podana jest zawartość lateksu lub kuczuku naturalnego w opakowaniu. W razie przebytej ciężkiej (anafilaktycznej) reakcji alergicznej na lateks nie powinno się stosować szczepionek pakowanych w fiołki ani strzykawki zawierające kuczuk naturalny. W przypadku reakcji miejscowej po kontakcie z lateksowymi rękawiczkami można stosować szczepionki pakowane z udziałem kuczuku naturalnego [1, 2, 7, 11].

Diagnostyka nadwrażliwości na szczepionkę po przebytej reakcji anafilaktycznej

Obecnie nie jest zalecane rutynowe wykonywanie skórnych testów alergicznych ze szczepionką u osób z alergią lub podejrzeniem alergii na białko jaja kurzego. Również po wystąpieniu reakcji uczuleniowej po dawce szczepionki nie jest konieczna dalsza diagnostyka. W takiej sytuacji powinno się wykorzystywać szczepionki niezawierające owoalbuminy lub śladowe jej ilości [4]. Jeżeli po szczepieniu dowolną szczepionką rozwinęła się reakcja anafilaktyczna, należy zidentyfikować czynnik sprawczy oraz potwierdzić mechanizm zależny od IgE. Schemat postępowania (Ryc. 1) zależy od tego, czy obraz kliniczny przemawia za anafilaksją. Jeżeli tak, należy wykonać testy skórne ze szczepionką



Ryc. 1 – Schemat postępowania w przypadku reakcji anafilaktycznej

Fig. 1 – The steps in the event of an anaphylactic reaction

i z jej składowymi. Diagnostykę rozpoczyna się od testów punktowych z preparatem nierozcieńczonym lub przy wywiadzie reakcji zagrażającej życiu od rozcieńczenia 1:10. Kolejny etap stanowią testy śródskórne wykonywane z 0,2 ml szczepionki rozcieńczonej do maksymalnie 1:100. Odczyt obu testów następuje po 15 minutach, a za wynik dodatni uznaje się bąbel o średnicy większej o 3 mm od kontroli ujemnej. Przy ujemnych wynikach testów ryzyko rozwinięcia się reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki jest bardzo małe. Szczepienie powinno się wykonać według ogólnych zaleceń z obserwacją pacjenta przez 30 minut po podaniu preparatu uodparniającego. Przy dodatnich testach skórnych i konieczności wykonania szczepienia zaleca się metodę stopniową. Dla szczepionek o objętości 0,5 ml podaje się 0,05 ml w rozcieńczeniu 1:10 i kolejno 0,05 ml, 0,1 ml, 0,15 ml, 0,2 ml w odstępach 15 minutowych przy obecności wykwalifikowanego personelu medycznego [1, 6]. Po przebyciu reakcji anafilaktycznej po szczepieniu przed podaniem kolejnej dawki zaleca się oznaczenie miana przeciwciał poszczepiennych np. przeciw: WZW typu A, WZW typu B, tężcowi, błonicy, HiB, różyczce, aby stwierdzić, czy dalsze prewencyjne indukowanie odporności jest konieczne.

Wybrane sytuacje kliniczne związane ze szczepieniami

Leczenie glikokortykosteroidami (GKS)

Stosowanie GKS w dawkach lub postaciach, które nie wywołują immunosupresji, nie stanowi przeciwwskazania

do podania „żywych” szczepionek wirusowych. Zalicza się do nich:

- Krótkotrwałą terapię (do 2 tygodni) małymi i średnimi dawkami GKS, czyli w przeliczeniu <20 mg prednizonu na dobę.
- Stosowanie długotrwałej terapii preparatami krótko działającymi podawanymi co drugi dzień.
- Stosowanie fizjologicznych dawek podtrzymujących np. w terapii substytucyjnej.
- Podawanie GKS miejscowo na skórę lub do spojówkowo, wziewnie lub we wstrzyknięciach dostawowych, do kaletek maziowych lub ścięgien.

Jeżeli GKS są podawane ogólnoustrojowo w dawce powyżej 2 mg/kg m.c./24 godz. lub powyżej 20 mg/24 godz. przez ponad 2 tygodnie, „żywą” szczepionkę wirusową można podać najwcześniej miesiąc po zakończeniu kuracji GKS. Podanie szczepionki w warunkach immunosupresji może wiązać się z wystąpieniem działań niepożądanych poszczepiennych oraz zmniejszeniem skuteczności szczepienia.

Szczepienia a zaostrzenie choroby alergicznej

Nie należy szczepić dzieci w okresie zaostrzenia choroby alergicznej. Jest to ogólne zalecenie dotyczące szczepienia osób chorych przewlekle.

Szczepienia a immunoterapia alergenowa

Zgodnie z zaleceniem ACIP, immunoterapia alergenowa nie jest przeciwwskazaniem do szczepień ochronnych [4]. Zalecenia dotyczące odstępów między szczepieniami ochronnymi a immunoterapią alergenową podawane w charakterystyce produktów leczniczych (ChPL) poszczególnych szczepionek różnią się w zależności od producenta. W celu umożliwienia odróżnienia reakcji niepożądanej po szczepieniu ochronnym od reakcji po immunoterapii alergenowej szczepienia te powinny być podane w innym czasie. Na podstawie doświadczeń związanych ze szczepieniami profilaktycznymi szczepionkami żywymi i zabitymi zaleca się dwutygodniowy odstęp między szczepieniem alergenowym a podaniem żywej szczepionki [12]. Ze względów prawnych przy stosowaniu poszczególnych preparatów odczulających powinno się przestrzegać zaleceń wymienianych w ChPL stosowanego preparatu odczulającego.

Podsumowując, szczepienia profilaktyczne stanowią niezwykle cenną metodę profilaktyki przeciwko chorobom wywoływanym przez drobnoustroje i dlatego nie należy zbyt pochopnie dyskwalifikować chorych do podania tych preparatów. Należy zwrócić szczególną uwagę na niepotrzebne odraczanie szczepień u osób z chorobami alergicznymi. Badania naukowe wykazują, że dostępne na rynku są jedynie szczepionki o potwierdzonej jakości, bezpieczeństwie i skuteczności.

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Błażowski R. Niepożądane reakcje poszczepienne. W: Pawliczak R, red. *Alergologia kompendium*. Poznań: Termedia; 2013. p. 251–264.
- [2] Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, Braun MM, DeStefano F, Black SB, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *Pediatrics* 2003;112:815–820.
- [3] McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, Sukumaran L, Jacobsen SJ, Klein NP, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:868–878.
- [4] Centers of Disease Control and Prevention (CDC). *Prevention and Control of Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2015-16 Influenza Season*. *MMWR* 2015;64:818–825.
- [5] Public Health England: Immunization against infectious disease. Influenza: the Green Book, chapter 19. www.gov.uk/government/publications/influenza-the-green-book-chapter-19.
- [6] Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT. Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:25–40.
- [7] Matthew J, Greenhawt MD, Li JT. Administering influenza vaccine to egg allergic recipients: a focused practice parameter update. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:11–16.
- [8] Des Roches A, Paradis L, Gagnon R, Lemire C, Begin P, Carr S, et al. Egg-allergic patients can be safely vaccinated against influenza. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1213–1216.
- [9] Greenhawt MJ, Spergiel JM, Rank MA, Green TD, Mansoor D, Sharma H, et al. Safe administration of the seasonal trivalent influenza vaccine to children with severe egg allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:426–430.
- [10] Lee-Wong M, Resnick D, Chong K. A generalized reaction to thimerosal from an influenza vaccine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:90–94.
- [11] Kroger AT, Atkinson WL, Marcuse EK, Pickering LK. General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2006;55(RR-15):1–48.
- [12] Kowalski M, Rogala B. *Immunoterapia alergenowa*. 2nd ed. Mediton; 2012. (rozdział 11. Kruszewski J. Bezpieczeństwo i ryzyko immunoterapii alergenowej) str. 121-134.