

Immunoterapia u dorosłych i pacjentów w wieku dojrzałym – aspekty kliniczne

Immunotherapy in adults and seniors – clinical aspects

Marita Nittner-Marszalska

Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Geriatrii Akademii Medycznej we Wrocławiu,
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Bernard Panaszek

Post Dermatol Alergol 2009; XXVI, 5: 334–338

Streszczenie

Immunoterapia swoistym alergenem (*specific immunotherapy* – SIT) jest powszechnie akceptowaną, wysoce skuteczną metodą leczenia alergii inhalacyjnych i alergii na jad owadów błonkoskrzydłych (*venom immunotherapy* – VIT). Obecnie zaleca się ją osobom poniżej 60. roku życia, kryterium to nie stosuje się do VIT, która jest wdrażana ze wskazań życiowych. Częstość powikłań odczynami anafilaktycznymi okazuje się zbliżona w grupie osób młodych i pacjentów w wieku powyżej 50. roku życia, jednak przebieg powikłań bywa cięższy w starszej grupie wiekowej. Ryzyko poważniejszego przebiegu anafilaksji wiktającej SIT u osób powyżej 50. roku życia wynika m.in. z występowania jawnej lub bezobjawowej klinicznie choroby niedokrwiennej serca. Dodatkowo zażywanie leków z grupy β -adrenolityków i inhibitorów konwertazy angiotensyny może się przyczyniać do cięższego przebiegu odczynów anafilaktycznych wiktających SIT. Odstawienie leków z wymienionych grup przed rozpoczęciem SIT wymaga rozważenia korzyści płynących z wdrożenia immunoterapii iniekcyjnej (*subcutaneous immunotherapy* – SCIT) i ryzyka zaprzestania leczenia kardiologicznego. Wobec większego bezpieczeństwa immunoterapii podjęzykowej (*sublingual immunotherapy* – SLIT) metoda ta jest preferowana u osób w wieku dojrzałym kwalifikowanych do SIT.

Słowa kluczowe: immunoterapia dorosłych, β -adrenolityki, inhibitory ACE, anafilaksja, choroba niedokrwienności serca.

Abstract

Specific allergen immunotherapy (SIT) is a broadly used and highly effective therapeutic method of treating respiratory allergies and insect venom allergy (venom immunotherapy – VIT). Specific allergen immunotherapy is generally recommended for adults > 60, but the age criterion does not apply to VIT since venom allergy is a life-threatening condition. The frequency of the occurrence of anaphylactic events during SIT is comparable in both groups of younger and older patients, but if the events do occur, they tend to be more severe in the latter group. The higher risk of a severe anaphylactic reaction occurring in older patients > 50 results, among other things, from an apparent or clinically asymptomatic ischaemic heart disease. Another factor that may exacerbate the anaphylaxis in SIT in individuals > 50 is taking medication of β - and ACE blockers. Discontinuation of these drugs prior to SIT requires a calculation of the benefits of conducting SIT counterweighted by the risk of discontinuing cardiological treatment. SLIT, as a safer method, is preferred for SIT in older patients.

Key words: specific immunotherapy, ACE-blockers, anaphylaxis, β -blockers, coronary heart disease.

Wprowadzenie

Immunoterapia swoistym alergenem (*specific immunotherapy* – SIT) jest powszechnie akceptowaną, wysoce skuteczną metodą leczenia alergii inhalacyjnych i alergii na jad owadów błonkoskrzydłych (*venom immunotherapy* – VIT). Mimo pewnych uniwersalnych zasad i prawd dotyczących tej metody leczenia, doświadczony alergolog

zlecający i prowadzący immunoterapię musi mieć świadomość, że nie ma do czynienia z abstrakcyjnym pacjentem, lecz pacjentem dzieckiem, pacjentem dorosłym lub osobą w wieku dojrzałym. Medycyna dawno już uznała, że dziecko to nie mały dorosły, a parafrazując Goethego w „Fauście”, wiek dojrzały nie jest prostą mutacją młodości. Wobec powyższego, oczywista jest konieczność sze-

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Marita Nittner-Marszalska, Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Geriatrii Akademii Medycznej we Wrocławiu, ul. Traugutta 57/59, 50-417 Wrocław, tel. +48 71 328 25 32, faks +48 71 733 11 09, e-mail: sekretariat@aszkwroc.pl

rokiego spojrzenia na zagadnienia terapii alergenowej obejmującego coraz bardziej wyodrębniającą się problematykę odczulania dzieci i dorosłych w różnych przedziałach wiekowych.

Kryterium wieku a wskazania do immunoterapii

Pierwszym aspektem omawianego problemu jest wiek jako wskazanie do rozpoczęcia SIT. Dolna granica wieku stanowiąca kryterium kwalifikacji dzieci do immunoterapii iniekcyjnej jest jednoznacznie określona w konsensusach *European Academy of Allergology and Clinical Immunology* (EAACI) i *American Academy of Allergy and Immunology* (AAAAI), które zalecają wdrożenie szczepień u pacjentów powyżej 5. roku życia [1, 2]. Powodem, dla którego nie poddaje się szczepieniom dzieci młodszych, jest małe znaczenie alergenów inhalacyjnych oraz alergenów jadów owadów jako przyczyny alergii u dzieci poniżej 5. roku życia, trudności w zdiagnozowaniu i postępowaniu interwencyjnym w anafilaktycznych powikłaniach immunoterapii iniekcyjnej (*subcutaneous immunotherapy* – SCIT) w tej grupie wiekowej oraz częste wówczas infekcje, które istotnie zakłócałyby przebieg szczepień.

Zalecenia towarzystw alergologicznych nie określają górnej granicy wieku pacjentów dorosłych rekomendowanych do SIT. Podejmując dyskusję nad „wiekiem granicznym” do podjęcia SIT, niezbędne jest wyróżnienie dwóch grup pacjentów kwalifikowanych do immunoterapii alergenowej – chorych prezentujących objawy alergii inhalacyjnej i chorych z objawami alergii na jad owadów błonkoskrzydłych. Chorzy z objawami alergicznego nieżytu nosa i astmy kwalifikowani do niedawna do badań obserwacyjnych i naukowych nad SCIT mieli mniej niż 40 lat, ale już odczulani ostatnio mniej niż 60 lat [3]. Takie postępowanie jest zgodne z rekomendacjami ekspertów. Cytując opinię H.J. Mallinga przedstawioną w rozdziale o SIT w ostatnim wydaniu *Allergy and Allergic Disease*, do SIT mogą być kwalifikowane „osoby nie starsze niż 60-letnie” [4]. Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że jeszcze bardziej liberalna jest kwalifikacja do immunoterapii podjęzykowej (*sublingual immunotherapy* – SLIT). W badaniu Marogna i wsp. grupa leczona za pomocą szczepionek podjęzykowych obejmowała pacjentów w wieku 55–65 lat, a skuteczność SLIT w tej grupie wiekowej nie różniła się od skuteczności SLIT w młodszej grupie wiekowej [5]. Wiek pacjentów w badaniu ECRIT, oceniającym skuteczność okołosezonowej SLIT pyłkami traw, wynosił 7,9–64,7 roku [6]. Wdrażanie SCIT lub SLIT w wieku powyżej 50 lat jest wynikiem potrzeb coraz bardziej licznej, aktywnej zawodowo i oczekującej skutecznych rozwiązań leczniczych grupy chorych w wieku średnim.

Kryterium wieku nie ma żadnego znaczenia u chorych, którzy są odczulani z powodu anafilaksji na jad owadów błonkoskrzydłych (*hymenoptera venom allergy* – HVA). Immunoterapię swoistą jadom owadów podejmuje się ze wskazań życiowych i traktuje się jako niezbędne postępowanie

protekcyjne w sytuacji potencjalnego zagrożenia powtórna anafilaksją po użądleniu przez owady. W świetle danych opisujących grupę osób poddanych VIT ich wiek mieści się w przedziale 5–77 lat [7–10], podobnie jak w materiale Kliniki Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Gerontologii AM we Wrocławiu, gdzie najstarszy pacjent miał 76 lat.

Podsumowując kwestię wieku pacjentów kwalifikowanych do SIT, można stwierdzić, że obecnie do immunoterapii są kwalifikowani również pacjenci w wieku średnim i „dojrzałym”, co zgodne jest z rekomendacjami ekspertów. Żadna granica wieku nie jest wymieniana jako względne lub bezwzględne przeciwwskazanie do SIT. Immunoterapia okazuje się skuteczną metodą leczenia także u ludzi „dojrzałych”. Pytanie tylko, czy jest równie bezpieczna w tej grupie wiekowej, jak u dzieci lub młodych dorosłych.

Wiek jako czynnik ryzyka wystąpienia poważnych powikłań anafilaktycznych podczas immunoterapii

Występowanie odczynów anafilaktycznych podczas SIT jest najgroźniejszym, chociaż rzadkim, powikłaniem immunoterapii. Jaka jest skala tego problemu? Odczulanie alergenami inhalacyjnymi metodą iniekcyjną w grupie z udziałem 4600 pacjentów w Europie w latach 1981–1990 prowadziło do powikłań systemowych u 5,2% z nich (0,06% iniekcji), a w drugiej fazie badania przeprowadzonej w latach 1991–2000 powikłania notowano u 1,8% pacjentów (0,01% iniekcji) [11]. W 3-letniej obserwacji Lockeya podczas odczulania jadom owadów u 1410 osób w USA stwierdzono u 171 pacjentów (12,1%) 327 reakcji alergicznych, w tym 28 reakcji anafilaktycznych o poważnym przebiegu [12]. Dane europejskie dotyczące przypadków anafilaksji podczas VIT są podobne. W badaniu Mosbecha w grupie liczącej 840 pacjentów poddanych VIT anafilaksja po podaniu iniekcji jadu występowała u 20% z nich. Łącznie zanotowano 280 reakcji, wśród których 92 wymagały leczenia farmakologicznego, w tym 6 terapii adrenaliną [7]. W kontekście powyższych statystyk najkorzystniejsze są wyniki dotyczące SLIT. Cox i wsp. analizowali wyniki 66 badań nad przebiegiem tej immunoterapii u 4378 pacjentów; w żadnym z nich nie raportowano o poważnych zdarzeniach anafilaktycznych w przebiegu leczenia [13]. Z cytowanych opracowań i danych AAAI wynika również, że zgony z powodu anafilaksji wiktającej SCIT, które w ocenie AAAI mogą wystąpić z częstością 1/2–2,5 mln iniekcji szczepionki alergenowej, są niezwykle rzadkie [14]. Zgony nie występowały dotychczas podczas SLIT; istnieją tylko trzy doniesienia o poważnych objawach anafilaksji podczas SLIT szczepionką w postaci kropli, wśród których jedna reakcja była spowodowana znacznym przedawkowaniem szczepionki [15–17]. Dwukrotnie objawy anafilaksji obserwowano po zażyciu tabletek z wyciągiem alergenu (H. de Groot, informacja ustna).

Dotychczas nie ma danych, aby sądzić, że wiek wpływa na częstość występowania alergicznych objawów

ubocznych podczas immunoterapii. Częstość anafilaksji wiktającej immunoterapię jadem owadów, najbardziej ryzykowny rodzaj szczepień, była porównywalna w grupie pacjentów powyżej i poniżej 50. roku życia [7].

Wprawdzie częstość występowania odczynów anafilaktycznych podczas VIT jest zbliżona w różnych grupach wiekowych, ale jeśli już taka reakcja wystąpi, należy liczyć się z jej cięższym przebiegiem u osób powyżej 50. roku życia. Na poparcie tej tezy można przytoczyć ustalenia badaczy ze Szwajcarii, którzy – analizując 29 przypadków zgonów z powodu anafilaksji poużądleniowej – stwierdzili, że średni wiek ofiar wynosił 60–70 lat, podczas gdy średni wiek pacjentów leczonych z powodu poważnych odczynów alergicznych na jad wynosił 35 lat [18]. Ekstrapolując wyniki epidemiologiczne z Australii, Liew i wsp. opisali częstość zgonów z powodu anafilaksji wywołanej użądleniem przez owada, które występowały najczęściej u osób między 30. a 84. rokiem życia. Można sądzić, że podobna tendencja będzie występowała w anafilaksji podczas SIT [19]. Najbardziej prawdopodobną przyczyną poważniejszego przebiegu anafilaksji i ewentualnych powikłań SIT w grupie pacjentów starszych jest występowanie u nich objawowych lub bezobjawowych klinicznie schorzeń, przede wszystkim chorób układu krążenia. Potwierdzają to wyniki badań autopsyjnych 25 ofiar anafilaksji (wywołanej różnymi przyczynami). U 22 z 25 pacjentów stwierdzono istotne schorzenia układowe, a u 16 z 25 schorzenia układu krążenia – chorobę niedokrwienną serca i niedokrwiennie uszkodzenia serca [20].

Chory ze schorzeniami układu krążenia a anafilaksja podczas immunoterapii swoistym alergenem

U osób ze schorzeniami serca i naczyń wieńcowych anafilaksja może mieć cięższy przebieg teoretycznie co najmniej z dwóch przyczyn. Po pierwsze, podczas ciężkiej reakcji anafilaktycznej za sprawą mediatorów mastocytów dochodzi do wazodylatacji i zwiększonej przepuszczalności naczyń, czego konsekwencją jest hipowolemia. Mechanizm kompensacyjny obejmujący przyspieszenie akcji serca oraz wzrost jego kurczliwości może być zawodny wobec wcześniejszego ograniczenia rezerwy czynności serca. Po drugie, mediatory mastocytów wywierają także silne działanie kardiotoxyczne, a wobec zwiększonej gęstości mastocytów w tkankach serca w chorobie niedokrwiennej pula komórek będących źródłem potencjalnie „szkodliwych” czynników jest większa niż u osób bez choroby serca [21]. Zarówno choroba niedokrwienna serca, jak i inne uszkodzenia mięśnia sercowego są więc czynnikami niekorzystnymi prognostycznie w sytuacji rozwijającej się anafilaksji.

W piśmiennictwie można znaleźć pośrednie dowody kliniczne na prawdziwość twierdzenia, że jawna lub bezobjawowa klinicznie choroba niedokrwienna serca, której prawdopodobieństwo występowania niewątpliwie zwiększa się z wiekiem, wpływa na przebieg reakcji anafilaktycz-

nej. Müller obserwował objawy kardiologiczne (dławica piersiowa i/lub zaburzenia rytmu serca) u 32 wśród 1463 pacjentów, którzy przebyli uogólnioną reakcją alergiczną po użądleniu przez owada [22]. Średni wiek tej grupy chorych wynosił 51 lat i był większy niż wiek pozostałych chorych (34,2 roku). Wniosek o negatywnym wpływie choroby układu krążenia na przebieg anafilaksji wynika z cytowanej już pracy Sasvary i wsp., w której w badaniu autopsyjnym 12 ofiar anafilaksji aż u 11 stwierdzono objawy występującej wcześniej choroby serca – u 10 pojawiły się objawy choroby naczyń wieńcowych, a u 7 kardiomiopatia [18].

W świetle powyższych danych kwalifikacja do SIT chorych dorosłych, a szczególnie pacjentów powyżej 50. roku życia, u których istnieje podejrzenie schorzeń układu krążenia, powinna być szczególnie ostrożna i poprzedzona szczegółową konsultacją specjalistyczną.

Chory zażywający leki kardiologiczne – β -adrenolityki i inhibitory konwertazy angiotensyny

Właściwością tzw. β -adrenolityków kardioselektywnych jest blokowanie receptorów β_1 w sercu, a w większych stężeniach także receptorów β_2 w innych narządach. Beta-adrenolityki kardionieselektywne blokują receptory β_1 serca i β_2 zlokalizowane m.in. w oskrzelach i mięśniówce naczyń krwionośnych. Dyskusja nad stosowaniem β -adrenolityków przez chorych poddanych immunoterapii toczy się od lat 80. ubiegłego wieku, od kiedy 61-letni pacjent z alergicznym nieżytem nosa, będący w trakcie dobrze dotychczas tolerowanej immunoterapii otrzymał β -adrenolityk z powodu rozpoznanego właśnie nadciśnienia tętniczego i wkrótce potem zareagował wstrząsem anafilaktycznym na kolejną dawkę szczepionki [23]. Na podstawie tego i opisanych później kilku analogicznych przypadków uznano, że właściwości farmakologiczne β -adrenolityków mogły przyczynić się do ciężkiego przebiegu wstrząsu. Teoretycznym wyjaśnieniem takiego działania tych leków jest ich wpływ na neurohumoralny mechanizm i ścieżkę cyklooksygenazy z następczym zwiększeniem syntezy i uwalniania mediatorów z komórek efektorowych reakcji alergicznej. Dodatkowo leki te osłabiają efekty terapeutyczne adrenaliny.

W analogiczny sposób mogą działać leki hamujące enzym konwertujący angiotensynę (inhibitory ACE). Enzym ten jest identyczny z kininazą II, tj. enzymem inaktywującym bradykininę, której wazodylatacyjne właściwości mogą wpłynąć niekorzystnie na przebieg anafilaksji. Podobny wpływ mogą mieć leki blokujące receptor dla angiotensyny, które w sposób wybiórczy blokują receptor typu 1 (AT_1) dla angiotensyny II pośredniczący w działaniu naczyniowo-skurczowym angiotensyny II.

Immunoterapia może być powikłana anafilaksją, a β -adrenolityki, inhibitory konwertazy angiotensyny i inhibitory AT_1 mogą teoretycznie negatywnie wpływać na jej przebieg i leczenie, dlatego leki te nie są rekomendowane w terapii chorych poddanych SIT. Nakłada to na aler-

gologa obowiązek ustalenia, czy chory zażywa te preparaty, uwzględniając także wskazania pozakardiologiczne do ich zażywania (np. migrena, bóle głowy, tremor, jaskra), oceny, w jakim stopniu są one niezbędne w leczeniu, i ewentualnie podjęcia próby zamiany leku na preparat o podobnym działaniu po porozumieniu z lekarzem zleającym ten preparat.

Czy jednak konieczność stosowania omawianych grup leków definitywnie wyklucza chorego z immunoterapii? Wiadomo, że anafilaksja podczas SIT jest rzadkim zdarzeniem, podczas gdy choroby będące wskazaniem do zażywania β -adrenolityków i inhibitorów konwertazy angiotensyny są bardzo częste u osób w wieku średnim, a zastąpienie tych leków innymi preparatami może być niekorzystne dla pacjenta. Podczas gdy podstawa teoretyczna do wykluczenia pacjentów leczonych β -adrenolitykami i inhibitorami konwertazy angiotensyny jest zrozumiała, to dowody kliniczne na ich niekorzystne działanie podczas SIT są nieliczne. W jedynym prospektywnym badaniu oceniającym wpływ leczenia β -adrenolitykami na częstość powikłań podczas SIT Hepner i wsp. oceniali przez rok powikłania SIT w grupie 3 tys. pacjentów, wśród których 68 otrzymywało β -adrenolityk [24]. Częstość powikłań w grupie otrzymującej lek wynosiła 1,5% (1 z 68), wśród pozostałych – 4,5%, a przebieg wszystkich reakcji był łagodny. W 2005 r. Müller opublikował badanie dotyczące przebiegu VIT u chorych leczonych β -adrenolitykiem [25]. Wśród 1389 pacjentów (średnia wieku 34 lata) z alergią na jad owadów poddanych VIT u 142 (średnia wieku 54 lata) stwierdzano chorobę niedokrwienną serca, a 44 otrzymywało β -adrenolityk. Częstość powikłań nie różniła się w obu grupach. Co więcej, 36 pacjentów było uzędlonych przypadkowo przez owada, wszystkie reakcje pouzędleniowe były łagodne i nie różniły się w grupie leczonych i nieleczonych β -adrenolitykiem. Z przedstawionych badań wynika, że częstość i ciężkość powikłań w grupie leczonych i nieleczonych była porównywalna. Fakt zażywania przez chorego leków z grupy β -adrenolityków i inhibitorów konwertazy angiotensyny nie wyklucza automatycznie chorego z immunoterapii. Jeżeli zysk płynący ze szczepień przewyższa teoretyczne ryzyko związane z zażywaniem tych preparatów, chory może być poddany immunoterapii, np. w alergii na jad owadów. W przypadkach alergii inhalacyjnych podejmowanie immunoterapii iniekcyjnej bywa ryzykowne. W szczególnych przypadkach, po gruntownej analizie wskazań, można rozważyć wdrożenie odczulania metodą podjęzykową (SLIT), której bezpieczeństwo przewyższa znacznie bezpieczeństwo SCIT.

Piśmiennictwo

1. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Allergen immunotherapy: a practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120 (Suppl 3): S25-85.
2. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, et al.; EAACI Immunotherapy Task Force. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006; (61 Suppl 82): 61.
3. Blumberga G, Groes L, Haugaard L, Dahl R. Steroid-sparing effect of subcutaneous SQ-standardised specific immunotherapy in moderate and severe house dust mite allergic asthmatics. *Allergy* 2006; 61: 843-8.
4. Malling JH. Allergen injection immunotherapy: indications a practice. In: *Allergy and allergic diseases*. Barry Kay A, Kaplan A, Bousquet J, P.G. Holt Wiley-Blackwell 2008.
5. Marogna M, Bruno ME, Massolo A, Falagini P. Sublingual immunotherapy for respiratory disease in elderly patients: a retrospective study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2008; 40: 22-9.
6. Ott H, Sieber J, Brehler R, et al. Efficacy of grass pollen sublingual immunotherapy for three consecutive seasons and after cessation of treatment: the ECRIT study. *Allergy* 2009; 64: 179-86.
7. Mosbech H, Müller U. Side-effects of venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology*. *Allergy* 2000; 55: 1005-10.
8. Golden DB, Valentine MD, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Regimens of hymenoptera venom immunotherapy. *Ann Intern Med* 1980; 92: 620-4.
9. Birnbaum J, Ramadour M, Magnan A, Vervolet D. Hymenoptera ultra-rush venom immunotherapy (210 min): a safety study and risk factors. *Clin Exp Allergy* 2000; 33: 58-64.
10. Malling HJ, Weeke B. EAACI Immunotherapy position papers. *Allergy* 1993; (suppl. 14): 9-35.
11. Ragusa VF, Massolono A. Non-fatal systemic reactions to subcutaneous immunotherapy: a 20 year experience comparison of two 10-year periods. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2004; 36: 52-5.
12. Lockey RF, Turkeltaub PC, Olive ES, et al. The hymenoptera study. III: Safety of venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 775-80.
13. Cox LS, Larenas Linnemann D, Nolte H, et al. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1021-35.
14. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 660-77.
15. Dunskey EH, Goldstein MF, Dvorin DJ, Belecanech GA. Anaphylaxis to sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006; 61: 1235.
16. Eifan AO, Keles S, Bahceciiler NN, Barian IB. Anaphylaxis to multiple pollen allergen sublingual immunotherapy. *Allergy* 2007; 62: 567-8.
17. Błażowski L. Anaphylactic shock because of sublingual immunotherapy overdose during third year of maintenance dose. *Allergy* 2008; 63: 374.
18. Sasvary T, Muller U. Fatalities from insect stings in Switzerland 1977 to 1987. *Schweiz Med Wschr* 1994; 124: 1887-94.
19. Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 123: 434-42.
20. Greenberger PA. Fatal anaphylaxis: postmortem findings and associated comorbid disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 252-7.
21. Marone G, Betoraki A, Onorati AM, et al. The human heart as a shock organ in anaphylaxis. *Novartis Found Symp* 2004; 257: 133-49.
22. Müller U, Stettler R, Hottinger S. Cardiac symptoms during anaphylaxis to hymenoptera stings. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 230.
23. Jacobs RL, Rake GW Jr, Fournier DC, et al. Potentiated anaphylaxis in patient with drug-induced beta-adrenergic blockade. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 125-7.

24. Hepner MJ, Ownby DR, Anderson JA, et al. Risk of systemic reactions in patients taking beta-blocker drugs receiving allergen immunotherapy injections. *Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 407-11.
25. Muller UR, Haeberli G. Use of beta-blockers during immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 606-10.