

Kliniczne przeciwwskazania do immunoterapii alergenowej – bezwzględne i względne oraz stałe i czasowe

Clinical contraindications to allergen immunotherapy – relative and absolute, permanent or temporary

Radosław Gawlik

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

STRESZCZENIE

Niniejszy artykuł przedstawia przeciwwskazania do immunoterapii alergenowej, opierając się na najnowszych wytycznych EAACI. Wskazania kliniczne do stosowania tej terapii w alergii wziewnej oraz alergii na jad owadów są ustalone, natomiast przeciwwskazania nadal nie zostały dobrze udokumentowane. W pracy dokonano przeglądu aktualnego piśmiennictwa poświęconego klinicznym przeciwwskazaniom do immunoterapii alergenowej. Informacje dotyczące przeciwwskazań obejmują zaplanowane studia kliniczne oraz opisy przypadków. Ostateczna decyzja o zastosowaniu immunoterapii alergenowej powinna być podjęta przez alergologa na podstawie przedstawionych zaleceń, indywidualnej oceny stanu chorego oraz wskaźnika ryzyka i korzyści.

SŁOWA KLUCZOWE

immunoterapia alergenowa, przeciwwskazania.

ABSTRACT

The presented paper expresses opinion on establishing contradiction for allergen immunotherapy based on the latest EAACI guidelines. Clinical indications for allergen immunotherapy in respiratory and *Hymenoptera venom* allergy are well established; however, clinical contraindications to allergen immunotherapy are not always well documented. An extensive review of the literature was performed on the use of allergen immunotherapy in different clinical conditions. The evidence for the evaluation as contraindications varied from randomized controlled trial to case studies of limited value. The final decision on the use of allergen immunotherapy should be made by allergist based on individual evaluation of any medical condition and a risk/benefit assessment for each patient.

KEY WORDS

allergen immunotherapy, contraindications.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

prof. dr hab. n. med. Radosław Gawlik, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Ceglana 35, 40-514 Katowice, e-mail: radwags@poczta.onet.pl

WPROWADZENIE

Immunoterapia alergenowa (*allergen immunotherapy* – AIT) znajduje zastosowanie w przyczynowym leczeniu chorób alergicznych zależnych od immunoglobulin E (IgE) od ponad 100 lat [1–4]. Wskazania do tej terapii są jednoznaczne i akceptowane, ale przeciwwskazania kliniczne różnią się pomiędzy prezentowanymi zaleceniami. Klinicznym przeciwwskazaniem do AIT są takie sytuacje, jak choroba czy stosowanie niektórych leków, gdy podanie szczepionki alergenowej może zagrażać zdrowiu pacjenta. W piśmiennictwie nie ma jednomyślności co do traktowania określonej choroby lub stosowanego jednocześnie leku jako przeciwwskazania. Ponadto przeciwwskazania są różne w leczeniu alergii wziewnych i alergii na jad owadów. Niektóre przeciwwskazania mają charakter czasowy. Przy ocenie ogólnego stanu zdrowia pacjenta przeciwwskazania dzieli się na względne i bezwzględne. Dotychczas nie wyjaśniono, czy te same przeciwwskazania dotyczą różnych dróg podawania szczepionki, mimo że większość przeciwwskazań do odczulania jest taka sama dla immunoterapii przezskórnej (*subcutaneous immunotherapy* – SCIT) i immunoterapii podjęzykowej (*sublingual immunotherapy* – SLIT).

Na podstawie najnowszych wytycznych dotyczących klinicznych przeciwwskazań do AIT przygotowanych przez grupę ekspertów *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) wyróżniono sytuacje kliniczne, które stanowią przeciwwskazanie do odczulania [5]. Są to: astma, choroby autoimmunologiczne, nowotwory złośliwe, stosowanie β -adrenolityków, inhibitorów konwertazy angiotensyny (*angiotensin convertase enzyme inhibitors* – ACEI), inhibitorów monoaminooksydazy, choroby układu krążenia, ciąża, wiek poniżej 5 lat, zaburzenia psychiczne lub upośledzenie umysłowe, przewlekłe infekcje, niedobory odporności, stosowanie leków immunosupresyjnych, inne choroby przewlekłe (tab. 1).

W dalszej części artykułu zostaną przedstawione szczegółowo stany kliniczne, które wpływają na podjęcie decyzji o rozpoczęciu lub kontynuowaniu AIT.

ASTMA

Chorzy na astmę ciężką lub niekontrolowaną lekami są narażeni na większe ryzyko wystąpienia anafilaksji podczas odczulania alergenami wziewnymi. W badaniu z udziałem 1738 osób, które otrzymały 60 785 zastrzyków, stwierdzono częstsze wystąpienie reakcji systemowych u chorych na astmę niż u pacjentów niechorujących na astmę (4,1% vs 1,1%) [6]. Immunoterapia alergenowa może być stosowana tylko u chorych z dobrze kontrolowaną astmą. Ocenę kontroli astmy należy przeprowadzić przed rozpoczęciem AIT oraz przed każdym zastrzykiem

podczas stosowania SCIT. Wskazania do rozpoczęcia SCIT powinny być ustalane indywidualnie przez specjalistów, a terapia prowadzona w specjalistycznych ośrodkach.

Ciężka astma jest bezwzględnym przeciwwskazaniem do AIT. Słabo lub źle kontrolowana astma stanowi względne (ale prawdopodobnie przejściowe) przeciwwskazanie do AIT. Częściowo kontrolowana astma jest względnym przeciwwskazaniem do AIT, natomiast utrata kontroli astmy lub zaostrzenie stanowią czasowe przeciwwskazanie do AIT.

Należy zwrócić uwagę na bardziej restrykcyjne określenie częściowo kontrolowanej astmy u dzieci (ryc. 1).

CHOROBY AUTOIMMUNOLOGICZNE

Nie ma danych potwierdzających, że AIT wywołuje choroby lub zaburzenia autoimmunologiczne. Obserwacje z pojedynczych opisów przypadków wskazujące na związek AIT z chorobami autoimmunologicznymi nie zostały potwierdzone w dużych badaniach obserwacyjnych [7]. Wykazano nawet rzadsze występowanie chorób autoimmunologicznych u osób odczulanych [7, 8]. We wszystkich opisanych przypadkach klinicznych, poza jednym, nie potwierdzono występowania choroby autoimmunologicznej przed rozpoczęciem AIT [9–14]. Większość przedstawionych przypadków wystąpiła w latach 1980–1993.

Brakuje też istotnych danych na temat częstszych i groźniejszych objawów ubocznych bądź mniejszej skuteczności AIT u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi. Należy zaznaczyć, że choroby immunologiczne częściej występują u kobiet [15].

Immunoterapia alergenowa powinna być zalecana z dużą ostrożnością pacjentom z chorobami z autoagresji.

TABELA 1. Sytuacje kliniczne będące przeciwwskazaniami do odczulania

astma
choroby autoimmunologiczne
nowotwory złośliwe
stosowanie β -adrenolityków
stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI)
choroby układu krążenia
ciąża
wiek poniżej 5 lat
nabyte zaburzenia odporności (HIV, AIDS)
inne przewlekłe choroby

W momencie rozpoznania choroby z autoagresji terapia powinna zostać przerwana. Immunoterapia alergenowa jest przeciwwskazana u pacjentów z czynną chorobą autoimmunologiczną. Z powodu braku dostępnych danych obowiązuje względne przeciwwskazanie do AIT u chorych w okresie remisji.

Do chorób autoimmunologicznych, które w okresie remisji nie stanowią przeciwwskazania do AIT, zalicza się: zapalenie tarczycy, chorobę Hashimoto, reumatoidalne zapalenie stawów, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, chorobę Leśniowskiego-Crohna i cukrzycę typu 1 [16].

Immunoterapia alergenowa jest przeciwwskazana u pacjentów z systemowymi chorobami autoimmunologicznymi oraz uwarunkowanymi immunologicznie, takimi jak toczeń rumieniowaty układowy, łuszczyca, bielactwo, celiakia [16, 17].

CHOROBY NOWOTWOROWE

Nowotwory złośliwe stanowią bezwzględne przeciwwskazanie do AIT z zastosowaniem alergenów wziewnych. Immunoterapia alergenowa jadem owadów (*venom immunotherapy* – VIT) może być stosowana jedynie u chorych z dużym ryzykiem wystąpienia ciężkiej reakcji anafilaktycznej po kolejnym użądleniu (chorzy na mastocytozę, po przebytej ciężkiej reakcji anafilaktycznej).

Nie ma informacji dotyczących pogorszenia się przebiegu nowotworu złośliwego wskutek zastosowania AIT. Podczas 20-letniej obserwacji pacjentów po zastosowaniu

AIT stwierdzono rzadsze występowanie białaczek szpikowych i limfatycznych u osób odczulanych [8]. Typ i stopień złośliwości powinien być zawsze brany pod uwagę podczas podejmowania decyzji o odczulaniu.

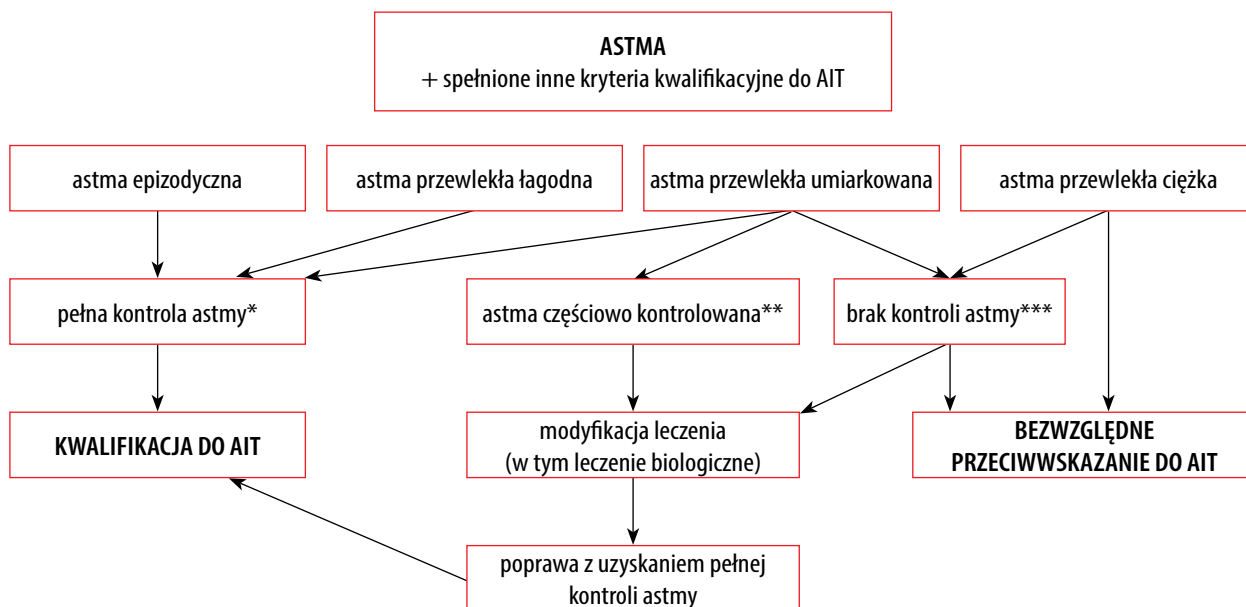
STOSOWANIE β -MIMETYKÓW

Pojedyncze badania oraz obserwacja wskazują na nieprzewidywalny wpływ β -mimetyków podanych doustnie lub miejscowo na przebieg reakcji alergicznej.

Opublikowano dwa duże badania dotyczące VIT z udziałem 1389 i 680 chorych i jedno dotyczące SCIT z udziałem 3178 chorych, w których analizowano ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych podczas stosowania AIT u osób przyjmujących β -adrenolityki [18–20]. Stwierdzono, że leczenie β -adrenolitykami nie zwiększa częstości występowania reakcji systemowych, a obserwowane podczas VIT reakcje anafilaktyczne nie były bardziej nasilone w grupie pacjentów stosujących β -adrenolityki niż w grupie kontrolnej. Wydaje się, że objawy uboczne nie występują częściej, ale mogą być groźniejsze u pacjentów leczonych β -adrenolitykami.

W czasie anafilaksji β -adrenolityki osłabiają działanie adrenaliny na receptory β -adrenergiczne, dlatego leczenie adrenaliną może być nieskuteczne lub może ułatwiać pobudzenie receptorów a wskutek blokady receptorów β_1 i β_2 .

Nie ma przeciwwskazań do stosowania β -adrenolityków w czasie VIT. Względnie przeciwwskazana jest AIT alergenami wziewnymi.



Kryteria kontroli astmy wg GINA: ocena objawów w ostatnich 4 tygodniach: *astma kontrolowana – objawy w ciągu dnia ≤ 2 razy tygodniowo, bez przebudzeń w nocy z powodu objawów astmy, potrzeba leczenia doraźnego ≤ 2 razy tygodniowo (nie dotyczy zapobiegawczego przyjmowania leku przed wysiłkiem), bez ograniczenia aktywności życiowej spowodowanego astmą, **częściowo kontrolowana – spełnione 2 lub 3 z powyższych kryteriów, ***niekontrolowana – spełnione ≤ 1 z powyższych kryteriów. FEV₁ > 80% wartości należącej, ACT – 25.

RYCINA 1. Kryteria kwalifikacji do immunoterapii alergenowej chorych na astmę oskrzelową

Jeżeli jest to możliwe, zaleca się zastąpienie β -adrenolityków lekiem alternatywnym. W przeciwnym wypadku decyzję o dalszym leczeniu należy podjąć indywidualnie, uwzględniając korzyści i ryzyko.

INHIBITORY KONWERTAZY ANGIOTENSYNY

Wydaje się, że objawy uboczne nie występują częściej, ale mogą być groźniejsze u osób leczonych ACEI [21, 22]. Inne dane wykazują częstsze występowanie reakcji systemowych podczas uRush u pacjentów stosujących ACEI [23].

Nie ma przeciwwskazań do stosowania ACEI podczas AIT alergenami wziewnymi. Przyjmowanie ACEI stanowi względne przeciwwskazanie do VIT.

Jeżeli jest to możliwe, u osób uczulonych na jad owadów błonkoskrzydłych ACEI powinny być zastąpione alternatywnymi lekami. Według wytycznych niemieckich stosowanie ACEI jest także przeciwwskazaniem do VIT [16].

CHOROBY SERCA I UKŁADU KRĄŻENIA, STARSZY WIEK

Przed rozpoczęciem AIT wspólnie z kardiologiem należy przeanalizować stopień zaawansowania choroby, stosowane leczenie oraz ryzyko anafilaksji (konieczność podania adrenaliny) [21]. W dużym badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym w Danii stwierdzono rzadsze występowanie choroby wieńcowej i zawałów u osób poddanych odczulaniu niż w grupie kontrolnej [7].

Na podstawie wskaźnika ryzyko–korzyści choroby układu krążenia nie stanowią przeciwwskazania do VIT, ale są względnym przeciwwskazaniem do AIT alergenami wziewnymi [22, 23].

DZIECI PONIŻEJ 5. ROKU ŻYCIA

Nie należy stosować AIT u małych dzieci, tj. do 2. roku życia. Wiek przedszkolny (2–5 lat) jest względnym przeciwwskazaniem do AIT. Immunoterapia alergenowa powinna być u nich stosowana jedynie w wybranych przypadkach.

CIAŻA

Bezpieczeństwo AIT podczas ciąży potwierdzono w kilku badaniach. Kontynuowanie SCIT w czasie ciąży nie wiązało się z częstszym występowaniem wcześniactwa, zatrucia ciążowego, poronień, śmierci noworodka i wad wrodzonych niż w populacji ogólnej. U kobiet w ciąży z atopią częściej obserwowano poronienia.

Częstość występowania wcześniactwa, zatrucia ciążowego i poronień była większa u pacjentek, które odmówiły kontynuowania odczulania, w porównaniu z kobietami w ciąży odczulanymi SCIT [24, 25]. W tym samym badaniu stwierdzono, że częstość występowania objawów niepożądanych podczas SCIT była taka sama jak w populacji ogólnej [25].

KONTYNUOWANIE IMMUNOTERAPII ALERGENOWEJ W CIAŻY

Znane są publikacje, które potwierdzają brak zwiększonego ryzyka u kobiet w ciąży podczas stosowania AIT. Podczas stosowania AIT u kobiet w ciąży nie stwierdzono częstszych i groźniejszych objawów niepożądanych, jeżeli dawka podtrzymująca była dobrze tolerowana.

Bezwzględnie przeciwwskazane jest rozpoczęcie AIT w czasie ciąży. Zaleca się kontynuowanie dobrze tolerowanej dotychczas AIT z zachowaniem dużej ostrożności.

NABYTE I PIERWOTNE NIEDOBORY ODPORNOŚCI

Infekcja HIV jest względnym przeciwwskazaniem do AIT, która może być prowadzona według indywidualnych wskazań.

Wszystkie opublikowane opisy przypadków dotyczą osób stosujących terapię antyretrowirusową (*highly active anti-retroviral therapy* – HAART). Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa AIT u nieleczonych pacjentów HIV-dodatnich, dlatego nie stosuje się u nich tej terapii. Zaawansowane postacie choroby są bezwzględnym przeciwwskazaniem do AIT.

Wydaje się, że AIT z zastosowaniem pyłku roślin i roztoczy kurzu domowego jest bezpieczna u pacjentów HIV-dodatnich, którzy nie mają ciężkich objawów, ze stężeniem CD4 > 200/ μ l. Wskazane jest regularne monitorowanie chorych co miesiąc do 3 miesięcy.

Przewlekłe infekcje, niedobory odporności, zaburzenia psychiczne i konieczność stosowania leków immunosupresyjnych ze względu na zmniejszenie skuteczności odczulania są względnymi przeciwwskazaniami do AIT.

W licznych wytycznych pierwotne niedobory odporności jako cała grupa schorzeń stanowią przeciwwskazanie do AIT alergenami wziewnymi, z wyjątkiem odczulania jadami owadów [26, 27]. Należy zauważyć, że poszczególne zaburzenia odporności mają odmienny patomechanizm i różnie wpływają na funkcjonowanie organizmu. Przykładowo niedobór IgA bardzo często bywa nierozpoznawany z powodu niewielkiego wpływu na zdrowie. Z pewnością wielu takich niezdiagnozowanych pacjentów jest odczulanych.

TABELA 2. Bezwzględne i względne przeciwwskazania do immunoterapii alergenowej

Sytuacje kliniczne	Alergeny wziewne		VIT
	SCIT	SLIT	
astma (częściowo kontrolowana)	W	W	W
astma (niekontrolowana)	B	B	B
choroby z autoagresji w remisji	W	W	W
choroby z autoagresji aktywne (nieodpowiadające na leczenie)	B	B	B
nowotwory złośliwe	B	B	W
stosowanie β -adrenolityków	W	W	No
stosowanie ACEI	No	No	W
choroby układu krążenia	W	W	No
ciąża (rozpoczynanie AIT)	B	B	B
ciąża (kontynuacja AIT)	No	No	No
wiek poniżej 2 lat	B	B	B
wiek 2–5 lat	W	W	W
dzieci (wiek powyżej 5 lat)	No	No	No
HIV (stadium A, B; CD4 > 200/ μ l)	W	W	W
AIDS	B	B	B
zaburzenia psychiczne lub upośledzenie umysłowe	W	W	W
przewlekłe infekcje	W	W	W
niedobory odporności	W	W	W
stosowanie leków immunosupresyjnych	W	W	W

SCIT – immunoterapia podskórna, SLIT – immunoterapia podjęzykowa, AIT – immunoterapia alergenowa, B – bezwzględne przeciwwskazanie, W – względne przeciwwskazanie, No – brak przeciwwskazań.

Współpraca z pacjentem to podstawa skutecznej i bezpiecznej AIT. Osoby umysłowo lub fizycznie niezdolne do porozumiewania się nie są dobrymi kandydatami do AIT i VIT ze względu na problemy ze zgłaszaniem wczesnych objawów reakcji anafilaktycznej lub innych niespodziewanych sytuacji. Immunoterapia przeskórna może być podejmowana u pacjentów z zaburzeniami umysłowymi jedynie wtedy, gdy lek podawany jest przez opiekuna, natomiast VIT jedynie z dużą ostrożnością. Chorzy psychicznie przed rozpoczęciem VIT lub ITA powinni być w dobrym stanie; wskazana jest współpraca z ich terapeutą.

Przebyta w przeszłości ciężka reakcja anafilaktyczna podczas AIT stanowi względne przeciwwskazanie do leczenia alergii wziewnej [16].

Przewlekłe zapalenia wątroby typu B i C nie są wymieniane w piśmiennictwie jako przeciwwskazania do AIT.

U chorych na sarkoidozę mogą występować zmiany ziarniniakowate w miejscu podania zastrzyku, dlatego SCIT jest u nich przeciwwskazana. Dobrą alternatywę dla tych chorych stanowi SLIT [28]. Należy podkreślić, że nie ma jednoznacznych dowodów na związek AIT z wystąpieniem sarkoidozy podczas leczenia trójki pacjentów [28].

Przeciwwskazania do SLIT obejmują: przewlekłe zmiany zapalne w obrębie jamy ustnej, owrzodzenia jamy ustnej, liszaj płaski, eozynofilowe zapalenie przełyku. Czasowym przeciwwskazaniem są zabiegi stomatologiczne.

Splenektomia nie jest przeciwwskazaniem do AIT (tab. 2).

PODSUMOWANIE

Nie ma jednoznacznych wytycznych dotyczących przeciwwskazań do AIT, co jest źródłem częstych problemów klinicznych, prawnych i etycznych. Dlatego lekarz przed przystąpieniem do AIT powinien dokładnie przedstawić choremu argumenty przemawiające za jej rozpoczęciem, a także wszystkie zalety i ryzyko związane z tym leczeniem.

Przedstawione rekomendacje, oparte na dotychczasowym piśmiennictwie oraz stanowiskach ekspertów, stanowią zalecenia do dalszego postępowania. Należy pamiętać, że ostateczną decyzję o rozpoczęciu odczulania podejmuje alergolog na podstawie indywidualnej wnikliwej oceny stanu zdrowia pacjenta.

KONFLIKT INTERESÓW

Autor nie zgłasza konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

1. Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 558-62.
2. Wesley BA, Calderon MA, Casale T, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus Report. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1288-96.
3. Calderon MA, Demoly P, Gerth van Wijk R, et al. EAACI: A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy. *Clin Transl Allergy* 2012; 2: 20.
4. Pesek RD, Lockey RF. Treatment of Hymenoptera venom allergy: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014; 14: 340-6.
5. Pitsios C, Demoly P, Bilo MB, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy* 2015; 70: 897-909.

6. Schiappoli M, Ridolo E, Senna G, et al. A prospective Italian survey on the safety of subcutaneous immunotherapy for respiratory allergy. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1569-74.
7. Linneberg A, Jacobsen RK, Jespersen L, Abildstrom SJ. Association of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with incidence of autoimmune disease, ischemic heart disease, and mortality. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 413-23.
8. Bożek A, Kozłowska R, Jarzab J. The safety of specific immunotherapy for patients allergic to house-dust mites and pollen in relation to the development of neoplasia and autoimmune disease: a long-term, observational case-control study. *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 163: 307-12.
9. Nakajima H, Ohtsuka S, Nishina T, et al. Multiple sclerosis after allergen-specific immunotherapy and influenza vaccination. *Eur Neurol* 2003; 50: 248-9.
10. Maciel BM, Morfin BM. Specific immunotherapy-related scleroderma. Case report. *Rev Alerg Mex* 2009; 56: 135-44.
11. Quirce S, Fernandez RM, Losada E, et al. Recurrent pericarditis: a rare complication of allergen immunotherapy. *Allergy* 1992; 47: 343-5.
12. Taylor RJ. Hypersensitivity vasculitis occurring in a patient receiving immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 889-90.
13. Berbis P, Carena MC, Auffranc JC, Privat Y. Cutaneo-systemic necrotizing vasculitis occurring during desensitization. *Ann Dermatol Venereol* 1986; 113: 805-10.
14. Ghoreschi K, Fischer J, Biedermann T. Manifestation of rheumatoid arthritis during subcutaneous allergen-specific immunotherapy with bee venom. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 1438-9.
15. Gleicher N, Barad DH. Gender as risk factor for autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2007; 28: 1-6.
16. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases – S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI). *Allergo J Int* 2014; 23: 282-319.
17. Jutel M, Gonerko P, Cichożka-Jarosz E, Samoliński B. Grupa Robocza Sekcji Immunoterapii PTA. Stanowisko Sekcji Immunoterapii Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w sprawie prowadzenia alergenowo swoistej immunoterapii (AIT) u pacjentów zagrożonych wystąpieniem lub z rozpoznanymi chorobami na tle autoimmunizacji. *Alergol Pol* 2015; 2: 28-36.
18. Muller UR, Haeberli G. Use of beta-blockers during immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 606-10.
19. Rueff F, Przybilla B, Bilo MB, et al. Predictors of side effects during the buildup phase of venom immunotherapy for Hymenoptera venom allergy: the importance of baseline serum tryptase. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 105-20.
20. Hepner MJ, Ownby DR, Anderson JA, et al. Risk of systemic reactions in patients taking beta-blocker drugs receiving allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 407-11.
21. Lee S, Hess EP, Nestler DM, et al. Antihypertensive medication use is associated with increased organ system involvement and hospitalization in emergency department patients with anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1103-8.
22. Stoevesandt J, Hain J, Stolze I, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors do not impair the safety of Hymenoptera venom immunotherapy build-up phase. *Clin Exp Allergy* 2014; 44: 747-55.
23. Bernkopf K, Rönsch H, Spornraft-Ragaller P, et al. Safety and tolerability during build-up phase of a rush venom immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 116: 360-5.
24. Metzger WJ, Turner E, Patterson R. The safety of immunotherapy during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 61: 268-72.
25. Shaikh WA. A retrospective study on the safety of immunotherapy in pregnancy. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 857-60.
26. Walker SM, Durham SR, Till SJ, et al. BSACI guidelines immunotherapy for allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 1177-200.
27. Alvarez-Cuesta E, Beristain A. Conduite pratique de l'immunothérapie. Practical management of immunotherapy. *Revue Française d'Allergologie et Immunologie Clinique* 2003; 43: 301-9.
28. Marcoval J, Moreno A, Mana Titel J. Subcutaneous sarcoidosis localized to sites of previous desensitizing injections. *Clin Exp Dermatology* 2007; 33: 132-4.