

Strategia leczenia chorób współistniejących a decyzja o immunoterapii alergenowej

Treatment strategies of co-existing non-allergic diseases in relation to allergen immunotherapy

Krzysztof Kowal

Zakład Alergologii i Immunologii Doświadczalnej, Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych,
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

STRESZCZENIE

Choroby alergiczne często współwystępują z innymi chorobami, takimi jak choroby sercowo-naczyniowe, metaboliczne i nowotworowe. Powoduje to ryzyko wystąpienia interakcji pomiędzy immunoterapią alergenową (AIT) a lekami stosowanymi w terapii chorób współistniejących. Ryzyko polega na wpływie leczenia chorób współistniejących na skuteczność i/lub bezpieczeństwo AIT, jak również na wpływie AIT na leczenie chorób współistniejących. Podejmowanie decyzji dotyczących stosowania AIT u osób ze współistniejącymi chorobami powinno opierać się na dogłębnej analizie ryzyka i korzyści z zaplanowanego leczenia przeprowadzonej przez doświadczonego alergologa.

SŁOWA KLUCZOWE

immunoterapia alergenowa, choroby współistniejące.

ABSTRACT

In allergic patients coexistence of other diseases such as cardiovascular, metabolic or neoplastic is frequently encountered. This creates a potential risk of interaction between allergen immunotherapy (AIT) and therapies used for therapy of coexistent diseases. The risk implies potential effects of medications used for coexistent diseases on efficacy and/or safety of AIT as well as potential effects of AIT on concomitant pharmacotherapy. The decision making regarding introduction of AIT in such patients should rely on profound analysis of risks and benefits of therapeutic options under consideration performed by an experienced allergist.

KEY WORDS

allergen immunotherapy, coexisting diseases.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

prof. dr hab. med. Krzysztof Kowal, Zakład Alergologii i Immunologii Doświadczalnej, Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, e-mail: kowalkmd@umb.edu.pl

WSTĘP

Choroby alergiczne występują często i dlatego również często współistnieją z innymi chorobami, takimi jak choroby sercowo-naczyniowe, metaboliczne i nowotworowe. Stwarza to potencjalne ryzyko wystąpienia interakcji pomiędzy immunoterapią alergenową (*allergen immunotherapy* – AIT) a lekami stosowanymi w terapii chorób współistniejących [1]. Rozróżniamy następujące rodzaje ryzyka związanego z leczeniem chorób współistniejących:

- ryzyko związane z potencjalnym wpływem na skuteczność AIT,
- ryzyko związane z potencjalnym wpływem na bezpieczeństwo AIT,
- ryzyko związane z potencjalnym wpływem AIT na działanie leków stosowanych w leczeniu chorób współistniejących.

RODZAJE RYZYKA ZWIĄZANEGO Z LECZENIEM CHOROÓB WSPÓLISTNIEJĄCYCH

WPŁYW LEKÓW STOSOWANYCH W LECZENIU CHOROÓB WSPÓLISTNIEJĄCYCH NA SKUTECZNOŚĆ IMMUNOTERAPII ALERGENOWEJ

W niewielu badaniach oceniano wpływ leków stosowanych w leczeniu chorób współistniejących na skuteczność AIT. W jednym kontrolowanym badaniu oceniano oddziaływanie leczenia chorób współistniejących na skuteczność immunoterapii na jad owadów (*venom immunotherapy* – VIT). Obiekcje dotyczące stosowania innych leków wynikające z teoretycznych przesłanek związanych z poznanymi mechanizmami działania tych leków. Dotyczy to przede wszystkim inhibitorów enzymu konwertującego (IEK) u chorych odczulanych na jad owadów błonkoskrzydłych (VIT) oraz leków o działaniu immunosupresyjnym.

Przyjmowanie IEK w trakcie terapii VIT może u niektórych osób spowodować obniżenie lub nawet brak skuteczności VIT [2]. Nie ma danych opisujących wpływ stosowania IEK na skuteczność AIT na alergeny wziewne, a także dotyczących tego, czy poszczególne IEK różnią się wpływem na skuteczność VIT.

Wpływ leków o działaniu immunosupresyjnym na AIT wynika z teoretycznych przesłanek zakładających, że ingerencja w procesy immunologiczne za pomocą leków immunosupresyjnych może wpłynąć na skuteczność AIT. Nie przeprowadzono jednak kontrolowanych badań, które wykazują brak skuteczności AIT podczas przyjmowania tych leków. Nie są znane również dane dotyczące poszczególnych leków immunosupresyjnych w odniesieniu do skuteczności AIT. Według rekomendacji EAACI stosowanie leków immunosupresyjnych stanowi względ-

nie przeciwwskazanie do immunoterapii podskórnej (*subcutaneous immunotherapy* – SCIT) lub podjęzykowej (*sublingual immunotherapy* – SLIT) i VIT [3].

WPŁYW LECZENIA CHOROÓB WSPÓLISTNIEJĄCYCH NA BEZPIECZEŃSTWO IMMUNOTERAPII ALERGENOWEJ

Dane dotyczące bezpieczeństwa leków stosowanych w leczeniu chorób współistniejących pochodzą głównie z analizy przebiegu reakcji anafilaktycznych występujących w trakcie naturalnej ekspozycji na alergen oraz AIT. Potencjalny wpływ stosowanych leków na bezpieczeństwo AIT dotyczy ryzyka wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki lub w wyniku naturalnej ekspozycji, przebiegu reakcji anafilaktycznej i skuteczności leczenia tej reakcji.

Leki, w przypadku których stwierdzono potencjalny wpływ na przebieg reakcji anafilaktycznej, to: IEK, leki β -adrenolityczne (LBA), niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz inne, takie jak inhibitory monoamino-oksydazy (IMAO), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne.

Ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej

Wpływ farmakoterapii IEK na ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej podczas AIT został oceniony w badaniach kohortowych oraz opisany w przypadkach klinicznych. Nie stwierdzono w trakcie AIT zwiększonego ryzyka wystąpienia reakcji anafilaktycznych u pacjentów stosujących IEK [4].

W jednym z badań wykazano, że u chorych uczulonych na jad owadów błonkoskrzydłych przyjmowanie IEK było niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia systemowej reakcji w trakcie zwiększania dawki metodą *rush* [5]. Inne badania nie potwierdziły jednak tej obserwacji. Przyjmowanie IEK nie zwiększało ryzyka wystąpienia reakcji anafilaktycznej u chorych uczulonych na jad owadów błonkoskrzydłych w trakcie VIT, także w trakcie zwiększania dawki metodą *rush* [6–8].

W badaniu z udziałem 775 chorych leczonych VIT metodą przyspieszoną, spośród których 11,6% stosowało IEK, nie stwierdzono wyższej częstości występowania systemowych reakcji anafilaktycznych podczas zwiększania dawki u chorych przyjmujących IEK [7]. Jest to spójne z wynikami kolejnego badania, którego wyniki nie wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej podczas VIT u chorych przyjmujących IEK [8].

Ponadto retrospektywna analiza grupy 225 chorych leczonych VIT, spośród których aż 31,6% przyjmowało IEK, nie wykazała większej częstości występowania reakcji anafilaktycznych po użądleniu przez owada u chorych

przyjmujących te leki [9]. Dostępne są jednak opisy przypadków dotyczących reakcji systemowej na VIT podczas leczenia IEK, które nie występowały po odstawieniu IEK [10, 11]. Najczęściej stosowanymi IEK w badaniach były ramipryl i enalapryl. W badaniach nie oceniano jednak specyfiki poszczególnych IEK w odniesieniu do ryzyka występowania reakcji anafilaktycznej.

Podsumowując – przyjmowanie IEK nie zwiększa ryzyka wystąpienia reakcji anafilaktycznej u chorych leczonych AIT lub VIT. Możliwe jest jednak, że IEK mogą zwiększać ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej w wąskiej, wyselekcjonowanej grupie chorych.

W licznych badaniach oceniano również wpływ LBA na częstość występowania reakcji anafilaktycznych w trakcie AIT [12, 13]. Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia tych reakcji u chorych przyjmujących LBA leczonych AIT lub VIT. W zarówno retrospektywnych, jak i prospektywnych badaniach nie wykazano zwiększonego ryzyka wystąpienia reakcji anafilaktycznej u chorych leczonych AIT lub VIT [14, 15].

Jednoczesne stosowanie ramiprylu oraz metoprololu zwiększa ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej i jest ono większe niż w przypadku stosowania pojedynczo któregokolwiek z tych leków [16]. Nie wiadomo, czy to zjawisko dotyczy wszystkich IEK i LBA.

Na uwagę zasługują również NLPZ ze względu na częste przyjmowanie tych leków przez chorych we wszystkich grupach wiekowych. Znaczenie NLPZ jako czynnika ryzyka wystąpienia reakcji anafilaktycznych zostało udokumentowane w przypadku alergii pokarmowej [17]. Nie ma danych, które wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej u chorych leczonych AIT i przyjmujących NLPZ. Nie ma również danych, które oceniają, czy NLPZ mogą indukować anafilaksję u chorych leczonych SLIT. Ponadto nie są znane dane, które wskazują na większą częstość występowania reakcji anafilaktycznych w trakcie AIT u chorych stosujących IMAO lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne.

Ryzyko związane z wpływem leczenia chorób współistniejących na przebieg reakcji anafilaktycznej

Zarówno IEK, jak i LBA nasilają przebieg reakcji anafilaktycznej, co stwierdzono w licznych badaniach. Efekt ten obserwowano również w reakcjach anafilaktycznych występujących w trakcie AIT lub VIT [2, 18, 19]. W dużym, wieloośrodkowym badaniu retrospektywnym wykazano, że leczenie chorych uczulonych na jad owadów błonkoskrzydłych IEK było związane z większym ryzykiem wystąpienia cięższych reakcji anafilaktycznych [20]. Również opisy przypadków wskazują na możliwość pojawienia się cięższych reakcji anafilak-

tycznych u chorych przyjmujących LBA [21, 22]. Jednak inne prace nie wykazują związku leczenia LBA lub IEK z nasileniem reakcji anafilaktycznej u chorych uczulonych na jad owadów błonkoskrzydłych w trakcie VIT [13, 23].

Kontrolowane badanie oceniające rolę IEK i LBA w zapadalności i modyfikacji przebiegu reakcji anafilaktycznej (badanie EADOAS) jest w trakcie realizacji.

Ryzyko związane z wpływem leczenia chorób współistniejących na terapię reakcji anafilaktycznych

Zarówno IEK, jak i LBA ingerują w mechanizmy kompensacyjne, które odgrywają istotną rolę protekcyjną w przypadku reakcji anafilaktycznej. Ponadto LBA bezpośrednio hamują działanie podstawowego leku stosowanego w leczeniu reakcji anafilaktycznej, tj. adrenaliny. Powyższe założenia potwierdzono w opisanym oporności na adrenalinę w przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej u chorego przyjmującego LBA [21].

Zastosowanie adrenaliny u chorych leczonych IMAO lub trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi może również prowadzić do niekorzystnych objawów niepożądanych [24, 25]. Należy jednak zaznaczyć, że adrenalina jest podstawowym lekiem w terapii anafilaksji, bez względu na stosowanie innych leków, a przy braku skuteczności adrenaliny u chorych stosujących LBA należy zastosować glukagon (patrz artykuł dotyczący zasad bezpieczeństwa w gabinecie lekarskim podczas prowadzenia AIT).

POTENCJALNY WPŁYW IMMUNOTERAPII ALERGENOWEJ NA SKUTECZNOŚĆ LECZENIA CHOROÓB WSPÓLISTNIEJĄCYCH

Nie ma badań, które oceniają, jak AIT wpływa na farmakokinetykę i farmakodynamikę leków stosowanych w leczeniu chorób współistniejących. Obawy dotyczące ewentualnego wpływu AIT na skuteczność szczepień ochronnych wynikały przede wszystkim z teoretycznych spekulacji dotyczących mechanizmu działania AIT. Jednak szczepienia przeciwko infekcyjnym czynnikiem chorobowym wykonywane u chorych w trakcie AIT skutkują wytworzeniem ochronnej odpowiedzi immunologicznej [26].

STRATEGIA LECZENIA

Decyzję o podjęciu AIT oraz ewentualnej modyfikacji farmakoterapii chorób współistniejących należy podejmować po oszacowaniu ryzyka i korzyści z określonego postępowania terapeutycznego. Należy również wziąć pod uwagę, że choroby współistniejące mogą stanowić

przeciwwskazanie do AIT. Chociaż choroby alergiczne, takie jak alergia na jad owadów błonkoskrzydłych, mogą stanowić zagrożenie życia, to współistniejące choroby często cechuje znacznie większe ryzyko zgonu [27]. Dlatego też powinno się zwrócić uwagę, że stosunek korzyści do ryzyka jest inny w przypadku AIT na alergeny wziewne niż w przypadku VIT. Również w trakcie VIT stosunek korzyści do ryzyka różni się w zależności od ciężkości reakcji anafilaktycznej. Im cięższy jest przebieg tej reakcji po użądleniu, tym większą korzyść możemy uzyskać poprzez zastosowanie VIT.

Należy zwrócić uwagę, czy terapia chorób współistniejących ma charakter okresowy, czy też jest leczeniem zaplanowanym na całe życie. Jeżeli możliwa jest zamiana leku, który jest przyczyną potencjalnego ryzyka wystąpienia działania niepożądanego immunoterapii, ale bez istotnego wpływu na przebieg schorzenia współistniejącego, należy jej dokonać.

INHIBITORY ENZYMU KONWERTUJĄCEGO

Niekorzystne efekty stosowania IEK dotyczą przede wszystkim chorych uczulonych na jad owadów błonkoskrzydłych leczonych VIT. Zgodnie z zaleceniami uważa się, że istnieje względne przeciwwskazanie do ich stosowania w VIT, natomiast nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania IEK w AIT na alergeny wziewne podawane metodami SCIT i SLIT [3]. W badaniach, w których wykazywano niekorzystny efekt stosowania IEK, nie stwierdzono podobnych efektów w przypadku stosowania leków blokujących receptor angiotensyny II. Dlatego też leki blokujące ten receptor stanowią dobrą alternatywę. Chociaż w badaniach, w których wykazano niekorzystne działanie IEK, większość chorych otrzymywała ramipryl lub enalapryl, to przyjmuje się, że niekorzystny efekt dotyczy całej grupy. Nie stwierdzono różnic w zakresie ryzyka anafilaksji przy zastosowaniu IEK o krótkim lub długim okresie działania. Nie należy zamieniać jednych IEK na inne. Gdy nie można odstawić lub zamienić IEK, należy włączyć VIT przy zachowaniu zwiększonych środków ostrożności. Zaproponowano również odstawianie IEK przed podaniem kolejnych dawek szczepionki, jednak nie udowodniono jednoznacznie korzyści z zastosowania takiego sposobu leczenia [28].

LEKI β -ADRENOLITYCZNE

W przypadku konieczności przyjmowania LBA przez chorych zakwalifikowanych do AIT należy rozważyć odpowiedni dobór leku. Są one względnie przeciwwskazane w AIT na alergeny wziewne podawane metodami SCIT i SLIT, natomiast nie ma przeciwwskazań do

ich stosowania u chorych leczonych VIT [3]. Szczególnie ostrożnie powinno się je stosować u chorych ze współistniejącą astmą. Wydaje się, że LBA selektywnie blokujące receptor β_1 są bezpieczniejsze niż nieselektywne LBA [29]. Pomimo że LBA stosowane miejscowo, np. krople do oczu, powodują mniejsze działanie ogólnoustrojowe niż leki stosowane doustnie, to również w przypadku tych leków obserwuje się istotny wpływ na reakcje anafilaktyczne. W badaniach dotyczących kardioselektywnych LBA o przedłużonym okresie działania stwierdzono, że nie wpływają one na ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji anafilaktycznych [30].

Należy ponadto uwzględnić korzystny wpływ farmakoterapii na przebieg choroby współistniejącej [31]. U chorych po zawale lub ostrym zespole wieńcowym korzystny efekt działania leku β -adrenolitycznego może znacznie przewyższać ewentualne korzyści z AIT.

W przypadku podjęcia decyzji o immunoterapii u chorego przyjmującego LBA w zestawie przeciwwstrząsowym należy uwzględnić glukagon. Opisano jednak przypadek reakcji anafilaktycznej u chorego przyjmującego LBA, u którego adrenalina okazała się skuteczna w leczeniu. Uzyskano poprawę bez konieczności stosowania glukagonu [32].

LEKI IMMUNOSUPRESYJNE

Gdy leczenie immunosupresyjne jest stosowane jako jednorazowa kuracja, AIT należy rozpocząć po zakończeniu tego leczenia. W przypadku ciągłej kuracji immunosupresyjnej powinno się rozważyć ryzyko i korzyści wynikające z zastosowania AIT przed podjęciem decyzji o leczeniu. Nie ma danych, które wskazują, że zamiana jednego z leków immunosupresyjnych na inny jest uzasadniona w przypadku ich wpływu na skuteczność AIT. Przyczyna leczenia immunosupresyjnego musi być również uwzględniona podczas podejmowania decyzji terapeutycznych.

INNE LEKI

Rzadko stosowane leki, takie jak IMAO lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, powinny być zamienione na leki alternatywne, choć IMAO według obecnych rekomendacji EAACI nie są przeciwwskazane podczas żadnej z form AIT [3].

Ze względów bezpieczeństwa chorym w trakcie AIT zaleca się wykonywanie szczepień przeciwko czynnikom infekcyjnym, np. wirusom grypy, co najmniej tydzień po iniekcji ekstraktu alergenicznego [33, 34]. Wiadomo jednak, że skrócenie tego czasu u chorych leczonych wystandaryzowanymi ekstraktami alergenicznymi jest również bezpieczne [34].

SYTUACJE SZCZEGÓLNE

Należy wziąć pod uwagę, że liczne czynniki ryzyka mogą występować u jednego chorego, a ich działanie może się sumować. W przypadku stosowania IEK oraz LBA jednocześnie znacznie zwiększa się ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej w porównaniu z monoterapią. Podobne zależności można stwierdzić w przypadku stosowania LBA u chorego na astmę. W razie występowania licznych czynników ryzyka należy szczególnie ostrożnie rozważać decyzję o immunoterapii i w miarę możliwości zredukować czynniki ryzyka.

Podsumowując – często stosowane leczenie w chorobach współistniejących, takich jak nadciśnienie czy choroba niedokrwienna serca, nie zwiększa ryzyka anafilaksji lub zwiększa je jedynie w niewielkim stopniu u chorych leczonych AIT lub VIT. Wydaje się, że to zwiększone ryzyko dotyczy wyselekcjonowanej, wąskiej grupy chorych. Niestety nie ma testów diagnostycznych, które umożliwiłyby zdiagnozowanie chorych z grupy ryzyka wystąpienia niekorzystnej reakcji na leki stosowane w leczeniu chorób współistniejących. Dlatego też zaleca się zachowanie możliwie jak największej ostrożności w trakcie wdrażania AIT lub VIT u chorych leczonych z powodu schorzeń współistniejących. Głównym efektem działania IEK i LBA jest nasilenie reakcji anafilaktycznej oraz potencjalnie słaba odpowiedź na leczenie interwencyjne.

Podjmując decyzję o rozpoczęciu AIT lub VIT u chorych stosujących leki, które mogą wpływać na przebieg immunoterapii, należy o tym poinformować chorego, przedstawić potencjalne ryzyko i uzyskać jego zgodę na taką formę leczenia [35].

KONFLIKT INTERESÓW

Autor otrzymał honoraria za wykłady, publikacje i konsultacje od firm: ALK, Astra Zeneca, Berlin Chemie, Chiesi, Emma, Hal Allergy, Meda Pharma, UpToDate.

PIŚMIENNICTWO

- Pawankar R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. *World Allergy Organization J* 2014; 7: 12.
- Rueff F, Vos B, Oude Elberink J, et al. Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2014; 44: 736-46.
- Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy* 2015; 70: 897-909.
- Rank MA, Oslie CL, Krogman JL, et al. Allergen immunotherapy safety: characterizing systemic reactions and identifying risk factors. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29: 400-5.
- 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.
- White KM, England RW. Safety of angiotensin-converting enzyme inhibitors while receiving venom immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 426-30.
- 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.
- 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: 105-15.
- Stoevesandt J, Hosp C, Kerstan A, Trautmann A. Hymenoptera venom immunotherapy while maintaining cardiovascular medication: safe and effective. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 114: 411-6.
- Tunon-de-Lara JM, Villanueva P, Marcos M, Taytard A. ACE inhibitors and anaphylactoid reactions during venom immunotherapy. *Lancet* 1992; 340: 908.
- Ober AI, MacLean JA, Hannaway PJ. Life-threatening anaphylaxis to venom immunotherapy in a patient taking an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 1008-9.
- Lang DM. Do beta-blockers really enhance the risk of anaphylaxis during immunotherapy? *Curr Allergy Asthma Rep* 2008; 8: 37-44.
- Müller UR, Haeberli G. Use of beta-blockers during immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 606-10.
- Rank MA, Oslie CL, Krogman JL, et al. Allergen immunotherapy safety: characterizing systemic reactions and identifying risk factors. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29: 400-5.
- 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.
- Nassiri M, Babina M, Dölle S, et al. Ramipril and metoprolol intake aggravate human and murine anaphylaxis: evidence for direct mast cell priming. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 491-9.
- Cardona V, Luengo O, Garriga T, et al. Co-factor-enhanced food allergy. *Allergy* 2012; 67: 1316-8.
- 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.
- TenBrook JA Jr, Wolf MP, Hoffman SN, et al. Should beta-blockers be given to patients with heart disease and peanut induced anaphylaxis? A decision analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 977-82.
- Rueff F, Przybilla B, Billo MB, et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase – a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1047-54.
- Awai LE, Mekori YA. Insect sting anaphylaxis and beta-adrenergic blockade: a relative contraindication. *Ann Allergy* 1984; 53: 48-9.
- Momeni M, Brui B, Baele P, Matta A. Anaphylactic shock in a beta-blocked child: usefulness of isoproterenol. *Pediatr Anesth* 2007; 17: 897-9.
- Stoevesandt J, Hain J, Kerstan A, Trautmann A. Over- and underestimated parameters in severe Hymenoptera venom-induced

- anaphylaxis: cardiovascular medication and absence of urticaria/angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 698-704.
24. Fenwick MJ, Muwanga CL. Anaphylaxis and monoamine oxidase inhibitors – the use of adrenaline. *J Accid Emerg Med* 2000; 17: 143-4.
 25. Watson A. Alpha adrenergic blockers and adrenaline. A mysterious collapse. *Aust Fam Physician* 1998; 27: 714-5.
 26. Garner-Spitzer E, Seidl-Friedrich C, Zwazl I, et al. Allergic patients with and without allergen-specific immunotherapy mount protective immune responses to tick-borne encephalitis vaccination in absence of enhanced side effects or propagation of their Th2 bias. *Vaccine* 2018; 36: 2816-24.
 27. Mueller UR. Cardiovascular disease and anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7: 337-41.
 28. Stumpf JL, Shehab N, Patel AC. Safety of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with insect venom allergies. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 699-703.
 29. Liberman P, Simons FER. Anaphylaxis and cardiovascular disease: therapeutic dilemmas. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 1288-95.
 30. Koro CE, Sowell MD, Stender M. An assessment of the association between carvedilol exposure and severe hypersensitivity reactions, angioedema, and anaphylactic reactions: a retrospective nested case-control analysis. *Clin Ther* 2012; 34: 870-7.
 31. TenBrook JA Jr, Wolf MP, Hoffman SN, et al. Should beta-blockers be given to patients with heart disease and peanut-induced anaphylaxis? A decision analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 977-82.
 32. Amin HS, Liss GM, Bernstein DI. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 169-73.
 33. Nakajima H, Ohtsuka S, Nishina T, et al. Multiple sclerosis after allergen-specific immunotherapy and influenza vaccination. *Eur Neurol* 2003; 50: 248-9.
 34. Ullrich D, Ullrich K, Mussler S, Thum-Oltmer S. Vaccination during concurrent subcutaneous immunotherapy: safety of simultaneous application. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2015; 47: 10-4.
 35. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2018; 73: 765-98.