

Plaatsbepaling van subcutane immunotherapie bij inhalatie-allergie: eerste of tweede lijn?

Performance of subcutaneous immunotherapy in primary or secondary care?

C.A. Hellingman¹, H.C. Hafkamp², C.C. Bommelje³, J.M. Kruijt⁴

Samenvatting

De instelfase van subcutane immunotherapie wordt in Nederland door de specialist uitgevoerd. De onderhoudsfase kan, indien gewenst, bij de huisarts plaatsvinden. In het kader van de verschuiving van tweedelijnszorg naar de eerste lijn, lijkt het logisch zoveel mogelijk patiënten in de onderhoudsfase te verwijzen naar de huisarts.

In dit artikel wordt een literatuuroverzicht gegeven van de risico's van subcutane immunotherapie. Systemische reacties komen gelukkig weinig voor (10-30 per 10.000 injecties). Fatale reacties zijn zeer zeldzaam. De belangrijkste risicofactoren zijn: ongecontroleerd astma, eerdere systemische reacties, gebruik van bètablokkers, immunotherapie in het pollenseizoen en versnelde instelschema's. Tijdens de onderhoudsfase is het risico op systemische reacties even groot als tijdens de instelfase.

Overdracht van patiënten naar de eerste lijn kan in de onderhoudsfase overwogen worden voor patiënten zonder verhoogd risico. De huisarts moet zich dan wel bewust zijn van de risico's. Bovendien moet zijn praktisch uitgerust zijn om acute situaties op te vangen en vitale functies te ondersteunen.

(Ned Tijdschr Allergie & Astma 2016;16:49-54)

Summary

In the Netherlands it is customary that the build-up phase of subcutaneous immunotherapy is performed by a specialist, while the maintenance phase can be performed by a general practitioner. As a shift of hospital care to the general practitioner is encouraged by the government, it seems logical to refer patients on maintenance phase back to their general practitioner. In this article a literature review is provided about the risks of subcutaneous immunotherapy.

Systemic reactions are infrequent (10-30 per 10.000 injections) and fatal reactions are extremely rare. The most important risk factors are: uncontrolled asthma, previous systemic reactions, beta-blockers, immunotherapy in pollen season and rush and cluster protocols. The risks in maintenance phase are not diminished compared to the build-up phase.

Referral of patients can take place in the maintenance phase, but the general practitioner should be aware of the risks of immunotherapy and must be equipped to cope with acute situations.

¹destijds aios KNO, Erasmus MC, Rotterdam, nu KNO-arts, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, ²KNO-arts, afdeling KNO, Reinier de Graaf Groep, Delft, ³destijds aios KNO, Erasmus MC, Rotterdam, nu KNO-arts, HagaZiekenhuis, Den Haag, ⁴KNO-arts, afdeling KNO, Reinier de Graaf Groep, Delft. Correspondentie graag richten aan: mw. drs. J.M. Kruijt, Delfts Allergie Centrum (DAC), Reinier de Graaf Groep, afdeling KNO, Reinier de Graafweg 3-11, 2625 AD Delft, tel.: 015-2604221, e-mailadres: K.Kruijt@rdgg.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: anafylaxie, inhalatie-allergie, subcutane immunotherapie, systemische reacties

Keywords: allergy, anaphylaxis, subcutaneous allergen immunotherapy, systemic reactions

Dit artikel werd eerder gepubliceerd in het Nederlands Tijdschrift voor Keel-, Neus- en Oorheelkunde (NTvKNO 2015;1:13-8).

Ontvangen 3 september 2015, geaccepteerd 22 februari 2016.

Inleiding

Subcutane immunotherapie (SCIT) wordt al meer dan 100 jaar gebruikt om allergische aandoeningen te behandelen. SCIT is door de jaren heen in vele placebocontroleerde studies effectief gebleken in het verminderen van symptomen van rinitis en astma en het voorkomen van astma bij kinderen met allergische rinitis.^{1,2} Er zijn echter ook bijwerkingen verbonden aan SCIT. Deze lopen uiteen van lokale reacties tot ernstige systemische reacties en anafylaxie. In de Nederlandse richtlijn staat dat immunotherapie kan plaatsvinden bij de huisarts of de specialist.³ Voor een juiste uitvoering dienen zij op de hoogte te zijn van de doseringsschema's en hoe bijwerkingen van immunotherapie voorkomen kunnen worden, dan wel optimaal te behandelen zijn.³ Over het algemeen wordt de instelfase van een injectiekuur door de specialist uitgevoerd en de onderhoudsfase kan eventueel bij de huisarts plaatsvinden. In dat geval mag de patiënt echter geen astma hebben en moet tussentijdse evaluatie bij complicaties mogelijk zijn.³ In het kader van de verschuiving van tweedelijnszorg naar de eerste lijn, lijkt het logisch patiënten in de onderhoudsfase terug te verwijzen naar de huisarts.

De vraag is echter of SCIT in de onderhoudsfase wel zoveel veiliger is dan in de instelfase. Hoe veilig is SCIT eigenlijk? Zijn er patiëntfactoren die de kans op een ernstige reactie kunnen verhogen? Is het mogelijk een patiëntengroep te identificeren bij wie de behandeling veilig in de eerste lijn vervolgd kan worden en een andere groep die wellicht beter af is bij de specialist (allergoloog, longarts of KNO-arts)?

De kennis over de risico's van SCIT was tot voor kort voornamelijk gebaseerd op retrospectieve studies. Het voornaamste nadeel van retrospectieve data is het gevaar van zogenoemde 'recall-bias' (herinneringsbias), waardoor data die op deze wijze verkregen zijn, mogelijk het risico op systemische reacties onderschatten. Pas recentelijk zijn data over bijwerkingen ook prospectief verzameld.

Om antwoord te geven op bovenstaande vragen, biedt dit artikel een geactualiseerd overzicht van (grote) observationele studies over de incidentie en risicofactoren van systemische reacties na SCIT bij patiënten met allergische rinitis of allergisch astma.

Reacties op immunotherapie

Reacties op immunotherapie worden van oudsher in 2 categorieën ingedeeld: lokale reacties, die zich uiten als erytheem, jeuk of zwelling ter plaatse van de injectie, of systemische reacties. Systemische reacties kunnen variëren van een milde reactie tot een ernstige levens-

bedreigende anafylaxie. Met name de systemische reacties zijn van belang voor het inschatten van het risico bij overhevelen van SCIT-patiënten naar de eerste lijn. Daar is minder mogelijkheid tot en ervaring met snelle ondersteuning van bedreigde vitale functies.

In dit kader is een goede gradering van systemische reacties van belang, zoals recentelijk ook voorgesteld is door de 'World Allergy Organization'.⁴ Een goede beschrijving en gradering van systemische reacties maakt het risico van SCIT immers inzichtelijk. Daarnaast verbetert een beschrijvende gradering van systemische reacties het inzicht van de behandelend arts of en op welk moment behandeling nodig is. Hoe sneller wordt ingegrepen, hoe sneller de patiënt zal reageren op toediening van de medicamenten.³

De Nederlandse richtlijn schrijft toediening van adrenaline voor in geval van anafylaxie. Een goede definitie van anafylaxie ontbreekt echter en dus geeft het geen concreet inzicht in de aanwezige symptomen die adrenalinetoediening noodzakelijk maken. Variatie in de definiëring van anafylaxie schept onduidelijkheid in dit soort situaties. Volgens de definitie van de 'Anaphylaxis Working Group' is er sprake van anafylaxie in geval van een acuut optredende ziekte van huid, mucosa of beide, in combinatie met ten minste een van de volgende criteria: respiratoire problemen, hypotensie of gastro-intestinale symptomen.⁴ Op basis van deze definitie zou adrenaline pas toegediend moeten worden wanneer 2 orgaansystemen betrokken zijn. Dit advies is echter samengesteld met perspectief op een breed spectrum aan oorzaken van anafylaxie.

Bij SCIT gaat het echter om de directe applicatie van een bekend allergeen. Volgens de 'World Allergy Organization' moet daarom in het geval van SCIT niet gewacht worden met toediening van adrenaline tot een 2^e orgaansysteem betrokken is. Er wordt specifiek voor SCIT een gradering voor systemische reacties voorgesteld, gebaseerd op de ernst en het orgaansysteem dat betrokken is (zie *Tabel 1 op pagina 51*). Symptomen die beperkt zijn tot 1 orgaansysteem worden geclassificeerd als graad 1. Bij graad 2 en 3 zijn meerdere orgaansystemen betrokken. In geval van respiratoire insufficiëntie of hypotensie, met of zonder bewustzijnsdaling, betreft het graad 4. Tot slot heeft graad 5 betrekking op overlijden ten gevolge van anafylaxie. Geadviseerd wordt vanaf graad 1-reacties, dus bij betrokkenheid van een enkel orgaansysteem, adrenaline toe te dienen.

Timing van systemische reacties

Over het algemeen wordt gedacht dat de meeste reacties op SCIT binnen 30 minuten ontstaan. In de richtlijn is

Tabel 1. Gradering systemische reacties volgens de 'World Allergy Organization'.⁴

Registreren van de gradering inclusief toevoeging of en wanneer adrenaline werd toegediend: a ≤5 minuten, b 5-10 minuten c 10-20 minuten d >20 minuten, z geen adrenaline toegediend.

Graad 1	Graad 2	Graad 3	Graad 4	Graad 5
<p>symptomen van 1 orgaansysteem</p> <p>huid gegeneraliseerde jeuk, urticaria, hittesensatie <i>of</i> angio-oedeem (niet larynx/tong/uvula) <i>of</i> bovenste luchtweg rinitis <i>of</i> schrappen/kuchen <i>of</i> conjunctivaal erytheem, pruritus of tranen <i>of</i> anders misselijk, metaalsmaak, hoofdpijn</p>	<p>symptomen van meer dan 1 orgaansysteem</p> <p><i>of</i> pulmonaal astma (<40% afname PEF of FEV1), reagerend op bronchodilatatie <i>of</i> gastro-intestinaal buikkrampen, overgeven, diarree <i>of</i> anders baarmoederkrampen</p>	<p>pulmonaal astma (40% afname PEF of FEV1), niet reagerend op bronchodilatatie <i>of</i> bovenste luchtweg oedeem larynx, uvula of tong zonder stridor</p>	<p>respiratoire insufficiëntie met of zonder bewustzijnsdaling <i>of</i> cardiovasculair hypotensie met of zonder bewustzijnsdaling</p>	<p>overlijden</p>

dan ook opgenomen dat patiënten tot 30 minuten na de behandeling onder supervisie van getraind personeel (verpleegkundige, doktersassistent of arts) in bijvoorbeeld de wachtkamer dienen te wachten.³

Op basis van retrospectieve data wordt het aandeel van vertraagde reacties (na 30 minuten) geschat op 27-50% van alle systemische reacties.^{1,5,6} Hoewel deze vertraagde systemische reacties meestal mild van aard zijn, worden ook ernstige systemische reacties gerapporteerd.⁵ De hoge incidentie van vertraagde systemische reacties komt echter niet overeen met de dagelijkse ervaring van veel behandelend artsen. Daarom is dit onlangs in prospectieve studies opnieuw onderzocht. In een grote Noord-Amerikaanse studie trad slechts 14% van de systemische reacties na 30 minuten op.⁷ Het aantal ernstige reacties was in verhouding tussen vertraagde en vroege reacties.⁷ Bij vertraagde reacties werd minder vaak adrenaline toegediend dan wanneer reacties binnen 30 minuten, dus nog in de behandel- of wachtkamer, plaatsvonden (60% tegenover 77%).⁷ In kleinere, prospectieve studies in Europa wordt echter een veel groter aandeel vertraagde reacties gezien (50-56%).^{8,9}

Het is onduidelijk waarom er een dergelijke grote spreiding wordt gerapporteerd met betrekking tot de timing van systemische reacties. Waarschijnlijk heeft dit te maken met de wijze waarop reacties worden geregistreerd en hoe consequent reacties die optreden buiten de kliniek, worden bijgehouden. Hoewel deze studies prospectief zijn opgezet, zijn de gegevens immers gebaseerd op meldingen van de behandelaar. De patiënten zelf zijn niet gevolgd. Uit de gegevens blijkt duidelijk dat systemische reacties ook na 30 minuten op kunnen treden. Bovendien kunnen deze vertraagde reacties net zo ernstig verlopen.

Een behandelaar dient dus altijd rekening te houden met de mogelijkheid van een ernstige vertraagde reactie en de patiënt daarover goed voor te lichten. De timing van systemische reacties zou op zich geen reden hoeven te zijn om patiënten in de onderhoudsfase van de immunotherapie niet aan de eerste lijn over te dragen. Juist de huisarts is in de omgeving van de patiënt gevestigd. Hij/zij heeft een goed zicht op de thuissituatie en kan daardoor voldoende op deze situatie inspelen.

Incidentie van systemische reacties

Fatale reacties

Op basis van diverse retrospectieve studies in de Verenigde Staten (VS) kan het jaarlijkse risico op fatale reacties op SCIT in de periode 1980-2001 geschat worden op 1 op elke 2-2,5 miljoen injecties.^{5,7,10} In een recente, grote, prospectieve studie in de VS en Canada in de periode 2008-2012, waarbij 806 praktijken betrokken waren en 23,3 miljoen bezoeken (oftewel injecties) werden geregistreerd, is 1 fatale reactie beschreven.^{7,10,11} Op basis van deze gegevens is de mortaliteit de laatste decennia sterk afgenomen. Waarschijnlijk is dit een positief gevolg van een toegenomen risicobewustzijn bij de behandelende artsen.¹ Zo bleek uit deze studie dat in Noord-Amerika tegenwoordig 86% van de praktijken altijd screent op astma en slechts 9% van de praktijken patiënten met bètablokkers standaard indiceert voor SCIT.¹¹ De verlaagde mortaliteit kan echter ook het gevolg zijn van betere allergeenconcentraten en een verbeterde controle op het productieproces.

Niet-fatale systemische reacties

De incidentie van niet-fatale systemische reacties op SCIT is alleen goed te beantwoorden vanuit prospectief verzamelde data. Dit omdat door 'recall-bias' met name de minder ernstige reacties onderschat kunnen worden. In de eerder genoemde grote Noord-Amerikaanse studie traden systemische reacties jaarlijks in 83% van de deelnemende praktijken op. Hierbij werden 10 systemische reacties per 10.000 bezoeken voor SCIT (1 op de 1.000 injecties) gerapporteerd.¹¹ Het merendeel van deze systemische reacties was mild (74%) of matig (23%). Milde reacties werden omschreven als gegeneraliseerde urticaria of bovensteluchtwegsymptomen, matige reacties als astmatische symptomen met 20-40% reductie van expiratoire piekflow (PEF). Slechts 3% werd geclassificeerd als ernstige, levensbedreigende anafylaxie met meer dan 40% PEF-afname, stridor of hypotensie.¹¹ Vergelijkbare Europese studies naar de incidentie en risicofactoren van systemische reacties zijn veel kleiner. In een Italiaanse prospectieve studie werden 1.738 patiënten, met in totaal 60.785 injecties, geregistreerd. In totaal kwamen er 95 systemische reacties voor: 15,6 per 10.000 bezoeken (1 op de 639 injecties).⁸ In een Spaanse studie (488 patiënten met 17.526 injecties) werd een nog hogere incidentie gevonden: 30 per 10.000 bezoeken (1 op de 333 injecties).¹² Volgens de auteurs kan deze hogere incidentie mogelijk verklaard worden doordat bij een aantal patiënten meerdere systemische reacties werden gedocumenteerd. Bij 5 patiënten was zelfs sprake van meer dan 3 systemische reacties. In feite had

40% van de systemische reacties in deze laatste studie voorkomen kunnen worden als na de 3^e systemische reactie verdere immunotherapie was gestopt.¹²

Samenvattend: systemische reacties bij SCIT komen niet vaak voor (10-30 per 10.000 bezoeken). Dit is echter nog altijd een factor 10 meer dan bij bijvoorbeeld penicillinegebruik (10-50 per 100.000 behandelingen).¹³ Door betere bewustwording en door vermijding van risico's door behandelaren, in combinatie met een verbetering van de allergeenconcentraten, is het risico op fatale reacties de laatste decennia gelukkig zeer klein geworden.

Risicofactoren voor systemische reacties

Op basis van diverse retrospectieve studies in de jaren 80 en 90 van de vorige eeuw werden de volgende patiëntgebonden risicofactoren geïdentificeerd: ongecontroleerd astma, eerdere systemische reacties en gebruik van bètablokkers.^{1,5,10} De eerste 2 factoren leiden tot een verhoogd risico op het optreden van een systemische reactie, maar dit geldt niet voor het gebruik van bètablokkers. Het risico van bètablokkers schuilt in het feit dat adrenaline in deze gevallen niet succesvol kan worden toegepast, waardoor er een grotere kans is op een ernstig verloop van een systemische reactie. Factoren die te maken hebben met de toediening zelf, zijn eveneens belangrijk: medicatiefouten, te laat toedienen van adrenaline, onvoldoende wachttijd na de injectie of een suboptimale setting (bijvoorbeeld thuis).^{1,5}

Een andere belangrijke risicofactor is het toedienen van allergeeninjecties gedurende het pollenseizoen.^{1,5} Dit wordt verklaard doordat patiënten in deze periode al blootstaan aan verhoogde concentraties van de pollen waar zij allergisch voor zijn. Uit recente prospectieve studies blijkt dat in praktijken waar de dosis van de injectie standaard wordt verlaagd tijdens het pollenseizoen, significant minder matige tot ernstige systemische reacties voorkomen.^{10,11} Bij 50% reductie van pollenallergenen tijdens het pollenseizoen, wordt geen verhoogd risico op systemische reacties waargenomen.¹² Hoewel een verhoogde allergeenbelasting tijdens SCIT dus lijkt te leiden tot een verhoogd risico, is dit niet onderzocht voor kruisreacties.

Versnelde instelschema's worden eveneens geassocieerd met het frequenter voorkomen van systemische reacties.^{1,5,10,11} Prospectief wordt dit bevestigd: in praktijken waar deze versnelde schema's worden toegepast, worden vaker systemische reacties gezien. Het hogere risico wordt bovendien niet tegengegaan door het gebruik van premedicatie.^{10,11}

Het toedienen van meerdere allergenen tegelijkertijd lijkt geen verhoogd risico te geven op systemische reacties.⁸ Over het risico bij (gecontroleerd) astma bestaan tegenstrijdige berichten, evenals over het gebruik van ACE-remmers.^{6,8,9,10} Tot slot bestaat er in de literatuur controverse over welk type allergeen het grootste risico geeft op een systemische reactie.^{6,8,12} Er zijn aanwijzingen dat dit per leverancier verschilt en dus ook bepaald zou kunnen zijn door standaardisatie van de oplossing.⁸ Concluderend zijn de belangrijkste risicofactoren waarmee rekening gehouden moet worden: ongecontroleerd astma, eerdere systemische reacties, gebruik van bètablokkers, immunotherapie in het pollenseizoen en versnelde instelschema's.

Instelfase versus onderhoudsfase

De instelfase van de behandeling met immunotherapie wordt door veel behandelaars gezien als de kritieke fase. Vandaar dat het in Nederland gebruikelijk is dat deze fase bij de specialist in het ziekenhuis plaatsvindt. Juist tijdens de onderhoudsfase is echter de dosis van het allergeen het hoogst. Is uitbesteden van de onderhoudsfase van de immunotherapie naar de eerste lijn dan wel verantwoord?

Op basis van eerdere retrospectieve data komt niet duidelijk naar voren of ernstige systemische reacties meer in de instel- dan wel in de onderhoudsfase voorkomen; 27-59% van de ernstige reacties traden op tijdens de onderhoudsfase.^{5,6} In prospectieve studies wordt een vrijwel gelijke verdeling van systemische reacties over instel- en onderhoudsfase gezien.^{8,12} Zo kwamen in een studie bij 9 patiënten in de instelfase systemische reacties voor, terwijl bij 7 patiënten een systemische reactie optrad in de onderhoudsfase, ondanks dat de instelfase volledig probleemloos was verlopen.¹² De ernst van de systemische reactie in de onderhoudsfase was bovendien niet minder ernstig dan in de instelfase.¹² Tevens is het opmerkelijk dat een aantal patiënten zelfs na een maandenlange stabiele onderhoudsdosis, alsnog plotseling een systemische reactie ontwikkelden.¹² Hieruit blijkt dat een behandelaar altijd bedacht moet zijn op het plots en onverwacht optreden van een systemische reactie.

Beperkingen van dit literatuuronderzoek

In dit artikel worden bewust retrospectieve en prospectieve studies uit elkaar gehouden vanwege de eerder genoemde 'recall-bias'. Ook aan prospectief verzamelde data in grote observationele studies kleven echter beperkingen. De belangrijkste is dat niet gecontroleerd

kan worden of alle reacties door de behandelaren even nauwkeurig worden doorgegeven, met name als deze buiten de kliniek optreden, zoals bij vertraagde reacties. Dit zou de spreiding van de resultaten van de verschillende onderzoeken kunnen verklaren. Daarnaast zijn er lokale verschillen (onder andere in standaardisatie van de allergenen) die het onmogelijk maken om data die verzameld zijn in Noord-Amerika direct te vergelijken met Europese studies of met de praktijk in Nederland. Ondanks deze beperkingen geeft dit literatuuronderzoek een zo goed mogelijke inschatting van de risico's van SCIT.

Conclusie

Dankzij bewustwording en het vermijden van risico's door behandelaren in combinatie met verbeterde allergeenconcentraties zijn fatale reacties op SCIT de laatste decennia zeldzaam geworden. Systemische reacties op SCIT komen weinig voor: 10-30 systemische reacties per 10.000 bezoeken voor SCIT. Systemische reacties kunnen ook na 30 minuten nog optreden en een dergelijke vertraagde reactie kan eveneens ernstig verlopen. De belangrijkste risicofactoren waar rekening mee gehouden dient te worden zijn: ongecontroleerd astma, eerdere systemische reacties, gebruik van bètablokkers, immunotherapie in het pollenseizoen en versnelde instelschema's. Reductie van het pollenallergeen tijdens het seizoen kan worden overwogen om het risico op systemische reacties te beperken. Tijdens de onderhoudsfase van immunotherapie is er echter geen sprake van een verminderd risico op systemische reacties. Het lijkt daarom verstandig om risicopatiënten, met bijvoorbeeld ongecontroleerd astma of bij gebruik van bètablokkers, ook in de onderhoudsfase in de tweede lijn te behandelen. Dit is in lijn met de Nederlands richtlijn uit 2005. Overdracht van patiënten zonder verhoogd risico naar de eerste lijn kan overwogen worden in de onderhoudsfase na goed overleg en in samenwerking met de huisarts. Het is duidelijk dat ook met inachtneming van alle voorzorgsmaatregelen ernstige systemische reacties kunnen optreden. Daarom moet de huisarts zich bewust zijn van de risico's van immunotherapie en zijn praktijk moet dan ook uitgerust zijn om acute situaties op te vangen en vitale functies te ondersteunen. De mogelijkheid om de patiënt bij een acute anafylaxie te behandelen door middel van een injectie met adrenaline, prednisolon en clemastine moet aanwezig zijn, alsmede een veneuze lijn indien dit nodig is. Tevens is een goede communicatie met de behandelend arts in de tweede lijn essentieel. Systemische reacties blijken immers vaak onvermijdelijk en onvoorspelbaar te zijn.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Systemische reacties op subcutane immunotherapie (SCIT) komen weinig voor: 10-30 systemische reacties per 10.000 bezoeken voor SCIT.
2. De belangrijkste risicofactoren waar rekening mee gehouden dient te worden zijn: ongecontroleerd astma, eerdere systemische reacties, gebruik van bètablokkers, immunotherapie in het pollenseizoen en versnelde instelschema's.
3. Tijdens de onderhoudsfase van immunotherapie is geen sprake van een verminderd risico op systemische reacties.

Referenties

1. Bernstein DI, Epstein T. Systemic reactions to subcutaneous allergen immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2011;31:241-9.
2. Erekosima N, Suarez-Cuervo C, Ramanathan M, et al. Effectiveness of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *Laryngoscope* 2014;124:616-27.
3. de Groot H. Richtlijn: subcutane immunotherapie in de praktijk. *Ned Tijdschr Allergie & Astma* 2005;5:71-5.
4. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, et al. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:569-74.
5. Kannan JA, Epstein TG. Immunotherapy safety: what have we learned from surveillance surveys? *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13:381-8.
6. Rank MA, Oslie CL, Krogman JL, et al. Allergen immunotherapy safety: characterizing systemic reactions and identifying risk factors. *Allergy Asthma Pro* 2008;29:400-5.
7. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, et al. Immediate and delayed-onset systemic reactions after subcutaneous immunotherapy injections: ACAAI/AAAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy: year 2. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:426-31.
8. 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.
9. Winther L, Arned J, Malling HJ, et al. Side-effects of allergen-specific immunotherapy: a prospective multi-centre study. *Clin Exp Allergy* 2006;36:254-60.
10. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, et al. ACAAI/AAAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy, years 2008-2012: an update on fatal and nonfatal systemic allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:161-7.
11. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, et al. ACAAI and ACAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy, Year 3: what practices modify the risk of systemic reactions? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:274-8.
12. Moreno C, Cuesta-Herranz J, Fernández-Távora L, et al. Immunotherapy safety: a prospective multi-centric monitoring study of biologically standardized therapeutic vaccines for allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 2004;34:527-31.
13. Gans ROB, Hoorntje SJ, Strack van Schijndel RJM. Consultatieve inwendige geneeskunde. 2004. Bohn Stafleu & van Loghum; Houten.