



การใช้ภูมิคุ้มกันบำบัดชนิดอมใต้ลิ้นรักษาโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้

จิระพงษ์ อังคะรา พบ ว.ว. โสต นาสิก ลาริงซ์วิทยา^{1*}

¹ ภาควิชาโสต คอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

* ผู้ติดต่อ, อีเมล: girapong@nmu.ac.th

Vajira Med J. 2019; 63(5) : 391-8

<http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2019.44>

บทคัดย่อ

โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้พบได้ร้อยละ 20 ในประเทศไทย ผู้ป่วยจะมีอาการหวัดเรื้อรัง หรือพบร่วมกับภาวะแทรกซ้อน เช่น ไซนัสอักเสบ นอนกรน หรือหอบหืด การรักษาได้แก่ การหลีกเลี่ยงสารก่อภูมิแพ้ การใช้ยาต้านฮิสตามีน หรือการใช้ภูมิคุ้มกันบำบัด สารก่อภูมิแพ้ที่พบบ่อยในประเทศไทย แบ่งเป็น indoor pollen เช่น house-dust mites, house dust, cock-roaches, dogs and cats hair และสารก่อภูมิแพ้ outdoor pollen เช่น Bermuda grass, para grass, sedge, careless weed การรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัดเป็นการรักษาที่สาเหตุของโรค โดยการนำสารก่อภูมิแพ้มาฉีดใต้ผิวหนัง หรืออมใต้ลิ้นจะทำให้ร่างกายลดการตอบสนองต่ออาการแพ้สารก่อภูมิแพ้ลง โดยการทำภูมิคุ้มกันบำบัด immunotherapy เป็นการรักษาเพียงวิธีเดียวที่เปลี่ยนกลไกการเกิดโรคและให้ผลการรักษาหลังหยุดใช้ยาแล้ว สำหรับการใช้อิมมูโนบำบัดชนิดอมใต้ลิ้นรักษาโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ Sublingual immunotherapy (SLIT) พบว่าเป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ได้ผลดี ในระยะยาว พบว่า รักษาได้ทั้งอาการทางจมูกและทางตาที่เกิดจากอาการแพ้และพบว่าได้ผลดีในการรักษาอาการและลดการใช้ยาอย่างมีนัยสำคัญ โดยพบว่าประสิทธิผลการรักษาแบบ SLIT จะเริ่มในสัปดาห์ที่ 14 ซึ่งผู้ป่วยจะมีอาการลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนการศึกษาถึงความปลอดภัยก็พบได้ชัดเจนว่าไม่มีภาวะแทรกซ้อนร้ายแรงใด ๆ จากการรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัดแบบอมสารก่อภูมิแพ้ใต้ลิ้นเลย

การรักษานี้มีผลในการป้องกันโรคในระยะยาวด้วยซึ่งเป็นผลดีต่อผู้ป่วยจะทำให้ไม่ต้องใช้ยาต่อเนื่องและผลการรักษาระยะยาวมีผลป้องกันไม่ให้เกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้เกิดขึ้นได้ จึงเปลี่ยนแปลงธรรมชาติของโรคได้ นอกจากนี้ยังพบว่าไม่มีผลข้างเคียงใน systemic reaction น้อย จึงค่อนข้างปลอดภัย

SLIT จึงใช้ร่วมกับการหลีกเลี่ยงสารก่อภูมิแพ้ (Avoidance) ในการรักษาโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ได้ดี เพื่อหลีกเลี่ยงอาการแทรกซ้อนจากการรักษาควรพิจารณาทำในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ชัดเจนและไม่มีข้อห้ามในการรักษาเท่านั้น

คำสำคัญ: อิมมูโนบำบัด, โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้, หวัดเรื้อรัง



Sublingual Immunotherapy for Allergic rhinitis

Girapong Ungkhara, MD.^{1*}

¹ Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University, Bangkok, Thailand

* Corresponding author, e-mail address: girapong@nmu.ac.th

Vajira Med J. 2019; 63(5) : 391-8

<http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2019.44>

Abstract

Allergic rhinitis is found in 20 percent of Thai patients. They present with symptom of chronic rhinitis with or without complications such as sinusitis, asthma and snoring. The treatments are avoidance of allergens, pharmacotherapy and immunotherapy. The allergens commonly found in Thailand are divided into indoor pollen, such as house-dust mites, house dust, cock-roaches, dogs and cat's hair and outdoor allergens such as pollen, Bermuda grass, para grass, sedge, careless weed. We use immunotherapy to treat the underlying cause of the disease. By allergen injected under the skin. Or sublingually, to make our body reduces the allergic response to allergens. By immunotherapy, we can change natural course of the disease and keep therapeutic effects after stopping the drug.

Sublingual immunotherapy (SLIT) showed effective in the treatment of allergic rhinitis in the long term find therapeutic for both nasal and eye symptom and found to reduce drug use significantly. These results suggest that the efficacy of SLIT treatments begin in 14th week, that symptoms are reduced significantly.

The study found that was not any serious complications. SLIT with avoid allergens (Avoidance) are proper for treatment of allergic rhinitis. To avoid complication of treatment should be considered in patients with a clear indication and no contraindications to treatment.

Keywords: Immunotherapy, Allergic rhinitis, Sublingual

บทนำ

โรคภูมิแพ้พบได้บ่อยทั่วโลก และพบได้ประมาณร้อยละ 20 ของผู้ป่วยในประเทศไทย ผู้ป่วยจะมีอาการหวัดเรื้อรัง หรือพบร่วมกับภาวะแทรกซ้อน เช่น ไชนัสอักเสบ นอนกรน หรือหอบหืด การรักษาได้แก่ การหลีกเลี่ยงสารก่อภูมิแพ้โรคที่พบบ่อยมากขึ้นเรื่อยๆ โดยมีการสำรวจความชุกของโรคในประเทศไทยพบว่า เพิ่มขึ้นจากอดีตถึง 3 เท่า¹ และสารก่อภูมิแพ้ที่พบบ่อยในประเทศไทย แบ่งเป็น indoor pollen เช่น house-dust mites, house dust, cock-roaches, dogs and cats hair และสารก่อภูมิแพ้ outdoor pollen เช่น Bermuda grass, para grass, sedge, careless weed¹ โดยสาเหตุที่ทำให้ความชุกของโรคเพิ่มขึ้นนั้น ยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด ส่วนการรักษาที่สำคัญที่สุดคือหลีกเลี่ยงสารก่อภูมิแพ้ หากไม่สามารถหลีกเลี่ยงได้ จะใช้รักษาด้วยยารับประทาน หรือยาพ่นจมูก และการรักษาด้วยวิธีภูมิคุ้มกันบำบัด

การรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy) เป็นการรักษาที่สาเหตุของโรค โดยการนำสารก่อภูมิแพ้มาฉีดใต้ผิวหนัง หรืออมใต้ลิ้นจะทำให้ร่างกายลดการตอบสนองต่ออาการแพ้สารก่อภูมิแพ้ลง โดยการทำให้ภูมิคุ้มกันบำบัดเป็นการรักษาเพียงวิธีเดียวที่เปลี่ยนกลไกการเกิดโรคและให้ผลการรักษาไปตลอดชีวิต²

การรักษาด้วยวิธีภูมิคุ้มกันบำบัดหรือ immunotherapy หมายถึง การให้สารก่อภูมิแพ้ (allergen, antigen, Ag) เข้าร่างกายผู้ป่วยโรคภูมิแพ้เป็นประจำซึ่งปัจจุบันใช้วิธีบริหารยาโดยฉีดสารก่อภูมิแพ้เข้าใต้ผิวหนัง หรือ ออมใต้ลิ้น เพื่อให้เกิดผลระยะยาวในการลดอาการ แม้ในขณะที่มีสารก่อภูมิแพ้มาก เช่น ฤดูที่มีเกสรไม้ดอกบางชนิด Immunotherapy มีประสิทธิภาพมากในโรคภูมิแพ้ที่เกิดจาก IgE mediated พบว่าประสิทธิภาพการรักษาอยู่ในระดับสูงในโรค allergic rhinitis, asthma และผู้ป่วยที่มีอาการแพ้แมลงบางชนิด immunotherapy อาจใช้ร่วมกับการหลีกเลี่ยงสารก่อภูมิแพ้ (Avoidance) และควรใช้แทนกรณีที่ต้องการเปลี่ยนแปลงการดำเนินของโรคแต่จะใช้แทน pharmacotherapy ไม่ได้³

ประวัติความเป็นมา

ในปี 1873 Blackley ได้ใช้สารละลายจาก grass pollen หยดใส่ผิวหนังผู้ป่วยที่เป็นโรคภูมิแพ้ ทำให้ผิวหนังมี

wheal, erythema และ itching^{4,5} ปี 1911 Noon L เป็นคนแรกที่ทำสารละลายใช้รักษาอาการแพ้ aeroallergen โดยคิดว่า allergen ที่สกัดมาเป็น antitoxin ใช้รักษา toxin ที่ออกมาจาก pollen ได้ โดยการหยอดตาด้วยสารละลาย allergen เพื่อหาปริมาณที่พอเหมาะที่จะทำให้เกิด ophthalmic reaction⁶ Cook RA ซึ่งถือเป็นบิดาของ modern intradermal test ได้แบ่งผู้ป่วยตาม skin test ซึ่งมีระดับการแพ้แตกต่างกัน โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่ม A-D คนที่มี reaction น้อยที่สุดเริ่มให้การรักษาด้วยขนาดสารก่อภูมิแพ้ 100 Noon Unit ซึ่งเป็นการเริ่มหา optimum dose เป็นครั้งแรก⁷⁻⁸

ปี ค.ศ. 1997 เริ่มมีการใช้วิธี sublingual immunotherapy (SLIT) ปี ค.ศ. 1998 WHO รับรอง SLIT ในการรักษาภูมิแพ้ในผู้ใหญ่ ปี ค.ศ. 2001 มีการกำหนดใช้ SLIT ใน ARIA Guideline เพื่อรักษา allergic asthma ปี 2009 มี cochrane meta analysis confirm SLIT efficacy and safety ใน allergic rhinitis and conjunctivitis⁹

ปัจจุบันการทำ SLIT มีการใช้อย่างแพร่หลายมากขึ้น และเริ่มมีใช้ในโรงพยาบาล เป็นที่แรกในประเทศไทย เมื่อมกราคม ปี 2019 ที่ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

ขนาดยา (Dosage)

การทำ immunotherapy ในวิธีฉีดใต้ผิวหนัง SCIT (subcutaneous immunotherapy) มีการใช้ Ag ฉีดเข้าใต้ผิวหนังในปริมาณที่เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ (build up dose) จนถึงขนาดสูงสุดที่ร่างกายรับได้โดยไม่ผลข้างเคียง (maintenance dose) โดยขนาดสูงสุดที่ใช้โดยทั่วไปจะมี 5-20 µg ของ Ag ที่ฉีดประจำแต่ละเดือนซึ่งควรฉีดโดยบุคลากรที่ผ่านการฝึกอย่างดีแล้ว ผู้ป่วยทุกคนควรให้พักดูอาการหลังฉีด 30 นาทีในแต่ละครั้ง ระยะเวลาในการฉีดควรอยู่ระหว่าง 3-5 ปี

แต่ใน SLIT จะเริ่มให้ขนาด 1 เม็ด (ยา Acarizax) อมใต้ลิ้น 1 นาทีจากนั้นค่อยกลืนยา โดยรับยาไปอมใต้ลิ้นทุกวัน เป็นเวลาสามปีต่อเนื่องกัน และควรประเมินผลที่ได้กับภาวะผลแทรกซ้อนในการรักษานี้ในผู้ป่วยแต่ละรายไป¹

ประสิทธิภาพ (Efficacy)

Subcutaneous injection immunotherapy (SCIT)

มีประสิทธิภาพสูงในการรักษา seasonal allergic rhinitis โดยเฉพาะผู้ป่วยที่แพ้ grain, tree และ weed pollens ในการศึกษาแบบ 43 DPCT (double blind control (trial) ให้ 43 รายงานประสิทธิภาพ (>ร้อยละ 30 เมื่อเปรียบเทียบกับ placebo) ในร้อยละ 75-80 ของการศึกษา¹⁰ โดยมีประสิทธิภาพในการลดการใช้ยาในช่วงที่มีละอองเกสรมาก immunotherapy ยังมีประสิทธิภาพต่อการรักษา asthma, Cochrane Studies ใน 62 รายงานแบบ RCT ตั้งแต่ปี 1954-1998 พบว่า อาการของผู้ป่วยที่ได้ immunotherapy ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ สามารถลดการใช้ยาประจำได้ รวมทั้งลดภาวะ Hive responsive ของผู้ป่วยได้¹¹ immunotherapy ให้ผลดีมากในการรักษา seasonal asthma¹²⁻¹³

สำหรับ SLIT จากการศึกษาของ Holger Mosbech และคณะ¹⁴ พบว่าการรักษา มีประสิทธิภาพในการรักษา โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้โดยเป็นการศึกษาแบบ RCT พบว่าได้ผลดีกว่า placebo ในระยะยาวโดยติดตามอาการมากกว่าหนึ่งปีจะพบว่าผู้ป่วยมีอาการทางจมูกดีขึ้น ส่วนการศึกษาของ Hendrik N และคณะ⁴ พบว่า รักษาได้ทั้งอาการทางจมูกและทางตาที่เกิดจากอาการแพ้และการศึกษานี้ไม่พบผลข้างเคียงจากการรักษาเลย

การศึกษาของ Okamoto และคณะ¹⁵ พบว่า ในสัปดาห์ที่ 44 ผู้ชายมีอาการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) โดยอาการเริ่มลดลงในสัปดาห์ที่ 8-10 ของการรักษา ข้อบ่งชี้ของการรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัดแบบอมสารกระตุ้นภูมิแพ้ได้ดังนี้¹⁶⁻¹⁹

Allergic rhinoconjunctivitis

Positive allergy test results correlate with symptoms. Symptom control is inadequate despite avoidance measures and medications.

Patient wishes to avoid cost or adverse effects of medications.

Allergic asthma

Positive allergy test results correlate with symptoms. Asthma control is inadequate while patient is taking daily preventive medications Symptoms occur nearly year-round.

Allergic rhinitis coexists with allergic asthma.

Stinging insect hypersensitivity

Skin or in vitro testing reveals evidence of venom-specific IgE. There is evidence of systemic (not local) reaction.

จากการศึกษา ของ Martin JB²⁰ ศึกษาแบบ Meta-analysis ในงานวิจัยจำนวน 1,111 งาน มีประชากร 2871 คน ได้รับการรักษาแบบภูมิคุ้มกันบำบัด 1645 คน และ placebo 1226 คน พบว่าได้ผลดีในการรักษาอาการและลดการใช้ยาอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนการศึกษาของ Pascal D และคณะ²¹ พบว่าประสิทธิผลการรักษาแบบภูมิคุ้มกันบำบัดจะเริ่มในสัปดาห์ที่ 14 ผู้ป่วยจะมีอาการลดลงอย่างมีนัยสำคัญ

นอกจากนี้การศึกษาของ Linda C²² พบว่าการรักษา grass ragweed ได้ผลดีและปลอดภัยในหลาย ๆ พื้นที่ในสหรัฐอเมริกา ส่วนสารก่อภูมิแพ้ชนิดไรฝุ่นนั้นบ้างพื้นที่ได้ผลดีแต่ขนาดของประชากรยังไม่มาก ส่วนการศึกษาถึงความปลอดภัยก็พบได้ชัดเจนว่าไม่มีภาวะแทรกซ้อนร้ายแรงใด ๆ จากการรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัดแบบอมสารก่อภูมิแพ้ได้ทั้งสิ้นเลย

ผลระยะยาว (Long term benefit)

มีการศึกษามากมายที่แสดงให้เห็นผลระยะยาว เช่น หลังจากหยุดยาแล้ว ≥ 3 ปี ยังไม่มีอาการเลย²³ และบางการศึกษาบอกถึงการลดลงของอาการในระยะยาวของเด็กที่เป็น AR ด้วย²⁴⁻²⁵ ใน RCT ของผู้ป่วยที่แพ้ pollen ที่เป็น asthma ซึ่งพบว่าหลังหยุด immunotherapy แล้ว 2 ปี มีการลดลงของการป่วยด้วย asthma (OR 2.7 95% OL 1.3-5.6) เทียบกับ control²⁶ ดังนั้น การรักษานี้จึงมีผลในการป้องกันโรคในระยะยาวด้วยซึ่งเป็นผลดีต่อผู้ป่วยโดยไม่ต้องใช้ยาต่อเนื่อง

ความปลอดภัย (Safety)

ข้อจำกัดของ SCIT คือ ผลข้างเคียงที่รุนแรง โดยเฉพาะ systemic allergic reaction ซึ่งทำให้เกิดสภาวะ anaphylactic shock ได้ โดยมี risk factors ที่ทำให้เกิด systemic reaction ได้แก่ highly sensitivity, co seasonal allergic exposure, history of previous systemic reaction และอยู่ในช่วงที่มีอาการ asthma²⁷

แต่ใน SLIT พบว่ามีผลข้างเคียงน้อยมาก ส่วนใหญ่มีอาการเล็กน้อย ผลข้างเคียงของ SLIT ได้แก่ throat irritation, oral pruritus, ear pruritus, lip swelling, glossodynia,

swollen tongue, pharyngeal edema, nausea, tongue ulceration, upper abdominal pain, palatal swelling, mouth ulceration²⁸

กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism)

SCIT Immunotherapy ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ blocking IgG โดยพบว่าทำให้ระดับ IgG4 ในกระแสเลือดเพิ่มมากขึ้น และทำให้ไม่มีการเพิ่มระดับของ IgE ในกระแสเลือด²⁹⁻³² แม้จะพบว่าอาการทางคลินิกจะไม่สัมพันธ์กับระดับของ IgG4 แต่น่าจะสัมพันธ์กับประสิทธิภาพการทำงานของ IgG4³³⁻³⁵

และมีการสร้าง IgE ลดลงในผู้ป่วยแพ้ละอองเกสรดอกไม้ โดยมีการยับยั้งการรวมตัวและยับยั้งการกระตุ้นเซลล์ที่เกี่ยวข้อง เช่น mast cell eosinophil และ basophils ในจมูกและหลอดลมของผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ มีข้อมูลสนับสนุนถึงการปรับเปลี่ยนการตอบสนองของ T-lymphocyte เมื่อมีการได้รับ high dose exposure ของ immunotherapy³⁶ มีการปรับเปลี่ยน Th2-type ซึ่งสร้าง IL4, IL5 มาก เป็น IL10 และ TGF beta ซึ่งจะทำหน้าที่ยับยั้งการตอบสนองของ T cell และลดการตอบสนองของ IgG4, IgA รวมทั้ง down regulation ของ IgE response³⁶⁻⁴⁸ โดยการศึกษาในระยะหลังสามารถอธิบายได้ว่าสาเหตุที่ Th2 ทำงานน้อยลง เนื่องจากวัคซีนภูมิแพ้ทำให้เม็ดเลือดขาว T regulatory (Treg) ทำงานเพิ่มขึ้น⁴⁹⁻⁵¹ ซึ่งภาวะเหล่านี้ลดการเกิด late allergic response และทำให้อาการผู้ป่วยลดลงแม้ว่าจะหยุดทำ immunotherapy ไปแล้ว ดังนั้นการทำ immunotherapy จึงเป็นการรักษาที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง course ของ allergic disease

กรณี SLIT⁵² มีความแตกต่างจาก SCIT คือ ในเยื่อช่องปากจะมีลักษณะพิเศษในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน allergen จะเข้าไปกระตุ้น antigen presenting cell ในบริเวณนี้ ซึ่งได้แก่ dendritic cell (DCs) ที่พบมากในบริเวณนี้ รองลงมาคือ Langerhans cell ซึ่งจะมีระดับ MHC I ,II มากและตอบสนองร่วมต่อ CD40, CD80, CD86 ได้ดีรวมทั้งมีระดับ FcεRI สูง ซึ่งจะหลั่ง IL10 ได้มาก การศึกษาต่อมาพบว่าหลังจากรับ antigen แล้ว APCs จะ migrate ไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอต่อไป ระหว่างย้ายไปต่อมน้ำเหลือง DC จะมีการสร้าง surface protein CD 83, CCR7 อาจจะมี prim T cell ใน oral mucosa ลดการเพิ่ม T cell และไป กระตุ้นให้มี

Foxp3 regular T cell การศึกษาปัจจุบันพบว่า SLIT ทำให้มี Foxp3 cell เพิ่มขึ้นในเยื่อช่องปากและกระแสเลือดภายใน 1 เดือน มีการศึกษาที่พบว่า SLIT ทำให้ยับยั้งการเพิ่มจำนวน T cell เพิ่ม INF gamma และลด Th 2 cytokine และศึกษาต่อมาพบว่า SLIT ทำให้จำนวน eosinophil และ neutrophils ลดลง ซึ่งมีผลทำให้เกิด allergen specific tolerance เกิดขึ้น ในระหว่างที่ทำ SLIT จะมีการเพิ่มขึ้นของ Ag specific IgE ในระยะแรกจากนั้นจะเพิ่มขึ้นของ IgE โดยไม่มีการแพ้เพิ่มขึ้น รวมทั้งพบ blocking Ab หรือ IgG4 มากขึ้น ซึ่งสัมพันธ์กับการยับยั้งกับการจับของ IgE กับ B cell

สรุป

Immunotherapy มีประสิทธิภาพมากในการรักษาโรคภูมิแพ้ ที่เกิดจาก IgE mediated และพบว่ามีประสิทธิภาพการรักษาอยู่ในระดับสูงในโรค allergic rhinitis, asthma และผู้ป่วยที่มีอาการแพ้แมลงบางชนิด

กรณี sublingual immunotherapy พบว่ามีผลข้างเคียงใน systemic reaction น้อย จึงค่อนข้างปลอดภัย และผลการรักษาระยะยาวมีผลป้องกันไม่ให้เกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้เกิดขึ้นได้ จึงเปลี่ยนแปลงธรรมชาติของโรคได้

Immunotherapy จึงใช้ร่วมกับการหลีกเลี่ยงสารก่อภูมิแพ้ (Avoidance) ในการรักษาโรคภูมิแพ้ได้ เพื่อหลีกเลี่ยงอาการแทรกซ้อนจากการรักษาควรพิจารณาทำในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ชัดเจนและไม่มีข้อห้ามในการรักษาเท่านั้น

References

1. Bunnag C, Jareoncharsri P, Tantilipikorn P Epidemiology and Current Status of Allergic Rhinitis and Asthma in Thailand- ARIA Asia-Pacific Workshop Report, Asean Pac J Allergy Immunol 2009; 27: 79-86.
2. Ullrich D, Thum-Oltmer S Successful specific subcutaneous immunotherapy (SCIT) with non-modified semi-depot pollen and mite preparations Results of a post-marketing surveillance study. Allergo J 2007; 16: 193-8.
3. Bousquet J, Lockey RF and Malling HJ.WHO

- Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic disease. *Allergy* 1958; 53 (Suppl 44): 1-42.
4. Nelson, H.S: diagnostic procedures in allergy, I. Allergic skin testing, *Annals allergy* 1983; 51: 411-18.
 5. King HC End point titration and immunotherapy, *Otol Clin N Am* 1985; 18: 703-17.
 6. Noon L. Prophylactic inoculation for Hay fever. *Lancet* 1911; 1: 1572.
 7. Cooke L. The treatment of Hay fever by active immunization. *Laryngol* 1915; 25:108.
 8. Rinkel HJ. The management of clinical allergy (I, II, III), *Arch Otolaryngol* 1962; 76: 469-508, 1963; 77: 42-75, and 1963; 77: 205-25.
 9. Calderon MA, Penagos M, Sheikh A, Canonica GW, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic conjunctivitis: Cochrane systematic review and meta-analysis *Clin Exp Allergy* 2011; 41(9):1263-72.
 10. Malling HJ. Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment. *Allergy* 1998; 53: 461-72.
 11. Abramson M, Puy R and Weiner J. Immunotherapy in asthma: an updated systematic review. *Allergy* 1999; 54: 1022-41.
 12. Walker SM, Pajno GB, Torres-Lima M, Wilson DR and Durham SR. Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: a randomized, controlled trial *J allergy Clin Immunol* 2001; 107: 87-93.
 13. Creticos PS, Reed CE, Norman PS, Khoury J, Adkinson NF Jr, Buncher CR, et al. Ragweed immunotherapy in adult asthma. *N England J Med* 1996; 334(8): 501-6.
 14. Holger M, Walter C, Vibeke B, Frederic de B, Ludger K, Louise B. SQ house dust mite sublingually administered immunotherapy tablet (ALK) improves allergic rhinitis in patients with house dust mite allergic asthma and rhinitis symptoms *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 114: 134-40.
 15. Okamoto Y, Fujieda S, Okano M, Yoshida Y, Kakudo S, Masuyama K. House dust mite sublingual tablet is effective and safe in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 2017; 72: 435-43.
 16. Matthew AR, JAMES TCLI. Allergen Immunotherapy. *Mayo Clin Proc.* 2007; 82(9): 1119-23.
 17. Roberts, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R et al. EAAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018; 73: 765-98.
 18. Mubeccel A, Cezmi AA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 621-31.
 19. Natasha CG, Stephen RD. New approaches to allergen immunotherapy *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 121: 293-305.
 20. Martin JB, John HK, Richard MR. Extracts from The Cochrane Library: Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis (review) *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 136: 511-4.
 21. Pascal D, Waltraud E, Dorte R, Vibeke B, Lene T, Jorg KT. Effective treatment of house dust mite-induced allergic rhinitis with 2 doses of the SQ HDM SLIT-tablet: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 444-51.
 22. Linda C. Sublingual immunotherapy for aeroallergens: Status in the United States. *Allergy Asthma Proc* 2014; 35: 34-42.
 23. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass pollen immunotherapy. *New Eng J Med* 1999; 341: 468-75.
 24. Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daures JP and Bousquet J. Immunotherapy

- with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99 (4): 450-53.
25. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L and Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy: A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001; 31(9): 1392-7.
 26. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 251-6.
 27. Committee on safety of Medicines. Desensitisation vaccines. *BMJ* 1996; 293: 949.
 28. Nolte H, Bernstein DI, Nelson HS, Kleine-Tebbe J, Sussman GL, Seitz berg D, et al. Efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablet in North American adolescents and adults in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138(6): 1631-8.
 29. Gleich GJ, Zimmermann EM, Henderson LL, Yunginger JW. Effect of immunotherapy on immunoglobulin E and immunoglobulin G antibodies to ragweed antigens: a six-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70(4): 261-71.
 30. Lichtenstive LM, Holtzman NA, Burnett LS. A quantitative in vitro study of the chromatographic distribution and immunoglobulin characteristics of human blocking antibody. *J Immunol*. 1968; 101(2): 317-24.
 31. Gafvelin G, Thunberg S, Kronqvist M, Gronlund H, Gronneberg R, Troye-Blomberg M, et al. Cytokine and antibody responses in birch-pollen-allergic patients treated with genetically modified derivatives of the major birch pollen allergen Bet v 1. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 138: 59-66.
 32. Passalacqua G, Durham SR. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma update: Allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119: 881-91.
 33. Bousquet J, Maasch H, Martinot B, Hejjaoui A, Wahl R, Michel FB. Double-blind, placebo-controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids. II. Comparison between parameters assessing the efficacy of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1988; 82 (3 pt1): 439-46.
 34. Strait RT, Morris SC, Finkelman FD. IgG-blocking antibodies inhibit IgE-mediated anaphylaxis in vivo through both antigen interception and Fc gamma RIIB cross-linking. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 116: 883-41.
 35. Zhu D, Kepley CL, Zhang K, Saxon A. A novel human immunoglobulin Fc gamma Fc epsilon bifunctional fusion protein inhibits Fc epsilon RI-mediated degranulation. *Nat Med*. 2002; 8: 518-21.
 36. Till SJ, Fracis JN, Nouri-Aria K and Durham SR. Mechanisms of immunotherapy. Review. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113 (6): 1025-34.
 37. Francis JN, Till SJ, Durham SR. Induction of IL-10+CD4+CD25+T cells by grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111: 1255-61.
 38. Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebischer-Casaulta C, Wrzyszc M, Blaser K, et al. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol* 2003; 33: 1205-14.

39. Nouri-Aria KT, Wachholz PA, Francis JN, Jacobson MR, Walker SM, Wilcock LK, et al. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. *J Immunol.* 2004; 172: 3252-9.
40. Majori M, Bertacco S, Picoli ML, Melej R, Pileggi V, Pesci A. Specific immunotherapy downregulates peripheral blood CD4 and CD8 T-lymphocytes activation in grass pollen-sensitive asthma. *Eur Respir J.* 1998; 11(6): 1263-7.
41. Tulic MK, Fiset PO, Christodoulouopoulos P, Vaillancourt P, Desrosiers M, Lavigne F, et al. Ambal-immunostimulatory oligodeoxynucleotide conjugate immunotherapy decreases the nasal inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 235-41.
42. Bousquet J, Becker WM, Hejjaoui A, Channal I, Lebel B, Dhivert H, et al. Differences in clinical and immunologic reactivity of patients allergic to grass pollens and to multiple-pollen species. II. Efficacy of a double-blind, placebo-controlled, specific immunotherapy with standardized extracts. *J Allergy Clin Immunol.* 1991; 88(1): 43-53.
43. Durham SR, Ying S, Varney VA, Jacobson MR, Sudderick RM, Mackey IS, et al. Grass pollen immunotherapy inhibits allergen-induced infiltration of CD4+ T lymphocytes and eosinophils in the nasal mucosa and increases the number of cells expressing messenger RNA for interferon-gamma. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 97(6): 1356-65.
44. Hedlin G, Silber G, Naclerio R, Proud D, Lamas AM, Eggleston P, et al. Comparison of the in-vivo and in-vitro response to ragweed immunotherapy in children and adults with ragweed-induced rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 1990; 20(5): 491-500.
45. Klimek L, Dormann D, Jarman ER, Cromwell O, Riechelmann H, Reske-Kunz AB. Short-term pre-seasonal birch pollen allergoid immunotherapy influences symptoms, specific nasal provocation and cytokine levels in nasal secretions, but not peripheral T-cell responses, in patients with allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 1999; 29(10): 1326-35.
46. Durham SR, Varney VA, Gaga M, Jacobson MR, Varga EM, Frew AJ, et al. Grass pollen immunotherapy decreases the number of mast cells in the skin. *Clin Exp Allergy.* 1999; 29: 1490-6.
47. Wilson DR, Nouri-Aria KT, Walker SM, Panjono GB, O'Brien F, Jacobson MR, et al. Grass pollen immunotherapy: symptomatic improvement correlated with reductions in eosinophils and IL-5 mRNA expression in the nasal mucosa during the pollen season. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 107: 971-6.
48. Arvidsson MB, Lowhagen O, Rak S. Allergen specific immunotherapy attenuates early and late phase reactions in lower airways of birch pollen asthmatic patients: a double-blind placebo-controlled study. *Allergy.* 2004; 59: 74-80.
49. Francis JN, Till SJ, Durham SR. Induction of IL-10+CD4+CD25+ T cells by grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111: 1255-61.
50. Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebischer-Casaulta C, Wrzyszczyk M, Blaser K, et al. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol.* 2003; 33: 1205-14.
51. Nouri-Aria KT, Wachholz PA, Francis JN, Jacobson MR, Walker SM, Wilcock LK, et al. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. *J Immunol.* 2004; 172: 3252-9.
52. Cappella A, Durham SR. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2012; 8(10): 1499-1512.