

การทำ allergen specific immunotherapy สำหรับรักษาโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้

จิระพงษ์ อังคะธา พบ., ว.ว. โสต นาลิก ลาริงซ์วิทยา*¹
อนันต์ กุลทวิทย์พย์ พบ., ว.ว. โสต ศอ นาลิกวิทยา*

บทคัดย่อ

ถึงแม้ว่าในปัจจุบันจะมียาที่มีประสิทธิภาพสูงในการควบคุมอาการของโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ แต่ส่วนมากเป็นเพียงการรักษาตามอาการ การรักษาด้วย allergen specific immunotherapy เป็นวิธีเดียวเท่านั้นที่สามารถปรับเปลี่ยนการดำเนินของโรคได้ วิธีทำ allergen specific immunotherapy ที่เป็นที่ยอมรับ คือ วิธีฉีดเข้าใต้ผิวหนังและหยอดใต้ลิ้น การฉีด allergen เข้าใต้ผิวหนังโดยเพิ่มปริมาณ allergen ทีละน้อยได้ผลดีมากในผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ โดยพบว่าจะทำให้ระดับ IgG4 ในกระแสเลือดเพิ่มมากขึ้น และทำให้ไม่มีการเพิ่มระดับของ IgE ในกระแสเลือด สำหรับผลของ allergen specific immunotherapy ในระดับเซลล์ พบว่าจะเพิ่มการทำงานของเม็ดเลือดขาวชนิด T-helper 1 และลดการทำงานของเม็ดเลือดขาวชนิด T-helper 2 การรักษาด้วย allergen specific immunotherapy ควรเลือกทำในรายที่เหมาะสม มีข้อบ่งชี้ชัดเจน และไม่มีข้อห้าม เช่น ในรายที่เสี่ยงต่อการเกิดปฏิกิริยาแพ้แบบรุนแรง เป็นต้น

Abstract

Allergen Specific Immunotherapy for Allergic Rhinitis

Girapong Ungkhara MD, MPA¹
Anan Kulataweesap MD

Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine Vajira Hospital, University of Bangkok Metropolis

¹ Corresponding author, email address: girapong@gmail.com

Nowadays there are many available drugs which can effectively control allergic rhinitis symptoms; however, most of them are symptomatic treatment. Allergen specific immunotherapy is the only modality treatment that can alter the natural course of disease. Acceptable routes of administration are by subcutaneous injection or sublingual application. Dose-escalation of allergen by subcutaneous injection could significantly improve allergic rhinitis. Allergen specific immunotherapy can increase IgG4 and suppress blood level of IgE. Regarding the cell-mediated

* ภาควิชาโสต ศอ นาลิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยกรุงเทพมหานคร

¹ ผู้ติดต่อ, อีเมล: girapong@gmail.com

immunity, allergen specific immunotherapy could increase T-helper 1 function while decrease T-helper 2 function. Allergen specific immunotherapy should be used in allergic rhinitis patients with appropriate indications and without contraindication such as history of severe anaphylaxis to avoid serious complication of anaphylaxis.

Keywords: allergic rhinitis, allergen specific immunotherapy, indication

บทนำ

Allergen specific immunotherapy หมายถึง การฉีดสารก่อภูมิแพ้ (allergen, antigen, Ag) ให้แก่ผู้ป่วยโรคภูมิแพ้เป็นประจำเพื่อให้เกิดผลระยะยาวในการลดอาการแพ้ แม้ในขณะที่มีสารก่อภูมิแพ้มาก เช่น ฤดูที่มีเกสรไม้ดอกบางชนิด allergen specific immunotherapy มีประสิทธิภาพมากในโรคภูมิแพ้ที่เกิดจาก Immunoglobulin E (IgE mediated disease) โดยมีประสิทธิภาพการรักษาอยู่ในระดับสูงในโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้โรคหอบหืดจากภูมิแพ้ และผู้ป่วยที่มีอาการแพ้แมลงบางชนิด allergen specific immunotherapy ควรใช้ร่วมกับการรักษาที่หลีกเลี่ยงสารก่อภูมิแพ้ และใช้ในกรณีที่ต้องการเปลี่ยนแปลงการดำเนินของโรค แต่จะใช้แทนการรักษาด้วยยาไม่ได้¹

ในบทความนี้จะรวบรวมข้อมูลเรื่อง allergen specific immunotherapy ในการรักษาโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้เป็นหลัก เนื่องจากบทความเกี่ยวกับเรื่องนี้ในโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ยังมีไม่มากนัก ข้อมูลที่นำมาใช้รักษาในระยะแรก ๆ มักอ้างอิงจากประสิทธิภาพของการรักษาในโรคหอบหืดจากภูมิแพ้

ประวัติความเป็นมา

ในปี ค.ศ. 1873 Blackley ได้ใช้สารละลายจาก grass pollen หยดใส่ผิวหนังผู้ป่วยที่เป็นโรคภูมิแพ้ ทำให้ผิวหนังมีอาการบวมแดง และคัน^{2,3}

ปี ค.ศ. 1911 Noon เป็นคนแรกที่ทำสารละลายจากละอองเกสรของวัชพืช ใช้รักษาอาการแพ้ aeroallergen โดยคิดว่า allergen ที่สกัดมาเป็น antitoxin ใช้รักษา toxin ที่มาจาก pollen ได้ โดยการหยอดตาด้วยสารละลาย allergen เพื่อหาปริมาณที่พอเหมาะที่จะทำให้เกิดปฏิกิริยาทางตาโดยขณะนั้นมีการวัดปริมาณสารละลายเป็น Noon unit⁴

Noon unit คือ ขนาดของ allergen ที่แยกได้ 1:1,000,000 ของเกสรต้น Timothy แต่ในปัจจุบัน Noon หรือ allergen unit บอกถึงปริมาณ extract จาก 1 ไมโครกรัม ของ allergen บางครั้งอาจใช้น้ำหนักต่อปริมาตร (weight/volume: W/V) แทน

เช่น 1:20 คือ allergen extract ที่ อัตราส่วน 1 กรัม ของ allergen ต่อสารละลาย 20 มล.⁴

Cooke⁵ ซึ่งเป็นผู้นำในการทดสอบภูมิแพ้ใต้ผิวหนังแนวใหม่ (modern intradermal test) ได้แบ่งผู้ป่วยตาม skin test ซึ่งมีระดับการแพ้แตกต่างกัน โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่ม คนที่มีปฏิกิริยาน้อยที่สุดจะเริ่มให้การรักษาด้วยขนาดสารก่อภูมิแพ้ 100 Noon unit ซึ่งเป็นการเริ่มหาขนาดยาที่เหมาะสมในการรักษาเป็นครั้งแรก⁵

ในปี ค.ศ. 1920 Hensel โสต ศอ นาสิกแพทย์ของ Mayo Clinic เริ่ม allergen specific immunotherapy ด้วยสารก่อภูมิแพ้ปริมาณกลาง ๆ (moderate dose of allergen) แล้วเพิ่มสารก่อภูมิแพ้เป็นปริมาณมาก (maximum dose) ด้วย 1:100 หรือ 1:10 และพบว่าอาการผู้ป่วยจะดีขึ้นที่ขนาดปริมาณปานกลาง (moderate dose) ด้วย 1:1,000 หรือ 1:10,000 จากนั้นจึงเริ่มใช้ขนาดน้อยลงเพื่อหาว่าผู้ป่วยตอบสนองได้ดีที่สุดที่ระดับใด และควรเป็นระดับที่ผู้ป่วยทนได้โดยไม่มีปฏิกิริยาภูมิแพ้เกิดขึ้น⁶ ซึ่งต่อมา Rinkel⁶ แพทย์โรคภูมิแพ้ เป็นผู้เริ่มวิธีเจือจางสารก่อภูมิแพ้ที่ผิวหนังครั้งละ 5 เท่า (five-fold skin titration) โดยประเมินจากการบวมของผิวหนังเมื่อเริ่มมีปฏิกิริยาภูมิแพ้ซึ่งต่อมาเรียกว่า “end point for titration” Rinkel สังเกตพบว่าผู้ป่วยจะมีอาการดีขึ้นเมื่อได้ “relieving dose” ซึ่งพบในผู้ป่วยแพ้ ragweed โดยได้รับประมาณ 0.5 มล. ของ end point concentration ซึ่งถือได้ว่าเป็นจุดเริ่มต้นของการทำ allergen specific immunotherapy แบบ serial end point titrations⁶⁻⁸

ขนาดของ allergen ที่ใช้

การทำ allergen specific immunotherapy โดยทั่วไปจะใช้วิธีฉีดสาร Ag เข้าใต้ผิวหนังที่ละน้อยและฉีดเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ (build up dose) จนถึงขนาดสูงสุดที่ร่างกายรับได้ (maintenance dose) โดยขนาดสูงสุดที่ใช้โดยทั่วไปที่ฉีดประจำแต่ละเดือนจะมี 5-20 ไมโครกรัมของ Ag¹ ซึ่งควรฉีดโดยบุคลากรที่ผ่านการฝึกอย่างดีแล้ว ผู้ป่วยทุกคนควรให้พักดูอาการหลังฉีด 30 นาทีในแต่ละครั้ง ระยะเวลาในการฉีดควรอยู่ระหว่าง 3-5 ปี¹ และควร

ประเมินผลที่ได้กับภาวะผลแทรกซ้อนในการรักษานี้ในผู้ป่วยแต่ละรายไป หรืออาจจะพิจารณาการทำ allergen specific immunotherapy ด้วยวิธีอื่น เช่น หยอด Ag ใต้ลิ้นที่เรียกว่า sublingual immunotherapy แทนก็ได้¹ ขนาด Ag ที่ใช้หยอดใต้ลิ้นจะเริ่มใช้ตั้งแต่ 300 IR ขึ้นไป (IR เป็นหน่วยที่นับขนาดของสารก่อภูมิแพ้ที่ทำให้เริ่มปฏิกิริยาภูมิแพ้ได้)⁹ ส่วนการหยอดจมูกจะใช้ขนาด Ag ตั้งแต่ 125-1000 UB/ml (UB = Biologic Unit)¹⁰

วิธีบริหารยา

โดยทั่วไปใช้วิธีฉีดใต้ผิวหนังแต่ละระยะหลังพบว่าการหยอดใต้ลิ้นก็มีการศึกษาว่าใช้ได้ผลกับโรคภูมิแพ้และถึงแม้ว่าได้ผลแต่ประสิทธิภาพยังด้อยกว่าวิธีฉีดใต้ผิวหนัง^{11,12} ส่วนการหยอดในจมูกมีการศึกษาว่าได้ผลดีแต่ไม่เป็นที่นิยมเพราะมีผลข้างเคียงเฉพาที่ เช่น คันจมูก คัดจมูก และยังคงต้องใช้การรักษาด้วย antihistamine หรือ sodium cromoglycate ก่อนให้ยา^{13,14}

ประสิทธิภาพของการรักษา

การทำ allergen specific immunotherapy โดยวิธีฉีดสาร Ag เข้าใต้ผิวหนังที่ละน้อย (subcutaneous injection immunotherapy) มีประสิทธิภาพสูงในการรักษา seasonal allergic rhinitis โดยเฉพาะผู้ป่วยที่แพ้ละอองเกสรพืชและวัชพืช Mailling¹⁵ ได้ทำการรวบรวมการศึกษาแบบสุ่มปกปิดเปรียบเทียบการรักษาด้วย allergen specific immunotherapy กับ placebo ในผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ทั้งหมด 43 การศึกษา พบว่าร้อยละ 75-80 ของการศึกษาทั้งหมด การใช้ allergen specific immunotherapy ให้ผลการรักษาดีขึ้นมากกว่า placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลระยะยาวจากการรักษา

สำหรับผลการรักษาระยะยาวใน allergic rhinitis ยังไม่ชัดเจน แต่มีรายงานที่พบว่าในผู้ป่วยที่เป็นทั้งโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้และโรคหอบหืดจากภูมิแพ้ เมื่อรักษาโรคหอบหืดด้วย allergen specific immunotherapy แล้วอาการจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ในระยะยาวก็ดีขึ้นด้วย^{16,17} ดังนั้นการทำ allergen specific immunotherapy จึงมีผลในการป้องกันโรคในระยะยาวด้วยซึ่งเป็นผลดีต่อผู้ป่วยโดยไม่ต้องใช้ยาต่อเนื่อง

ความปลอดภัย

ข้อจำกัดของ allergen specific immunotherapy คือผลข้างเคียงที่รุนแรง โดยเฉพาะ systemic allergic reaction ซึ่งทำให้เกิดสภาวะ anaphylactic shock ได้ โดยปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้

เกิด systemic reaction ได้แก่ highly sensitivity, co-seasonal allergic exposure มีประวัติเคยเกิด systemic reaction และอยู่ในช่วงที่มีอาการหอบหืด¹⁸

กลไกในการรักษา

เมื่อนิดสารก่อภูมิแพ้ที่ละน้อยเข้าใต้ผิวหนังตามเวลาที่กำหนดแล้วจะทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ blocking IgG โดยพบว่าทำให้ระดับ IgG4 ในกระแสเลือดเพิ่มมากขึ้น และทำให้ไม่มีการเพิ่มระดับของ IgE ในกระแสเลือด¹⁹⁻²² ในด้าน IgE พบว่ามีการสร้าง IgE ลดลงในผู้ป่วยแพ้ละอองเกสรดอกไม้ที่ได้รับการฉีดสารก่อภูมิแพ้ โดยมีการยับยั้งการรวมตัวและยับยั้งการกระตุ้นเซลล์ที่เกี่ยวข้อง เช่น mast cell, eosinophil และ basophil ในจมูกและหลอดลมของผู้ป่วยโรคภูมิแพ้^{23,24} และยังมีข้อมูลสนับสนุนถึงการปรับเปลี่ยนการตอบสนองของ T-Lymphocyte เมื่อได้รับ high dose exposure ของ allergen specific immunotherapy¹⁹ โดยมีการปรับเปลี่ยนเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด T-helper 2 ซึ่งสร้าง interleukin 4, interleukin 5 มาก เป็นสร้าง interleukin 10 และ TGF beta มาก ซึ่ง interleukin 10 และ TGF beta จะทำหน้าที่ยับยั้งการตอบสนองของ T cell ชนิด T-helper 2 และลดการตอบสนองของ IgG4, IgA รวมทั้งลดการตอบสนองของ IgE^{25,26} โดยการศึกษาในระยะหลังสามารถอธิบายได้ว่าสาเหตุที่ T-helper 2 ทำงานน้อยลง เนื่องจาก allergen specific immunotherapy ทำให้เม็ดเลือดขาว T regulatory (T-reg) ทำงานเพิ่มขึ้น มีการสร้าง T-helper 1 มากขึ้น^{27,28} ซึ่งภาวะเหล่านี้ลดการเกิดการอักเสบจากปฏิกิริยาภูมิแพ้ชนิด late allergic reaction และทำให้อาการผู้ป่วยลดลงแม้ว่าจะหยุดทำ allergen specific immunotherapy ไปแล้ว ดังนั้นการทำ allergen specific immunotherapy จึงเป็นการรักษาที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการดำเนินโรคของโรคภูมิแพ้

ข้อบ่งชี้สำหรับการรักษา^{1,12}

ได้แก่ โรคที่เกิดจากผลของปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับ IgE (IgE mediated disease) ผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ที่ไม่สามารถหลีกเลี่ยงสารก่อภูมิแพ้ได้ ใช้เพื่อลดการเกิดอาการแพ้จากสารก่อภูมิแพ้ และใช้ในผู้ป่วยที่เข้าใจข้อจำกัดและความเสี่ยงที่จะเกิดจากการรักษาได้

ข้อห้ามในการรักษา

ได้แก่ หอบหืดที่ควบคุมไม่ได้ ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม beta blocker ผู้ป่วยที่มีโรคทางด้านภูมิคุ้มกันอื่น ๆ ผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 5 ปี และผู้ป่วยที่เริ่มตั้งครรภ์ (กรณีตั้งครรภ์อยู่แล้วหากได้รับการฉีดยาอยู่แล้วก็ให้รักษาต่อเองได้)

การพัฒนาการรักษาในอนาคต

ปัจจุบันมีการใช้เทคโนโลยีใหม่เพื่อพัฒนาการทำ allergen specific immunotherapy ให้มีความปลอดภัยและมีประสิทธิผลยิ่งขึ้นกว่าเดิม เช่นการพัฒนา non-anaphylactic allergens สำหรับการเกิดโรคแพ้ละอองของต้น cedar ได้แก่ peptide-based allergens ซึ่งจะไม่จับกับ IgE ไม่กระตุ้น mast cells แต่สามารถปรับเปลี่ยน T-helper 1 / T-helper 2 response เพิ่มการสร้าง IL-10 และกระตุ้นการสร้าง cry-consensus peptide (CCP)^{11,12,29,30} และการใช้ Phl p2 สำหรับโรคแพ้ Timothy grass pollen^{31,32} นอกจากนี้ยังมีการศึกษาการให้วัคซีนแบบ passive immunization โดยการให้ specific IgG ซึ่งมีการทดลองให้ ragweed immune gammaglobulin ร่วมกับการฉีดวัคซีนมาตรฐานและพบว่าสามารถควบคุมอาการได้ดีกว่าการฉีดวัคซีนมาตรฐานเพียงอย่างเดียวในการรักษาโรคหอบหืดที่เกิดจากภูมิแพ้³³

สรุป

Allergen specific immunotherapy มีประสิทธิภาพสูงในการรักษาโรคภูมิแพ้ที่เกิดจากโรคของ IgE-mediated รวมทั้งโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ allergen specific immunotherapy อาจใช้ร่วมกับการหลีกเลี่ยงสารก่อภูมิแพ้ การรักษาวิธีนี้ควรพิจารณาทำในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ชัดเจนเพื่อหลีกเลี่ยงอาการแทรกซ้อน

เอกสารอ้างอิง

- Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53 (Suppl 44): 1-42.
- Nelson HS. Diagnostic procedures in allergy, I. Allergic skin testing. *Ann Allergy* 1983; 51: 411-8.
- King HC. End point titration and immunotherapy. *Otolaryngol Clin North Am* 1985; 18: 703-17.
- Noon L. Prophylactic inoculation for Hay fever. *Lancet* 1911; 1: 1572-4.
- Cooke RA. The treatment of Hay fever by active immunization. *Laryngol* 1915; 25: 108-12.
- Rinkel HJ. The management of clinical allergy I. General considerations. *Arch Otolaryngol* 1962; 76: 491-508.
- Rinkel HJ. The management of clinical allergy II. Etiologic factors and skin titration. *Arch Otolaryngol* 1963; 77: 42-75.
- Rinkel HJ. The management of clinical allergy III. Inhalant allergy therapy. *Arch Otolaryngol* 1963; 77: 205-25.
- Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jäger S, Montagut A, et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1338-45.
- Passalacqua G, Canonica GW. Local nasal specific immunotherapy for allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2006; 2: 117-23.
- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group. World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (5 Suppl): S147-334.
- Join Task Force on Practice Parameters. Allergen immunotherapy: a practice parameter. American Academy of Allergy. American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90 (1 Suppl 1): 1-40.
- 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.
- Canonica GW, Passalacqua G. Noninjection routes for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 437-48.
- Malling HJ. Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment. *Allergy* 1998; 53: 461-72.
- Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daurés JP, 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, 450-3.

17. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, 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: 1392-7.
18. Committee on safety of Medicines. Desensitisation vaccines. *BMJ* 1996; 293: 949-53.
19. 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: 261-71.
20. Lichtenstein 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: 317-24.
21. Gafvelin G, Thunberg S, Kronqvist M, Grönlund H, Grönneberg 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.
22. Passalacqua G, Durham SR; Global Allergy and Asthma European Network. Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 881-91.
23. 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 Pt 1): 439-46.
24. 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 Clin Invest* 2006; 116: 883-41.
25. Zhu D, Kepley CL, Zhang M, 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.
26. Till SJ, Francis JN, Nouri-Aria K, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 1025-34.
27. 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.
28. 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.
29. Takaiwa F. A rice-based edible vaccine expressing multiple T-cell epitopes to induce oral tolerance and inhibit allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007; 27: 129-39.
30. Hiroi T, Takaiwa F. Peptide immunotherapy for allergic diseases using a rice-based edible vaccine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 455-60.
31. Mothes-Luksch N, Stumvoll S, Linhart B, Focke M, Krauth MT, Hauswirth A, et al. Disruption of allergenic activity of the major grass pollen allergen Phl p 2 by reassembly as a mosaic protein. *J Immunol* 2008; 181: 4864-73.
32. Wallmann J, Proell M, Stepanoska T, Hantusch B, Pali-Schöll I, Thalhamer T, et al. A mimotope gene encoding the major IgE epitope of allergen Phl p 5 for epitope-specific immunization. *Immunol Lett* 2009; 122: 68-75.
33. Gleich GJ, Yunginger JW. Ragweed hay fever: treatment by local passive administration of IgG antibody. *Clin Allergy* 1975; 5: 79-87.