

TỔNG QUAN VỀ LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH ĐẶC HIỆU VỚI DỊ NGUYÊN

Phan Thị Minh Phương¹, Trần Thanh Loan¹

TÓM TẮT

Cơ sở lý luận: Liệu pháp miễn dịch đặc hiệu dị nguyên (AIT: allergen specific immunotherapy) đang là phương pháp duy nhất điều trị bệnh dị ứng da tiềm năng. Liệu pháp này bao gồm việc sử dụng liều cao và lặp lại các chất gây dị ứng bằng đường tiêm dưới da (SCIT: subcutaneous immunotherapy) hoặc dùng ngậm dưới lưỡi (SLIT: sublingual immunotherapy), để tạo ra trạng thái dung nạp miễn dịch lâu dài. Phương pháp điều trị này làm thay đổi biểu hiện của bệnh dị ứng, bảo vệ cơ thể chống lại sự tiến triển của bệnh và cải thiện triệu chứng với hiệu quả kéo dài nhiều năm sau khi ngừng điều trị.

Các tế bào T điều hòa (Treg) đã được xác định là yếu tố điều hòa chính của quá trình dung nạp miễn dịch ngoại vi với dị nguyên. Chúng mang dấu ấn CD4+ và CD25+. Treg ức chế hoạt động tế bào Th1, Th2 hiệu lực, ức chế IgE đặc hiệu với dị nguyên, kích thích tạo IgG4, ức chế hoạt động dưỡng bào, bạch cầu ái kiềm và bạch cầu ái toan.

IL-10 được tiết ra ngày càng tăng trong AIT. IL-10 ảnh hưởng đến điều hòa tổng hợp của cả IgE và IgG4 đặc hiệu với dị nguyên. IL-10 ức chế hiệu quả IgE đặc hiệu với dị nguyên, đồng thời làm tăng sản xuất IgG4. Hầu hết tỷ lệ IgE / IgG4 đều giảm trong suốt quá trình AIT là do sự chuyển đổi đáp ứng miễn dịch từ Th2 sang Treg. Bệnh dị ứng có thể là hậu quả của sự mất cân bằng giữa hoạt động của tế bào lympho T điều hòa (Treg) và lympho Th2.

Các hướng nghiên cứu mới như liệu pháp miễn dịch bằng peptid, DNA kích thích miễn dịch, AIT kết hợp kháng IgE cho những kết quả đáng khích lệ, tuy vậy cần nghiên cứu đánh giá về tính an toàn và hiệu quả của chúng.

Từ khóa: dị ứng, tiêm dưới da, ngậm dưới lưỡi, Treg, Th2, IL10, CpG DNA

¹ Bộ môn Miễn dịch - Sinh lý bệnh, Trường Đại học Y Dược Huế

Chịu trách nhiệm chính: Phan Thị Minh Phương. Email: phuong66@gmail.com

Ngày nhận bài: 31/10/2018; Ngày phản biện khoa học: 09/11/2018; Ngày duyệt bài: 15/11/2018

Abstract**OVERVIEW OF THE ALLERGEN SPECIFIC IMMUNOTHERAPY**

Background: Allergen specific immunotherapy represents the potentially curative and specific method of treatment. This therapy includes the use of high doses and repeated administration of allergens by subcutaneous immunotherapy or sublingual immunotherapy to produce a long-lasting immune tolerance. Allergen specific immunotherapy changes the appearance of allergies, protects the body against the progression of the disease and improves symptoms with long-lasting effects after stopping treatment.

Regulatory T (Treg) cells have been identified as key regulators of immunologic processes in peripheral tolerance to allergens. They have CD4+CD25+ surface markers. Treg cells suppress the effector T(H)1, T(H)2 cells; suppress the allergen-specific IgE and induce IgG4; suppress the mast cells, basophils, and eosinophils.

IL10 is increasingly secreted in AIT. It affects to the regulatory synthesis of allergen specific IgE and IgG4. IL-10 inhibits IgE and enhances IgG4 production. IgE/IgG4 reducing rate in AIT processes is due to shifting of the immune response from Th2 to Treg. Allergic disease can result from an inappropriate balance between allergen activation of regulatory CD4+CD25+ T cells and effector Th2 cells.

Novel approaches to allergen-specific immunotherapy such as peptid-based immunotherapy, DNA immunization and AIT combines anti IgE have encouraging results, however their safety and effectiveness need to continue research.

Keywords: allergy, subcutaneous immunotherapy, sublingual immuno therapy, Treg, Th2, IL10, CpG DNA.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ:

Các bệnh dị ứng như viêm mũi dị ứng, hen, dị ứng thức ăn, chàm... làm suy giảm đáng kể chất lượng cuộc sống của bệnh nhân và làm tăng chi phí chăm sóc sức khỏe cho người bệnh, do đó đây là một vấn đề y tế toàn cầu và tác động mạnh mẽ đến kinh tế xã hội[1], [2]. Tỷ lệ mắc bệnh dị ứng tăng đáng kể trong những thập kỷ qua, ảnh hưởng đến 30% dân số trên toàn thế giới.

Những hiểu biết ngày một rõ hơn về các cơ chế phức tạp của bệnh dị ứng đã giúp xác định các đích phân tử mới đầy tiềm năng cho các liệu pháp can thiệp miễn dịch. Ví dụ: kháng IgE, các chất đối kháng leukotriene hoặc kháng IL-5 là các liệu pháp nhằm vào con đường đặc hiệu liên quan đến phản ứng viêm dị ứng[3]. Tuy nhiên, để tạo ra trạng thái dung nạp miễn dịch lâu dài sau khi ngừng điều trị thì liệu pháp miễn dịch đặc hiệu với dị nguyên (AIT: allergen specific immunotherapy) vẫn là phương pháp điều trị bệnh dị ứng đầy

tiềm năng. Liệu pháp này bao gồm việc sử dụng liều cao và lặp lại các chất gây dị ứng, thường là tiêm dưới da (SCIT: subcutaneous immunotherapy) hoặc dùng ngậm dưới lưỡi (SLIT: sublingual immunotherapy). AIT làm thay đổi biểu hiện của bệnh dị ứng, bảo vệ cơ thể chống lại sự tiến triển của bệnh và cải thiện triệu chứng với hiệu quả kéo dài nhiều năm. Hiểu biết về các cơ chế miễn dịch trong AIT đã được cải thiện đáng kể trong những thập kỷ qua và những liệu pháp mới cũng đã mang lại những hiệu quả nhất định trong việc đẩy lùi bệnh dị ứng.

II. NỘI DUNG TỔNG QUAN

AIT đã được áp dụng để điều trị dị ứng phấn hoa cỏ khô (sốt hay) từ năm 1911. Liệu pháp này nhanh chóng mở rộng để điều trị dị ứng các loại phấn hoa khác, với dị nguyên xuất hiện quanh năm theo mùa và với bệnh hen phế quản[4]. Hiệu quả của liệu pháp này đối với hai bệnh viêm mũi dị ứng và hen phế quản chỉ được nghiên cứu sau đó vài chục năm, giúp chúng ta hiểu được dần dần các cơ chế miễn dịch cơ bản của liệu pháp này. Cơ chế chính của liệu pháp này bao gồm: kích thích sản xuất các tế bào lympho T điều hòa; thay đổi đáp ứng miễn dịch của tế bào Th2 và chuyển đổi kháng thể đặc hiệu dị ứng là IgE sang IgG4[5].

2.1. Cơ chế và hiệu quả của AIT

2.1.1. Hiệu quả giải mẫn cảm sớm

Các cơ chế miễn dịch của AIT vẫn đang được tiếp tục làm rõ. Hiệu quả sớm nhất là làm giảm sự nhạy cảm của dưỡng bào (hay tế bào mast) và bạch cầu ái kiềm, sau đó là thay đổi ở tế bào lympho T đặc hiệu với dị nguyên và cuối cùng là tác động lên tế bào lympho B, IgE cũng như các dưỡng bào, bạch cầu ái kiềm và bạch cầu ái toan. Mặc dù phải sử dụng AIT trong nhiều năm thì lượng

kháng thể IgE và tính mẫn cảm của da qua trung gian IgE mới giảm rõ rệt, nhưng hầu hết bệnh nhân được điều trị bằng AIT vào giai đoạn sớm với dị nguyên là ong đều an toàn sau khi bị ong đốt [6]. Người ta thấy rằng, các chất trung gian hóa học của phản ứng phản vệ (histamine và leukotriene) được phóng thích trong khi thực hiện AIT và khi thử nghiệm cho ong đốt, tuy nhiên nó không gây ra đáp ứng phản vệ toàn thân. Sự phát tán các chất này dưới ngưỡng gây dị ứng toàn thân có thể đã làm giảm hàm lượng các chất trong các túi hạt và có thể đã ảnh hưởng đến ngưỡng kích hoạt của các dưỡng bào và bạch cầu ái kiềm[7]. Sự giảm các chất trung gian hóa học trong các tế bào này đã được chứng minh rõ qua phân tích in vitro một thời gian ngắn sau khi bắt đầu AIT. Ngoài ra, việc ức chế dưỡng bào và bạch cầu hạt ái kiềm tiếp tục ảnh hưởng bởi sự thay đổi các yếu tố miễn dịch khác như tạo ra các tế bào Treg (tế bào lympho T điều hòa) đặc hiệu kháng nguyên và giảm các IgE đặc hiệu.

2.1.2. Hình thành tế bào Treg và dung nạp tế bào lympho T ngoại vi

Bước thiết yếu trong AIT là cảm ứng tạo trạng thái dung nạp miễn dịch cho các tế bào lympho T ngoại vi. Sự hình thành các tế bào Treg đặc hiệu với dị nguyên tạo khả năng dung nạp miễn dịch cho tế bào lympho T ngoại vi, làm kìm hãm sự tăng sinh và tác dụng của các cytokine chống lại dị nguyên.

Các tế bào Treg tiết chất ức chế cytokine này có dấu ấn CD4+ và CD25+, vậy chúng có phải là những tế bào Tr1 được nâng cấp lên CD25+ hay đây những tế bào Treg CD4+ CD25+ tự nhiên. Ngoài ra, các tế bào Treg CD4+ CD25+ lấy từ người bị dị ứng giảm khả năng ức chế tăng sinh tế bào T CD4+ CD25-. Điều này gợi ý rằng sự tăng tạo tế bào Treg CD4+ CD25+ có vai trò trong AIT. TGF- β -

chất do Treg tăng tiết, đóng vai trò kìm hãm trong bệnh dị ứng: ức chế các tế bào T đặc hiệu với dị nguyên đồng thời giúp sửa chữa các mô. Nếu lượng TGF- β vẫn còn nhiều trong viêm dị ứng, thì vai trò sửa chữa và ức chế của TGF- β mất cân bằng, nó làm cho bệnh dị ứng nặng thêm thay vì kiểm soát các đáp ứng miễn dịch.

Người khỏe mạnh và người bị dị ứng đều biểu lộ cả 3 nhóm Th1, Th2 và Tr1 đặc hiệu với dị nguyên theo tỷ lệ khác nhau. Sự thay đổi nhóm ưu thế và sự cân bằng giữa nhóm Th2 và Treg có thể làm cho bệnh dị ứng nặng lên hay thoái lui. Một nghiên cứu khác về phản ứng miễn dịch ở những người khỏe mạnh với dị nguyên đã chứng minh rằng các tế bào Treg CD4+ CD25+ liên quan đến sự thuyên giảm tự nhiên của bệnh dị ứng sữa bò[9]. Ở trẻ em đã khỏi bệnh dị ứng (dung nạp miễn dịch ở trẻ em), tần suất tế bào TCD4+ CD25+ lưu hành cao hơn và giảm đáp ứng tăng sinh in vitro tế bào đơn nhân máu ngoại vi đối với β -lactoglobulin trong sữa bò so với trẻ đang bị dị ứng trên lâm sàng.

Đáp ứng tăng sinh tế bào in vitro khi tiếp xúc với nickel ở người khỏe mạnh, không bị dị ứng cho thấy tế bào T CD4+ tăng mạnh trong khi lượng Treg CD4+ CD25+ cạn kiệt[10]. Ngoài ra, nghiên cứu sử dụng liệu pháp miễn dịch trong điều trị viêm khớp dạng thấp cũng cho thấy gia tăng đáng kể số lượng tế bào Treg Foxp3+ CD4+ CD25+ trong máu ngoại vi[11]. Tế bào Treg CD25+ đặc trưng bởi sự biểu hiện của gene Foxp3 điều hòa phiên mã ở chuột (gene FOXP3 ở người), gene đóng vai trò chủ yếu trong sự phát triển và chức năng tế bào Treg. Sự phát triển tự phát của viêm dị ứng đường hô hấp, tăng IgE và tăng bạch cầu ái toan cùng các bệnh tự miễn khác ở chuột đột biến gene Foxp3 là bằng chứng thuyết phục cho tầm quan trọng của nó trong viêm

dị ứng. Những người mắc hội chứng rối loạn điều hòa miễn dịch gây bệnh đường ruột, bệnh lý đa nội tiết liên quan tới nhiễm sắc thể giới tính X cũng có ảnh hưởng tương tự. Hầu hết những người này đều có tăng IgE và chàm do đột biến gen FOXP3. Rối loạn điều hòa tế bào T hiệu ứng trong các thương tổn viêm da cơ địa do thiếu hụt tế bào lympho T CD4+ CD25+ FOXP3+ ở lớp hạ bì cũng góp phần củng cố cho những phát hiện này.

2.1.3. Điều biến đáp ứng IgE đặc hiệu dị nguyên và các dưới lớp IgG trong AIT

IgE đặc hiệu trong huyết thanh cũng như IgE gắn với thụ thể Fc ϵ RI trên bề mặt dưỡng bào và bạch cầu ái kiềm ở bệnh nhân dị ứng là một tiêu chuẩn xác định bệnh dị ứng. Trong suốt quá trình AIT, tế bào lympho T ngoại vi nhanh chóng được dung nạp miễn dịch, tuy nhiên không có bằng chứng dung nạp miễn dịch của tế bào lympho B ở giai đoạn đầu. Việc tiếp xúc tự nhiên với một chất gây dị ứng làm tăng tổng hợp IgE. Tương tự như vậy, AIT làm tăng thoáng qua IgE đặc hiệu trong huyết thanh ở giai đoạn đầu, rồi giảm dần sau vài tháng hoặc vài năm điều trị. Những bệnh nhân nhạy cảm với phấn hoa được giải miễn cảm không thấy sự tăng lên của IgE huyết thanh trong mùa phấn hoa[12]. Tuy nhiên, nồng độ IgE thay đổi không giải thích được sự giảm miễn cảm với dị nguyên trong AIT, vì giảm IgE huyết thanh xảy ra tương đối muộn và không tương quan với cải thiện lâm sàng sau AIT.

Các dưới lớp của IgG, đặc biệt là IgG4, có vai trò “bắt giữ” dị nguyên trước khi chúng gắn với IgE trên màng tế bào hiệu ứng, do đó không làm kích hoạt dưỡng bào và tế bào ái kiềm. Tuy nhiên, mối quan hệ giữa hiệu quả của AIT và sự hình thành các dưới nhóm IgG đặc hiệu với dị nguyên vẫn còn đang tranh cãi. Một số nghiên cứu cho thấy có

tương quan giữa nồng độ IgG đặc hiệu với dị nguyên trong huyết thanh và những cải thiện lâm sàng, tuy nhiên điều này không được ghi nhận ở những nghiên cứu khác. IgG đặc hiệu với dị nguyên có thể gắn vào các epitope tương tự của IgE, cạnh tranh trực tiếp với IgE trong việc “bắt dị nguyên” đồng thời có khả năng khóa dị nguyên. Tuy nhiên, nếu tạo ra các IgG đặc hiệu với các epitope khác, thì IgG thất bại trong việc cạnh tranh với IgE, ngay cả khi IgG tạo ra dư thừa. Khái niệm kháng thể khóa dị nguyên gần đây đã được đánh giá lại. Phân tích các dưới nhóm IgG tạo ra bởi AIT cho thấy có sự gia tăng đặc hiệu IgG1 và đặc biệt là IgG4, với nồng độ gấp 10 đến 100 lần[13]. Nhiều bằng chứng cho thấy AIT ảnh hưởng đến hoạt tính khóa của IgG4 trong đáp ứng qua trung gian IgE. Như vậy liệu pháp miễn dịch đạt hiệu quả khi hoạt tính khóa dị nguyên tăng lên chứ không chỉ phụ thuộc đơn thuần vào số lượng kháng thể IgG. **Vì vậy cần đo hoạt tính của IgG đặc hiệu với dị nguyên, đặc biệt là IgG4 và IgG1 hơn là chỉ đo nồng độ thô trong huyết thanh.** Trong trường hợp này, vai trò điều trị kháng IgE trong giai đoạn đầu của AIT để tăng tính an toàn và hiệu quả cần xem xét lại. Điều trị viêm mũi dị ứng bằng kháng thể đơn dòng kháng IgE trước khi tiến hành AIT giúp tăng tính an toàn của AIT. Đây có thể là một chiến lược hiệu quả để thực hiện AIT với liều lượng cao hơn và nhanh hơn. Tuy nhiên, hiệu quả lâu dài của phương pháp này vẫn đang được nghiên cứu.

Tất cả đối tượng đang điều trị AIT bằng dị nguyên tái tổ hợp đều tăng IgG4 đặc hiệu với dị nguyên rất mạnh, đồng thời đáp ứng của IgG1 cũng tăng. Một số bệnh nhân ban đầu không nhạy cảm với Phl p5 (một loại dị nguyên phấn hoa cỏ khô tái tổ hợp), khi cho tiếp xúc với dị nguyên này đã tăng mạnh IgG4 trong khi không tăng IgE[13]. Điều này chỉ ra

rằng, đo lượng kháng thể dựa vào chất chiết xuất có thể cung cấp thông tin không chính xác và các nghiên cứu về cơ chế của AIT nên được thực hiện với từng dị nguyên riêng. IgG4 có thể xem là một chỉ điểm của liệu dị nguyên đưa vào, nhờ khả năng điều biến đáp ứng miễn dịch với dị nguyên, chúng có thể ảnh hưởng đến đáp ứng lâm sàng đối với dị nguyên đó.

IL-10 được tiết ra ngày càng tăng trong AIT. IL-10 ảnh hưởng đến điều hòa tổng hợp của cả IgE và IgG4 đặc hiệu với dị nguyên. IL-10 ức chế hiệu quả cả IgE nói chung và IgE đặc hiệu với dị nguyên, đồng thời làm tăng sản xuất IgG4. Do đó, IL-10 không chỉ tạo ra dung nạp miễn dịch cho tế bào lympho T mà còn điều chỉnh sự hình thành các isotype đặc hiệu cũng như làm lệch đáp ứng miễn dịch từ kiểu hình IgE nổi trội sang IgG4 ưu thế. Đáp ứng miễn dịch của người khỏe mạnh với Der p 1 (peptid tái tổ hợp có tính lặp lại cao giống capsid) cho thấy IgA và IgG4 đặc hiệu tăng lên, ngoài ra có một lượng nhỏ IgG1 và gần như không phát hiện được IgE trong huyết thanh[14]. Ở bệnh nhân sau 70 ngày điều trị AIT với dị nguyên mạt nhà cho thấy không có thay đổi đáng kể IgE đặc hiệu; tuy nhiên, có sự gia tăng đáng kể IgA, IgG1 và IgG4 đặc hiệu. Tăng IgA và IgG4 đặc hiệu trong huyết thanh xảy ra đồng thời với tăng TGF- β và IL-10, theo thứ tự. Điều này giải thích cho vai trò của IgA và TGF- β cũng như IgG4 và IL-10 trong đáp ứng miễn dịch với dị nguyên tại niêm mạc ở người khỏe mạnh. Hầu hết tỷ lệ IgE / IgG4 đều giảm trong suốt quá trình AIT là do sự chuyển đổi đáp ứng miễn dịch từ Th2 sang Treg.

2.1.4. Ức chế các tế bào hiệu ứng và đáp ứng viêm trong AIT

AIT điều chỉnh một cách hiệu quả ngưỡng kích hoạt dưỡng bào và bạch cầu ái kiềm,

làm giảm giải phóng histamin qua trung gian IgE. Hơn nữa, IL-10 làm giảm giải phóng các cytokine tiền viêm bởi các dưỡng bào, làm giảm chức năng và hoạt động của bạch cầu ái toan và ngăn chặn sự sản sinh IL-5 bởi các tế bào Th0 và Th2 ở người[3]. Ngoài ra, một thí nghiệm mô phỏng viêm cơ tim, chuyển gene IL-10 được chứng minh làm giảm đáng kể mật độ dưỡng bào, nồng độ histamine tại chỗ, hạn chế sự tăng trưởng và ngăn ngừa sự thoát hạt của dưỡng bào[15].

AIT kéo dài không chỉ làm giảm phản ứng tức thời đối với dị nguyên mà còn giảm đáp ứng pha muộn (Late phase reaction - LPR) tại niêm mạc mũi, phế quản hoặc trên da. Cơ chế của LPR khác với đáp ứng miễn dịch tức thì qua dưỡng bào, liên quan đến hướng động, kích hoạt, duy trì bạch cầu ái toan và tế bào lympho T hoạt hóa ở vị trí tiếp xúc với dị nguyên.

AIT thành công khi làm nâng mức nồng độ dị nguyên cần thiết để gây ra đáp ứng tức thì hoặc LPR trong mô đích, đồng thời làm giảm phản ứng của cơ thể với các kích thích không đặc hiệu. Phản ứng quá mức ở mũi, phế quản và kết mạc với các kích thích không đặc hiệu, giảm sau AIT tương quan với cải thiện triệu chứng trên lâm sàng.

2.2. Các liệu pháp miễn dịch đặc hiệu chính; chỉ định và chống chỉ định

2.2.1. Liệu pháp miễn dịch đặc hiệu đường tiêm dưới da (SCIT: subcutaneous immunotherapy)

Ở những bệnh nhân viêm mũi dị ứng do phấn hoa, SCIT làm tăng thoáng qua IgE, nhưng việc tăng kháng thể này theo mùa sẽ không tiếp diễn sau đó mà sẽ gia tăng IgG (đặc biệt là IgG4[16] và IgA[17]) trong huyết thanh. Nồng độ kháng thể IgG tăng trong huyết thanh trội hơn mức độ cải thiện lâm sàng[17]. Điều đó là do quần thể IgG phản

ứng bao gồm các kháng thể đa dạng về thể loại và/ hoặc ái tính, trong khi xét nghiệm về chức năng của IgG mới phù hợp để xác định tỷ lệ IgG lưu hành có hoạt tính sinh học (và do đó có liên quan đến lâm sàng). Ví dụ, huyết thanh thu được sau SCIT cho thấy có sự ức chế gắn phức hợp dị nguyên-IgE với tế bào B[18], phần lớn là do tác động qua trung gian IgG4.

SCIT cho thấy hiệu quả trong việc làm giảm lượng tế bào hiệu ứng tại niêm mạc khi tiếp xúc với dị nguyên theo mùa và cả sau khi sử dụng liệu pháp[19], SCIT còn làm giảm phản ứng của tế bào hiệu ứng trên in vitro. Qua đó có thể thấy rằng bệnh dị ứng là do sự mất cân bằng giữa hoạt động của tế bào Treg và Th2[20]. Những tế bào lympho T ban đầu được phân chia thành nhóm tế bào lympho T CD4+CD25+ với khả năng phiên mã yếu tố Foxp3 và nhóm tế bào Treg điều hòa sản xuất IL-10[21].

Một nghiên cứu mù đôi ngẫu nhiên có đối chứng khảo sát hiệu quả khi ngừng liệu pháp AIT với dị nguyên là phấn hoa cỏ khô cho thấy: sau khi ngừng liệu pháp được 3-4 năm, triệu chứng lâm sàng hoặc thang điểm đánh giá không gia tăng trong suốt 3 mùa phấn hoa tiếp theo[22]. Nghiên cứu trên 40 bệnh nhân hen có mang thiết bị theo dõi, được điều trị bằng liệu pháp SCIT với dị nguyên là mạt nhà trong vòng 1-8 năm, kết quả ghi nhận: một nửa số bệnh nhân tái phát sau 3 năm[23], tuy nhiên nghiên cứu vẫn chưa xác định được bệnh nhân sẽ khỏi bệnh hoàn toàn hay sẽ mắc lại bệnh dị ứng với mạt nhà. Các số liệu nghiên cứu gợi ý rằng với 3 năm điều trị dị ứng phấn hoa cỏ khô bằng SCIT sẽ tiếp tục kéo dài hiệu quả thêm 3 năm sau khi ngừng điều trị.

2.2.2. Liệu pháp miễn dịch đặc hiệu đường ngậm dưới lưỡi (SLIT: sub lingual immunotherapy)

SLIT yêu cầu bệnh nhân tự đưa thuốc vào và ngậm dưới lưỡi trong 1-2 phút trước khi nuốt. Theo Lockett và cộng sự, với liệu pháp này có thể xảy ra phản ứng toàn thân, thậm chí tử vong [24]. Sau đó tác giả Cochrane đã phân tích tổng hợp 42 nghiên cứu mù đôi sử dụng SLIT có đối chứng với giả dược, kết quả cho thấy giảm đáng kể các triệu chứng của bệnh viêm mũi dị ứng cũng như lượng thuốc uống vào [25]. Những phân tích tổng hợp gần đây đã chứng minh hiệu quả của SLIT trên trẻ em [26]. Tuy nhiên hiệu quả của SCIT và SLIT có tương đương hay không vẫn chưa được rõ. Chế độ điều trị tối ưu của hai liệu pháp trên sẽ được cải tiến trong tương lai, vì vậy việc so sánh hiệu quả của chúng vẫn đang tiếp tục là mối quan tâm của các nhà nghiên cứu.

SLIT còn có thể đem lại hiệu quả lâu dài. Một thử nghiệm mù đôi ngẫu nhiên có đối chứng sử dụng SLIT dạng thuốc viên để điều trị dị ứng phấn hoa cỏ khô ở người lớn, với biểu hiện bệnh trung bình hoặc nặng, dai dẳng theo mùa. Kết quả cho thấy sau 3 năm điều trị các triệu chứng giảm khoảng 30% và việc sử dụng thuốc chống dị ứng giảm 40%; điều này được duy trì trong 1 năm sau khi ngừng điều trị [27].

2.2.3. Chỉ định

Cần cân nhắc ngay từ lần đầu tiên điều trị bằng liệu pháp miễn dịch (theo cập nhật từ WHO Position Paper) [28], [29], [30]:

1. Bệnh nhân được chứng minh mắc bệnh dị ứng qua trung gian IgE: test da dương tính và trong huyết thanh có IgE đặc hiệu cho loại dị nguyên đã gây ra các triệu chứng lâm sàng.

2. Bệnh nhân có bằng chứng miễn cảm đặc hiệu:

- Khi tiếp xúc với dị nguyên, được xác định bởi các test dị ứng dương tính, cùng với sự xuất hiện các triệu chứng lâm sàng.

- Khi cho thử với dị nguyên thích hợp, nếu được yêu cầu.

3. Mức độ nặng và kéo dài của triệu chứng:

- Các triệu chứng chủ quan của viêm mũi - viêm kết mạc: bệnh nhân nên được đánh giá về độ nặng và kéo dài của triệu chứng.

- Đối với bệnh hen phế quản: dữ liệu từ bảng hỏi không nên bao gồm tình trạng hen không được kiểm soát.

- Các chỉ số khách quan (ví dụ như thời gian nghỉ làm, nghỉ học).

- Xét nghiệm chức năng phổi ở bệnh nhân hen phế quản (cần thiết): không thực hiện trong trường hợp bệnh nhân bị hen nặng.

- Theo dõi chức năng phổi.

4. Tính hiệu lực đạt chuẩn hoặc có chất lượng cao:

- AIT phải được bác sĩ chuyên khoa chỉ định.

- SCIT được tiến hành bởi các bác sĩ đã được đào tạo để xử trí các phản ứng toàn thân nếu xảy ra tình trạng phản vệ.

- SLIT được thực hiện tại nhà và bệnh nhân cần được thông báo về những nguy cơ có thể xảy ra và hướng dẫn cách kiểm soát các phản ứng phụ.

- Điều trị liệu pháp này trên bệnh nhân miễn cảm với nhiều loại dị nguyên có thể không hiệu quả bằng bệnh nhân miễn cảm với chỉ một loại dị nguyên. Điều này cần được nghiên cứu thêm.

- Những bệnh nhân không phải do tác nhân dị ứng sẽ không có hiệu quả khi điều trị bằng AIT.

- Vì lý do an toàn, không được tiêm liệu pháp miễn dịch cho bệnh nhân hen phế quản đang có triệu chứng vì các phản ứng không

mong muốn thường xảy ra do tắc nghẽn đường thở nghiêm trọng.

- Ở bệnh nhân hen phế quản, trước khi điều trị AIT cần điều trị bằng thuốc để FEV1 ít nhất phải bằng 70% giá trị dự đoán.

*Lựa chọn bệnh nhân cho SLIT:

- Độ tuổi phù hợp từ 5 đến 65 tuổi.
- Test lấy da dương tính và / hoặc xét nghiệm IgE đặc hiệu dương tính (ngưỡng của IgE đặc hiệu là 0,7 kU/L).

- SLIT với chất chiết xuất của một dị nguyên đơn thuần cho thấy các triệu chứng cải thiện rõ rệt, thì có tiềm năng điều trị hiệu quả với chất chiết xuất của hai loại dị nguyên [31].

- Chỉ định SLIT đặc biệt chú ý với những bệnh nhân sau: đã điều trị bằng thuốc tốt nhất vẫn không kiểm soát được triệu chứng (các bệnh đường hô hấp trên mạn tính nặng); bệnh nhân dùng thuốc uống gặp nhiều tác dụng phụ không mong muốn; bệnh nhân từ chối tiêm và những người không muốn điều trị bằng thuốc liên tục hoặc lâu dài[32].

2.2.4. Chống chỉ định

Hen phế quản không phải là một chống chỉ định quá quan trọng. Bệnh nhân hen phải được điều trị tại trung tâm chăm sóc cấp III.

Không nên bắt đầu liệu pháp này ở bệnh nhân viêm mũi dị ứng đang dùng thuốc chẹn beta vì các thuốc này có thể làm tăng hiệu quả của phản ứng quá mẫn tip-1 lên tim, hô hấp, da và gây ra tình trạng phản vệ rất khó điều trị.

Bệnh nhân có bệnh kèm theo (như bệnh tự miễn và các bệnh ác tính)

Bệnh nhân đang điều trị đồng thời với các thuốc khác, đặc biệt là thuốc chẹn beta và thuốc ức chế men chuyển.

Phụ nữ có thai

Độ tuổi không phù hợp, mức độ nặng của bệnh hen phế quản.

Tính miễn cảm với nhiều tác nhân dị ứng và thời điểm bắt đầu điều trị[33]. Cần đánh giá thận trọng về mức độ rủi ro cũng như lợi ích của liệu pháp ở những bệnh nhân này.

2.3. Tính an toàn và phản ứng phản vệ sau liệu pháp miễn dịch

2.3.1. Tính an toàn của liệu pháp miễn dịch đặc hiệu đường niêm dưới da

SCIT an toàn khi thực hiện trên người bệnh được lựa chọn phù hợp, tại một phòng khám chuyên khoa với đầy đủ cơ sở vật tư y tế và với một chuyên gia y tế được đào tạo bài bản. Bệnh nhân được điều trị với SCIT đều có nguy cơ bị phản ứng tại chỗ hoặc toàn thân, tuy nhiên trong phần lớn trường hợp, các triệu chứng này sẽ bị thoái lui nếu được phát hiện sớm và điều trị kịp thời. Gần đây, tổ chức dị ứng thế giới (World Allergy Organization) đã phát triển một hệ thống tính điểm tiêu chuẩn hóa để báo cáo về các phản ứng dị ứng toàn thân xuất hiện trong quá trình làm liệu pháp SCIT, giúp thống nhất sự đánh giá của các phản ứng dị ứng trên toàn thế giới [34]. Các tác dụng phụ có thể xảy ra với tất cả các dạng dị nguyên đưa vào, bao gồm các chất chiết xuất chuẩn hóa[35], chất có dạng dị nguyên và dị nguyên tái tổ hợp[13].

Nghiên cứu của Cochrane phân tích 2007 bệnh nhân sử dụng SCIT để điều trị viêm mũi dị ứng theo mùa[36], số liệu cho thấy 22% bệnh nhân sử dụng SCIT có phản ứng dị ứng nhẹ, độ II theo EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) so với 8% bệnh nhân dùng giả dược. Có 7% dị ứng độ III; 0.72% dị ứng độ IV [3] so với 1% và 0.33% [1] ở bệnh nhân dùng giả dược. Adrenaline được sử dụng cho 3.4% bệnh nhân tham gia điều trị (19/557 bệnh nhân, tương đương tỉ lệ 0.13% của 14085 lần tiêm) so với 0.25% bệnh

nhân thuộc nhóm dùng giả dược (1/404 bệnh nhân, tương đương tỉ lệ 0.01% của 8278 lần tiêm). Không có trường hợp nào tử vong.

Bệnh nhân điều trị trước đó với kháng histamin H1 đường uống có ghi nhận sự giảm tần số và độ nặng của các tác dụng phụ toàn thân[37]. Một khảo sát ở Bắc Mỹ cho thấy trong 646 trường hợp điều trị với SCIT, có 41 trường hợp tử vong (20 trường hợp trực tiếp và 21 trường hợp gián tiếp) và có 273 trường hợp có phản ứng rất nặng, gần tử vong được báo cáo. Ước tính tỉ lệ tử vong xảy ra là 1 trên 2.5 triệu lần tiêm[38].

2.3.2. Tính an toàn của liệu pháp miễn dịch đặc hiệu đường ngầm dưới lưỡi

Tính an toàn của SLIT cao hơn so với SCIT xét trên tỷ lệ xảy ra các phản ứng toàn thân nghiêm trọng, lưu ý rằng các phản ứng này thường xảy ra khi thiếu sự chăm sóc của các chuyên gia y tế. Các tác dụng phụ nghiêm trọng như phản vệ trong quá trình thực hiện liệu pháp ít xảy ra. Hầu hết bệnh nhân không thoải mái ở giai đoạn đầu điều trị; ngứa hầu họng và phù mạch là những biểu hiện thường gặp. Những triệu chứng này có thể giảm nếu dùng thuốc kháng histamine dự phòng trước đó và thường sẽ giảm dần nếu tiếp tục điều trị liệu pháp này[39][40]. Một vài trường hợp đặc biệt, các phản ứng tại chỗ này làm gián đoạn quá trình điều trị. Một số phản ứng phụ có liên quan nhưng ít gặp bao gồm buồn nôn và/hoặc đau bụng (đặc biệt ở trẻ em), viêm mũi, viêm kết mạc, đau đầu, nổi mào đay, ho và co thắt phế quản[39]-[41].

Liệu pháp này cho phép người bệnh tự thực hiện, vì vậy bác sĩ điều trị cần trao đổi rõ ràng với bệnh nhân và người nhà về các tác dụng phụ có thể xảy ra, các bước xử lý đơn giản khi gặp tình huống đó, cũng như nhắc nhở để thuốc xa tầm tay trẻ em. Bệnh nhân có thể sử dụng thuốc kháng histamine và cần

được hỗ trợ nhanh chóng nếu có bất kỳ biểu hiện bất thường nào[39]-[41].

2.3.3. Phản ứng phản vệ sau điều trị liệu pháp miễn dịch

Hầu hết các trường hợp xuất hiện phản ứng nghiêm trọng xảy ra trong vòng 30 phút sau khi tiêm, vì thế bệnh nhân cần ở lại phòng bệnh ít nhất 30 phút sau tiêm[42]. Một số nghiên cứu cho rằng hơn 50% các phản ứng toàn thân xảy ra sau 30 phút, mặc dù hầu hết các phản ứng nghiêm trọng bắt đầu trong vòng 30 phút. Tổng quan gồm 14 nghiên cứu thì 10 nghiên cứu chỉ ra thời gian phản ứng phản vệ xảy ra là khoảng trên dưới 30 phút sau khi tiêm, 2 nghiên cứu khác cho rằng thời gian trung bình của phản ứng trong khoảng 1-60 phút, một nghiên cứu cho thời gian trung bình 20 phút, và nghiên cứu còn lại cho rằng có sáu phản ứng đã xảy ra trong khoảng 20-55 phút[34]. Trong một điều tra của AAAAI (American Academy of Allergy, Asthma and Immunology), có 17 trường hợp tử vong liên quan đến AIT trong đó 11 bệnh nhân xuất hiện phản ứng phản vệ trong vòng 20 phút, 1 bệnh nhân trong 20-30 phút, 1 bệnh nhân sau 30 phút, 4 bệnh nhân còn lại rời phòng khám ngay sau khi tiêm nên không theo dõi được thời gian xuất hiện phản ứng.

Hầu hết các nhà sản xuất dị nguyên khuyến cáo rằng thời gian chờ sau khi tiêm là khoảng 20-30 phút hoặc 30 phút, sau khi đưa dị nguyên vào cơ thể. EAACI khuyến cáo khoảng thời gian theo dõi là 30 phút sau khi tiêm[43]. Các tài liệu về AIT đều cho rằng 30 phút là thời gian cần thiết để theo dõi sau khi thực hiện liệu pháp. Vì vậy bệnh nhân cần ở lại phòng khám ít nhất 30 phút sau khi được tiêm, hoặc lâu hơn nếu có chỉ dẫn của bác sĩ.

Bác sĩ có thể yêu cầu bệnh nhân có nguy cơ xuất hiện phản ứng nghiêm trọng mang theo epinephrine dạng tiêm khi rời khỏi phòng

khám. Những bệnh nhân này cần được hướng dẫn cách sử dụng epinephrine khi xuất hiện phản ứng nguy hiểm. Những yếu tố nguy cơ và lợi ích của việc tiếp tục sử dụng liệu pháp trên những bệnh nhân từng trải qua phản ứng toàn thân nghiêm trọng cần phải được xem xét cẩn trọng.

2.4. Những hướng nghiên cứu mới

2.4.1. Liệu pháp miễn dịch bằng peptide

Liệu pháp miễn dịch bằng peptide dựa trên quan niệm rằng AIT làm thay đổi chức năng của tế bào T đặc hiệu với dị nguyên. Để được tế bào T nhận diện, dị nguyên khi tiêm vào cơ thể được trình diện cho tế bào T hỗ trợ thông qua các mảnh peptide gắn trên phân tử MHC lớp II (Major Histocompatibility Complex Class II - Phức hợp hòa hợp tổ chức chính lớp II) ở bề mặt tế bào trình diện kháng nguyên. Khi chỉ đưa mảnh peptide vào cơ thể chú không phải toàn bộ dị nguyên, tế bào lympho B không nhận ra các peptide này là dị nguyên, tế bào lympho T hỗ trợ nhận diện peptide và chuyển thành tế bào Treg, vì vậy không có nguy cơ xảy ra phản vệ qua trung gian IgE[44]. Các peptide Feld 1 và Amba 1 đã được thử nghiệm trên bệnh nhân dị ứng với mè và cỏ phấn hương đều cho thấy hiệu quả vừa phải. Hơn 1/3 số bệnh nhân có phản ứng toàn thân nhẹ trong vòng 1 tới 3 giờ sau khi tiêm, nhưng các phản ứng này giảm dần ở những lần tiêm tiếp theo. Các phản ứng tức thì được ghi nhận ở các nghiên cứu này gợi ý rằng khả năng miễn cảm với peptide vẫn có thể xảy ra. Liệu pháp miễn dịch bằng peptide đang đi vào thử nghiệm và cần tiếp tục nghiên cứu đánh giá về hiệu quả và tính an toàn[45].

2.4.2. Kháng IgE

Gần đây, omalizumab đã được nghiên cứu như phần mở rộng của liệu pháp miễn dịch ở những bệnh nhân từ 6 đến 17 tuổi. Những người dị ứng với cây bạch đàn và phấn hoa

cỏ khô được điều trị kết hợp bằng liệu pháp miễn dịch đặc hiệu và bổ sung omalizumab ở giai đoạn duy trì [46] cho thấy hiệu quả cao hơn nhiều so với AIT đơn thuần; với độ an toàn cao và khả năng dung nạp tốt hơn. Omalizumab còn được sử dụng để làm giảm các tác dụng phụ toàn thân của AIT. Các số liệu nghiên cứu ban đầu chỉ ra rằng omalizumab có tác dụng bảo vệ cơ thể chống lại các phản ứng toàn thân do liệu pháp miễn dịch kích thích gây ra. Tuy nhiên, chi phí của liệu pháp điều trị chuẩn không bao gồm omalizumab.

2.4.3. DNA kích thích miễn dịch

Các nghiên cứu trên mô hình động vật đã xác định được trên DNA vi khuẩn, đặc biệt là các kiểu DNA lặp đối xứng (palindromic) đặc hiệu chứa các cytosine chưa được methyl hóa của chuỗi CpG, như là các chất bổ trợ mạnh cho đáp ứng của Th1[47]. CpG DNA tác dụng thông qua thụ thể giống Toll 9 (TLR9) trên tế bào tua (dendritic cells). Khi các kháng nguyên protein được trộn với các chuỗi oligodeoxynucleotide kích thích miễn dịch (immune-stimulatory oligodeoxy nucleotide sequences: ISS-ODN), đã tạo ra một dạng dị nguyên kiểu mới cho liệu pháp miễn dịch với nhiều tiềm năng. Trước tiên, phức hợp này trình diện cả ISS-ODN và dị nguyên cho cùng tế bào trình diện kháng nguyên. Thứ hai, không có ISS-ODN tự do để tương tác với các tế bào miễn dịch khác, do đó không tạo ra quá nhiều chất trung gian hóa học gây ra các phản ứng bất lợi cho cơ thể. Thứ ba, phức hợp dị nguyên này có lẽ ít trình diện quyết định kháng nguyên cho tế bào lympho B hơn do đó giảm nguy cơ của các phản ứng phụ[48][49][50]. Phương pháp này có những ghi nhận đáng kể khi nghiên cứu trên 28 bệnh nhân dị ứng với phấn hoa cỏ khô (sốt Hay). Nghiên cứu cho thấy, sau đợt đầu tiên tiến hành liệu pháp không thấy cải thiện triệu chứng. Tuy

nhiên, ở mùa phấn hoa tiếp theo, triệu chứng có phần cải thiện mặc dù đã ngừng điều trị. Kết quả này rất đáng khích lệ, tuy vậy cần có những nghiên cứu sâu hơn về tính an toàn và hiệu quả của chúng.

III. KẾT LUẬN

Liệu pháp miễn dịch đặc hiệu với dị nguyên là phương pháp điều trị duy nhất đem lại khả năng thay đổi quá trình tự nhiên của bệnh dị ứng, giúp giảm thiểu các triệu chứng và giảm nguy cơ tiến triển của bệnh (ví dụ từ viêm mũi dị ứng tới hen phế quản). Các bằng chứng lâm sàng đã cho thấy hiệu quả cũng như tác dụng lâu dài của liệu pháp này khi

điều trị một số bệnh dị ứng hay gặp như dị ứng nọc độc côn trùng, hen phế quản, viêm mũi dị ứng.... Mặc dù vẫn còn gặp một vài rủi ro, nhưng nếu liệu pháp được thực hiện trong điều kiện kiểm soát tốt, trên bệnh nhân được lựa chọn cẩn thận theo đúng tiêu chuẩn thì vẫn giảm thiểu được các nguy cơ này. Sử dụng dị nguyên peptide hoặc kết hợp dị nguyên với CpG-DNA hoặc với các chất bổ trợ khác có thể cải thiện hiệu quả và tính an toàn của AIT. AIT là một phương pháp trị liệu có giá trị trong điều trị bệnh dị ứng, đang tiếp tục được cải tiến và có tiềm năng ứng dụng rộng rãi trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. L. Cox, "The role of allergen immunotherapy in the management of allergic rhinitis," *Am. J. Rhinol. Allergy*, vol. 30, no. 1, pp. 48-53, 2016.
2. J. H. Kappen, S. R. Durham, H. I. T. Veen, and M. H. Shamji, "Applications and mechanisms of immunotherapy in allergic rhinitis and asthma," *Ther. Adv. Respir. Dis.*, vol. 11, no. 1, pp. 73-86, 2017.
3. C. A. Akdis and M. Akdis, "Mechanisms of allergen-specific immunotherapy," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 127, no. 1, pp. 18-27, 2011.
4. J. Ring and J. Gutermuth, "100 years of hyposensitization: History of allergen-specific immunotherapy (ASIT)," *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 66, no. 6, pp. 713-724, 2011.
5. H. S. Nelson and P. S. Norman, "Allergen-specific immunotherapy," *Chem. Immunol. Allergy*, vol. 100, pp. 333-338, 2014.
6. H. Y. Woo et al., "Mechanism for acute oral desensitization to antibiotics," *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 61, no. 8, pp. 954-958, 2006.
7. H. Plewako et al., "Basophil interleukin 4 and interleukin 13 production is suppressed during the early phase of rush immunotherapy," *Int. Arch. Allergy Immunol.*, vol. 141, no. 4, pp. 346-353, 2006.
8. O. Palomares, M. Akdis, M. Martín-Fontecha, and C. A. Akdis, "Mechanisms of immune regulation in allergic diseases: the role of regulatory T and B cells," *Immunol. Rev.*, vol. 278, no. 1, pp. 219-236, 2017.
9. M. R. Karlsson, J. Rugtveit, and P. Brandtzaeg, "Allergen-responsive CD4 + CD25 + Regulatory T Cells in Children who Have Outgrown Cow's Milk Allergy," *J. Exp. Med.*, vol. 199, no. 12, pp. 1679-1688, 2004.

10. A. Cavani, F. Nasorri, C. Ottaviani, S. Sebastiani, O. De Pita, and G. Girolomoni, "Human CD25+ Regulatory T Cells Maintain Immune Tolerance to Nickel in Healthy, Nonallergic Individuals," *J. Immunol.*, vol. 171, no. 11, pp. 5760-5768, 2003.
11. B. J. Prakken et al., "Epitope-specific immunotherapy induces immune deviation of proinflammatory T cells in rheumatoid arthritis," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 101, no. 12, pp. 4228-4233, 2004.
12. G. J. Gleich, E. M. Zimmermann, L. L. Henderson, and J. W. Yunginger, "Effect of immunotherapy on immunoglobulin E and immunoglobulin G antibodies to ragweed antigens: A six-year prospective study," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 70, no. 4, pp. 261-271, 1982.
13. M. Jutel, L. Jaeger, R. Suck, H. Meyer, H. Fiebig, and O. Cromwell, "Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 116, no. 3, pp. 608-613, 2005.
14. M. Jutel et al., "IL-10 and TGF- β cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy," *Eur. J. Immunol.*, vol. 33, no. 5, pp. 1205-1214, 2003.
15. S. S. Palaniyandi, K. Watanabe, M. Ma, H. Tachikawa, M. Kodama, and Y. Aizawa, "Inhibition of mast cells by interleukin-10 gene transfer contributes to protection against acute myocarditis in rats," *Eur. J. Immunol.*, vol. 34, no. 12, pp. 3508-3515, 2004.
16. K. T. Nouri-Aria et al., "Grass Pollen Immunotherapy Induces Mucosal and Peripheral IL-10 Responses and Blocking IgG Activity," *J. Immunol.*, vol. 172, no. 5, pp. 3252-3259, 2004.
17. C. Pilette et al., "Grass Pollen Immunotherapy Induces an Allergen-Specific IgA2 Antibody Response Associated with Mucosal TGF- Expression," *J. Immunol.*, vol. 178, no. 7, pp. 4658-4666, 2007.
18. M. H. Shamji et al., "The IgE-facilitated allergen binding (FAB) assay: Validation of a novel flow-cytometric based method for the detection of inhibitory antibody responses," *J. Immunol. Methods*, vol. 317, no. 1-2, pp. 71-79, 2006.
19. M. J. Furin et al., "Immunotherapy decreases antigen-induced eosinophil cell migration into the nasal cavity," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 88, no. 1, pp. 27-32, 1991.
20. E. M. Ling et al., "Relation of CD4+CD25+ regulatory T-cell suppression of allergen-driven T-cell activation to atopic status and expression of allergic disease," *Lancet*, vol. 363, no. 9409, pp. 608-615, 2004.
21. D. S. Robinson, M. Larché, and S. R. Durham, "Review series Tregs and allergic disease," *J. Clin. Invest.*, vol. 114, no. 10, pp. 1389-97, 2004.
22. S. R. Durham et al., "Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy," *N.Engl.J Med.*, vol. 341, no. 7, pp. 468-475, 1999.

23. J. Bousquet et al., “Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract,” 1985.
24. J. F. Phillips, R. F. Lockey, R. W. Fox, D. K. Ledford, and M. C. Glaum, “Systemic reactions to subcutaneous allergen immunotherapy and the response to epinephrine,” *Allergy Asthma Proc.*, vol. 32, no. 4, pp. 288-294, 2011.
25. D. R. Wilson, L. I. Torres, and S. R. Durham, “Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis,” *Cochrane Database Syst Rev*, no. 2, p. CD002893-, 2003.
26. M. Penagos et al., “Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: A meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials,” *Ann. Allergy, Asthma Immunol.*, vol. 97, no. 2, pp. 141-148, 2006.
27. S. R. Durham et al., “Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet,” *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 125, no. 1-3, p. 131-138.e7, 2010.
28. The Global Initiative for Asthma, “*Global Strategy for Asthma Management and Prevention*,” p. 92, 2006.
29. J. Bousquet et al., “Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen),” *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 63, no. SUPPL. 86, pp. 8-160, 2008.
30. J. L. Brozek et al., “Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision,” *J. Allergy Clin. Immunol.*, pp. 950-958, 2017.
31. M. Marogna et al., “Effects of sublingual immunotherapy for multiple or single allergens in polysensitized patients,” *Ann. Allergy, Asthma Immunol.*, vol. 98, no. 3, pp. 274-280, 2007.
32. G. W. Canonica et al., “Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009,” *Allergy*, vol. 64, no. Suppl 91, pp. 1-59, 2009.
33. E. Ridolo, M. Montagni, L. Bonzano, G. Senna, and C. Incorvaia, “Arguing the misconceptions in allergen-specific immunotherapy,” *Immunotherapy*, vol. 6, no. 5, pp. 587-595, 2014.
34. P. G. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, “Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System,” *J Allergy Clin Immunol* 125569 e7-574 e7, vol. 4, no. 3, pp. 93-94, 2010.
35. A. J. Frew, R. J. Powell, C. J. Corrigan, and S. R. Durham, “Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis,” *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 117, no. 2, pp. 319-325, 2006.
36. M. a M. Calderon et al., “Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis (Review) Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis,” *Cochrane Rev. J.*, vol. 5, no. 1, pp. 1279-1379, 2009.

37. L. Nielsen, C. R. Johnsen, H. Mosbech, L. K. Poulsen, and H. J. Mailing, “Antihistamine premedication in specific cluster immunotherapy: A double-blind, placebo-controlled study,” *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 97, no. 6, pp. 1207-1213, 1996.
38. D. I. Bernstein, M. Wanner, L. Borish, and G. M. Liss, “Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001,” *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 113, no. 6, pp. 1129-1136, 2004.
39. L. S. Cox, D. L. Linnemann, H. Nolte, D. Weldon, I. Finegold, and H. S. Nelson, “Sublingual immunotherapy: A comprehensive review,” *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 117, no. 5, pp. 1021-1035, 2006.
40. G. B. Gidaro, F. Marcucci, L. Sensi, C. Incorvaia, F. Frati, and G. Ciprandi, “The safety of sublingual-swallow immunotherapy: An analysis of published studies,” *Clin. Exp. Allergy*, vol. 35, no. 5, pp. 565-571, 2005.
41. C. Lombardi, S. Gargioni, M. Cottini, G. W. Canonica, and G. Passalacqua, “The safety of sublingual immunotherapy with one or more allergens in adults,” *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 63, no. 3, pp. 375-376, 2008.
42. L. Cox et al., “Allergen immunotherapy: A practice parameter third update,” *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 127, no. 1 SUPPL., pp. S1-S55, 2011.
43. E. varez-Cuesta, J. Bousquet, G. W. Canonica, S. R. Durham, H. J. Malling, and E. Valovirta, “Standards for practical allergen-specific immunotherapy,” *Allergy*, vol. 61 Suppl 8, no. 0105-4538 (Print), pp. 1-20, 2006.
44. F. R. Ali and M. Larché, “Peptide-based immunotherapy: A novel strategy for allergic disease,” *Expert Rev. Vaccines*, vol. 4, no. 6, pp. 881-889, 2005.
45. E. Abdullah, A. Idris, and A. Saparon, *Perspectives in allergen immunotherapy: 2017 and beyond*, vol. 12, no. 10. 2017.
46. S. Holgate, M. Church, D. Broide, and F. Martinez, *Allergy*, 4th Edit. 2012.
47. A. M. Krieg, “CpG motifs in bacterial DNA and their immune effects,” *Annu. Rev. Immunol.*, vol. 20, no. 1, pp. 709-760, 2002.
48. H. L. Spiegelberg, E. M. Orozco, M. Roman, and E. Raz, “DNA immunization: A novel approach to allergen-specific immunotherapy,” *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 52, no. 10, pp. 964-970, 1997.
49. G. Passalacqua, D. Bagnasco, M. Ferrando, E. Heffler, F. Puggioni, and G. W. Canonica, “Current insights in allergen immunotherapy,” *Ann. Allergy, Asthma Immunol.*, vol. 120, no. 2, pp. 152-154, 2018.
50. P. Satitsuksanoa, A. Głobińska, K. Jansen, W. Van De Veen, and M. Akdis, “*Modified Allergens for Immunotherapy*” 2018.