

วัคซีนภูมิแพ้ไรฝุ่นชนิดเม็ดสำหรับอมใต้ลิ้น

อาจารย์ เกษักรหญิงสิริสุข พละภิญโญ

ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วัตถุประสงค์การเรียนรู้

เมื่อศึกษาบทความจบแล้ว ผู้อ่านมีความรู้ความเข้าใจในเรื่องต่อไปนี้

1. หลักการรักษากุมิแพ้ด้วยวัคซีนที่เตรียมจากสารก่อภูมิแพ้
2. ประสิทธิภาพทางคลินิกและการไม่พึงประสงค์จากการใช้วัคซีนภูมิแพ้ไรฝุ่นชนิดเม็ดสำหรับอมใต้ลิ้น
3. การให้คำแนะนำการใช้วัคซีนภูมิแพ้ไรฝุ่นชนิดเม็ดสำหรับอมใต้ลิ้น

ที่มาและบทนำ

โรคภูมิแพ้เป็นภาวะที่ภูมิคุ้มกันของร่างกายเกิดปฏิกิริยากับสารก่อภูมิแพ้ ซึ่งสารก่อภูมิแพ้มีหลายชนิดมักอยู่ในสิ่งแวดล้อมหรืออาหารซึ่งปกติจะไม่ก่ออันตรายหรืออาการผิดปกติในผู้ที่ไม่แพ้ แต่ในผู้ป่วยเมื่อได้รับสารก่อภูมิแพ้จะสร้างภูมิคุ้มกันชนิด Immunoglobulin E กระตุ้นให้เกิดการหลั่งสาร Histamine ที่เนื้อเยื่อส่งผลให้เยื่อที่อวัยวะต่างๆ มีความไวต่อสิ่งกระตุ้นมากเกินไป เกิดการอักเสบของอวัยวะต่าง ๆ มากกว่าปกติ ซึ่งแสดงอาการได้กับหลายระบบของร่างกาย เช่น โรคเยื่อบุตาอักเสบจากภูมิแพ้ (allergic conjunctivitis) โรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ (allergic rhinitis) โรคหอบหืด (asthma) โรคผิวหนังอักเสบจากภูมิแพ้ (atopic dermatitis) เป็นต้น อุบัติการณ์ของโรคภูมิแพ้โดยเฉพาะโรคภูมิแพ้ระบบทางเดินหายใจเพิ่มขึ้นอย่างมากทั่วโลก สำหรับในประเทศไทยมีอุบัติการณ์การเกิดโรคภูมิแพ้สูงขึ้นทุกปี⁽¹⁾ อุบัติการณ์โรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ในปี พ.ศ. 2551 เพิ่มขึ้นคิดเป็น 3 เท่า นับจากการสำรวจเมื่อปี พ.ศ. 2545⁽²⁾ แม้ว่าอาการแสดงของโรคดังที่กล่าวมานั้นไม่รุนแรงจนถึงแก่ชีวิต แต่มีผู้ป่วยบางกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาแก้แพ้ (antihistamines) และกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroids) ตามแนวทางการรักษาแต่ตอบสนองต่อการรักษาไม่เพียงพอ ส่งผลกระทบต่อการดำเนินชีวิตประจำวันและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยทั้งร่างกาย จิตใจ และการเข้าสังคม รวมถึงนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนอื่นที่รุนแรง⁽³⁾ จึงพัฒนาการรักษาภูมิแพ้ด้วยวัคซีนภูมิแพ้หรือที่เรียกว่า allergen specific immunotherapy (SIT) ซึ่งเป็นวิธีการรักษาโดยการให้วัคซีนที่เตรียมจากสารก่อภูมิแพ้ชนิดที่ผู้ป่วยแพ้ที่ละน้อย ๆ เพื่อมากระตุ้นให้ร่างกายของผู้ป่วยสร้างภูมิต้านทานต่อสิ่งที่แพ้ขึ้น โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ละอองเกสรดอกไม้ ไรฝุ่นรวมถึงแมลงชนิดต่าง ๆ ซึ่งการหลีกเลี่ยงสารก่อภูมิแพ้ที่เป็นสาเหตุทำได้ยาก ดังนั้นการรักษาภูมิแพ้ด้วยวัคซีนภูมิแพ้นั้น ถือเป็นการรักษาที่สาเหตุ เป็นวิธีจำเพาะเฉพาะบุคคลช่วยให้ผู้ป่วยคุมอาการของโรคภูมิแพ้ได้เป็นเวลานาน คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้นรวมถึงลดโอกาสกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกายที่ตอบสนองต่อสารก่อภูมิแพ้ชนิดอื่น ๆ⁽⁴⁾

วัคซีนภูมิแพ้เริ่มศึกษาและนำมาใช้ในการรักษาตั้งแต่ร้อยกว่าปีก่อน Leonard Noon และคณะ นำเสนอข้อมูลการฉีดวัคซีนภูมิแพ้เข้าชั้นใต้ผิวหนัง (subcutaneous specific immunotherapy, SCIT)⁽⁵⁾ ปัจจุบันผลการรักษาด้วยวัคซีนภูมิแพ้ชนิดฉีดให้ผลการรักษาที่มีประสิทธิภาพดีทั้งผู้ป่วยโพรงจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ (allergic rhinitis) ผู้ป่วยโรคหืดจากภูมิแพ้ (allergic asthma) และผู้ป่วยภูมิแพ้แมลง (sting insect hypersensitivity) จึงพยายามพัฒนาทั้งสูตร (regimen) และรูปแบบวัคซีนใหม่ โดยคำนึงถึงทั้งประสิทธิผลการรักษา ความปลอดภัยจากวัคซีนเรื่องโอกาส

เกิดอาการแพ้รุนแรงชนิดเฉียบพลัน (anaphylaxis) และผลข้างเคียงต่อระบบของร่างกาย (systemic reactions) รวมถึงความสะอาดในการรับวัคซีน วัคซีนภูมิแพ้รูปแบบเม็ดสำหรับอมใต้ลิ้น (sublingual specific immunotherapy, SLIT) จึงเป็นรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่ศึกษาอย่างต่อเนื่องในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา⁽⁶⁾ ไรฝุ่นถือเป็นสารก่อภูมิแพ้จากสิ่งแวดล้อมที่เป็นสาเหตุหลักในการก่อโรค⁽⁷⁾ การกำจัดหรือหลีกเลี่ยงไรฝุ่นมีประโยชน์ในการรักษาเพียงเล็กน้อย อาจทำได้ยาก^(8, 9) ดังนั้นในบทความนี้กล่าวถึงวัคซีนภูมิแพ้ไรฝุ่นชนิดอมใต้ลิ้นซึ่งเป็นเภสัชภัณฑ์ใหม่ที่น่าจะมีบทบาทในการรักษาภูมิแพ้ต่อไปในอนาคต

สารก่อภูมิแพ้: ไรฝุ่นบ้าน

ไร (mite) เป็นสิ่งมีชีวิตจำพวกแมลงมี 8 ขา ขนาดเล็กประมาณ 0.1-0.3 มิลลิเมตร สีขาวคล้ายฝุ่น มองด้วยตาเปล่ายาก ไรมีหลายสายพันธุ์ อาจเรียกตามสิ่งแวดล้อมที่อาศัยอยู่ เช่น ไรขนสัตว์ ไรนก ไรฝุ่นบ้าน เป็นต้น ไรฝุ่นบ้าน (House-dust mite) ตัวไรฝุ่นบ้านพบมากกว่าล้านตัวในห้องนอนเนื่องจากเป็นห้องที่มีอุณหภูมิและความชื้นเหมาะสม มักอาศัยอยู่บริเวณที่นอน พรม โซฟา รวมถึงผ้าขนหนูและตุ๊กตา ตัวไรฝุ่นกินขี้โคล รังแคของคน ซากเชื้อราหรือแบคทีเรียบนผิวหนังและเศษตามขนของผ้าเป็นอาหาร เมื่อผ่านการย่อยจะสร้างโปรตีนซึ่งเป็นสารก่อภูมิแพ้และออกมาในอุจจาระ ไรฝุ่นมีอายุขัยเฉลี่ย 7-10 สัปดาห์ ตัวเมียจะออกไข่ 40-80 ฟองทำให้สามารถเพิ่มปริมาณรวดเร็ว ตัวไรฝุ่นบ้านที่ทนต่อทุกสภาวะแวดล้อมและเป็นสายพันธุ์หลักที่ก่อภูมิแพ้ ได้แก่ *Dermatophagoides pteronyssius* (Dp) และ *Dermatophagoides farinae* (Df)⁽¹⁰⁾ ปัจจุบันสามารถระบุสารก่อภูมิแพ้จากตัวไรได้ทั้งหมด 82 ชนิด จากการศึกษาของ Trombone และคณะ ร้อยละ 95 เกิดจากไรฝุ่นกลุ่มที่ 1 (Der p1, Der f1) และไรฝุ่นกลุ่มที่ 2 (Der p2, Der f2) ซึ่งโปรตีน/สารก่อภูมิแพ้ในตัวไรฝุ่นทั้งสองกลุ่มสามารถจับกับ immunoglobulin E ได้มากถึงร้อยละ 80 โดยสารก่อภูมิแพ้จากไรฝุ่นกลุ่มที่ 1 ทำหน้าที่เป็นเอนไซม์ protease ส่งผลให้ epithelial tight junction ถูกทำลาย เพิ่มการสร้าง cytokines, chemokines, collagen, pro-TH2, และ growth factor รวมถึงกระตุ้นการทำงานของ T_H2 และเซลล์ที่มีบทบาทในกระบวนการอักเสบ ส่วนกลุ่มที่ 2 จะผลต่อกระบวนการ Toll-like receptor 4 co-receptor และ MD-2^(10, 11)

แม้ว่าการศึกษาชนิด สายพันธุ์และเรื่องโปรตีน/สารก่อภูมิแพ้จากตัวไรฝุ่นมีการศึกษาในหลายแง่มุม แต่ในทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัยหรือการรักษาด้วยวิธีทางภูมิคุ้มกัน (immunotherapy) นั้น โปรตีนที่สกัดจากตัวไรฝุ่นอุจจาระหรือโปรตีนที่ตัวไรฝุ่นปล่อยออกมา ยังไม่มีวิธีหรือขั้นตอนกำหนดมาตรฐานกลาง มีเพียงการปรับเข้ามาตรฐานตามแต่ละแหล่งผลิต⁽¹⁰⁾ ในทวีปยุโรปมาตรฐานของสารก่อภูมิแพ้ไรฝุ่นนั้นกำหนดมาตรฐานตามขนาดของตุ่มนูน (wheal) ที่เกิดขึ้นหลังสะกิดที่ผิวหนัง (skin prick test) เช่น บริษัท ALK (เดนมาร์ก) กำหนดมาตรฐานจากการสะกิดผิวหนังผู้ป่วยภูมิแพ้ 30 ราย ขณะที่บริษัท Stallergen (ฝรั่งเศส) กำหนดมาตรฐานจากการสะกิดผิวหนังด้วยสารละลาย 1:10 ในผู้ป่วยภูมิแพ้ 30 ราย และใช้ 9% codeine phosphate เป็นตัวควบคุมผลบวก ดังนั้นสารก่อภูมิแพ้ไรฝุ่นหรือวัคซีนไรฝุ่นนั้นไม่แนะนำให้เปลี่ยนยี่ห้อ (brand switching) หรือบริษัทผู้ผลิตทดแทนกันได้⁽¹²⁾

วัคซีนภูมิแพ้ไรฝุ่น

การรักษาด้วยวัคซีนภูมิแพ้ไรฝุ่นชนิดฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังนั้นเป็นที่ประจักษ์ถึงประสิทธิผลและความคุ้มค่าในการรักษาผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ (allergic rhinitis) ผู้ป่วยโรคหืดจากภูมิแพ้ (allergic asthma) ผู้ป่วยโรคผิวหนังอักเสบจากภูมิแพ้ (atopic dermatitis) และผู้ป่วยภูมิแพ้ไรฝุ่นที่มี specific IgE ปริมาณมาก โดยวัคซีนภูมิแพ้ไรฝุ่นชนิดฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังส่งผลให้การดำเนินไปของโรคดีขึ้น ลดความรุนแรงของโรคและลดการเกิดการกระตุ้น

กระบวนการแพ้ใหม่ ผลการรักษาจะมีต่อเนื่องไปอีกหลายปีหลังได้รับวัคซีนจนครบหรือหยุดการรักษา⁽¹³⁻¹⁵⁾ ข้อจำกัดของวัคซีนภูมิแพ้ไรฝุ่นชนิดฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง ได้แก่ ความสะดวกในการใช้วัคซีน เนื่องจากการรักษาด้วยวัคซีนภูมิแพ้ไรฝุ่นชนิดฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังนั้นผู้ป่วยต้องเดินทางมารับการฉีดวัคซีนในสถานพยาบาลที่มีแพทย์ภูมิแพ้หรือแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเพื่อความปลอดภัย ผู้ป่วยต้องมาฉีดวัคซีนตามกำหนด (ตั้งแต่สัปดาห์ละ 2 ครั้ง ถึงเดือนละครั้ง)⁽¹⁶⁾ ดังนั้นจึงพัฒนาวัคซีนภูมิแพ้ไรฝุ่นรูปแบบเม็ดสำหรับอมใต้ลิ้น (House dust mite sublingual specific immunotherapy, SLIT) ที่มีประสิทธิภาพการรักษา ความปลอดภัยและสะดวกในการรับวัคซีน⁽⁶⁾ ปัจจุบันวัคซีนภูมิแพ้ไรฝุ่นรูปแบบเม็ดสำหรับอมใต้ลิ้นที่มีใช้ในประเทศไทย ประกอบด้วยสารสกัดไรฝุ่นบ้าน สองชนิดรวมกัน (ALK) คือ สายพันธุ์ *Dermatophagoides pteronyssinus* และ *Dermatophagoides farina* เพื่อนำมาใช้ในการรักษาภูมิแพ้

วัคซีนภูมิแพ้ชนิดเม็ดสำหรับอมใต้ลิ้น: กลไกต่อระบบภูมิคุ้มกัน (immunologic mechanism)

ผลของวัคซีนภูมิแพ้ชนิดเม็ดอมใต้ลิ้นต่อระบบภูมิคุ้มกันคล้ายกับวัคซีนภูมิแพ้ชนิดฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง โดย dendritic cells ทำหน้าที่สำคัญในการสร้างความทนภูมิแพ้ (tolerance) ผ่านการทำงานของ regulatory T cells มีผลลดปริมาณและการทำงานของ T helper cells ทั้ง T_H1 และ T_H2 โดยกลไกของวัคซีนภูมิแพ้ไรฝุ่นชนิดเม็ดสำหรับอมใต้ลิ้น จะแตกต่างในส่วนของ mucosal dendritic cells (DCs) หรือ mucosal tolerance อย่างไรก็ตามหลักการสร้างภูมิคุ้มกันโดยวัคซีนภูมิแพ้สามารถแบ่งการสร้างความทนภูมิแพ้ออกเป็น 3 ส่วน^(11, 17) ดังนี้

1. Early tolerization of mast cells and basophils: เมื่อได้รับวัคซีนภูมิแพ้หรือสารก่อภูมิแพ้ปริมาณน้อย ๆ เข้าสู่ร่างกาย dendritic cells (DCs) และนำเสนอต่อ T cells และ IL-12 จากนั้นกระตุ้นการสร้าง IL-10, Breg cells ซึ่งมีผลลดปริมาณ allergen specific IgE และสร้าง specific IgG₄ (which acts as a “blocking” antibody)
2. T cell tolerance: วัคซีนภูมิแพ้จะมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ T-cell ทุกชนิดย่อย ได้แก่ กระตุ้นการเปลี่ยนแปลง Th0/Th1 lymphocytes, เพิ่มปริมาณ IFN- γ และ IL-2, specific T-lymphocyte anergy (จำนวน Th2/Th0 lymphocyte ลดลง) และเริ่มกระบวนการสร้าง regulatory T-lymphocytes ซึ่งมีผลกระตุ้นการสร้าง IL-10 และ transforming growth factor beta (TGF- β) โดยสรุปปริมาณ specific Th2 ลดลง
3. B cell tolerance: ในช่วงสุดท้ายการทำงานของ B cells ซึ่งมีผลลดความชอบในการจับตัวรับที่เฉพาะต่อ IgE antigen นำไปสู่การลด specific IgE ในระยะยาว

วัคซีนภูมิแพ้ไรฝุ่นชนิดเม็ดสำหรับอมใต้ลิ้น: ข้อบ่งใช้

วัคซีนภูมิแพ้ที่จำเพาะต่อสารก่อภูมิแพ้จำเพาะ เช่น หญ้า ละอองเกสร ไรฝุ่น แมลงสาบ มีประโยชน์ในการรักษาโพรงจมูกอักเสบทั้งในผู้ป่วยที่มี/ไม่มีอาการภูมิแพ้เยื่อจมูก โรคหืดและผู้ป่วยภูมิแพ้ผิวหนังอักเสบ สำหรับผู้ป่วยมีผลทดสอบภูมิแพ้จำเพาะต่อสารก่อภูมิแพ้ที่นำมาทำเป็นวัคซีนและ/หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาพื้นฐาน ประสิทธิภาพ ประโยชน์ การนำมาใช้และความคุ้มค่าของวัคซีนภูมิแพ้นั้นประจักษ์ถึงเป็นข้อมูลของวัคซีนชนิดฉีดเข้าใต้ผิวหนัง⁽¹⁵⁾ กระทั่งพยายามพัฒนาวัคซีนภูมิแพ้ไรฝุ่นชนิดเม็ดสำหรับอมใต้ลิ้นจึงมีการศึกษาถึงขนาดวัคซีน ระยะเวลาการใช้ที่เหมาะสมเพื่อให้เกิดประสิทธิภาพในการรักษา

1. โพรงจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ (allergic rhinitis) ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเกิดจากการแพ้ไรฝุ่นบ้านบางชนิด ในผู้ป่วยอายุ 12-65 ปี

Hendrik Nolte และคณะ⁽¹⁸⁾ ศึกษาการใช้วัคซีนภูมิแพ้ไรฝุ่นชนิดเม็ดสำหรับอมใต้ลิ้น (MK-8237) ขนาด 6 และ 12 developmental units (DU) เทียบกับยาหลอกในผู้ใหญ่ที่เกิดภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบจากไรฝุ่น ทั้งที่มี/ไม่มีอาการภูมิแพ้เยื่อตาและหรือโรคหืด (n = 124) เพื่อระบุขนาดวัคซีนที่เหมาะสมของสำหรับรักษาภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบ ทำการศึกษาโดยใช้ Vienna Challenge Chamber เก็บข้อมูลนาน 24 สัปดาห์ ทำการวัด total nasal symptom scores (TNSSs, max = 12), total ocular symptom scores (TOSSs; 2 symptoms; max = 6) และ total symptom scores (TSSs; TSS = TNSSs+TOSSs; max = 18) เมื่อติดตามผู้ป่วยครบ 24 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย 12 DU และ 6 DU MK-8237 มีค่า TNSSs ดีขึ้นร้อยละ 48.6 (95% CI, 35.3% - 60.2%) และ 26.6% (95% CI, 11.2% - 39.6%) ตามลำดับ ระยะเวลาที่ TNSSs ดีขึ้นเท่ากับ 8 สัปดาห์ (12 DU) และ 16 สัปดาห์ (6 DU) โดยเมื่อครบ 24 สัปดาห์ผู้ป่วยที่ได้รับ MK-8237 ทั้ง 12 และ 6 DU มีค่า TOSSs และ TSSs ดีขึ้น โดยไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง โดยสรุป เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลการรักษาและความปลอดภัย วัคซีน MK-8237 ขนาด 12 DU มีประสิทธิผลการรักษาที่ดีกว่า MK-8237 ขนาด 6 DU เป็นขนาดยาที่เหมาะสมในการศึกษาเพิ่มเพื่อนำมาใช้รักษาผู้ใหญ่ที่เกิดภูมิแพ้โพรงจมูกอักเสบจากไรฝุ่น ทั้งที่มี/ไม่มีอาการภูมิแพ้เยื่อตาและหรือโรคหืด การศึกษาข้างต้นทำให้ทราบขนาดสารสกัด HDM ต่อมาการศึกษาผลการใช้ 12 SQ-HDM ชนิดเม็ดสำหรับอมใต้ลิ้น ในหลายประเทศทั้งยุโรป สหรัฐอเมริกาและเอเชีย Okubo และคณะ⁽¹⁹⁾ ศึกษาการใช้วัคซีนในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นพบว่าวัคซีนภูมิแพ้ไรฝุ่นชนิดเม็ดสำหรับอมใต้ลิ้นมีประสิทธิผลและความปลอดภัยช่วยให้ผลการรักษาโพรงจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ดีขึ้นเมื่อเทียบกับยาหลอกสอดคล้องกับหลายการศึกษาในยุโรป ต่อมา Masuyama K และคณะ⁽²⁰⁾ ศึกษาการใช้วัคซีนภูมิแพ้ไรฝุ่นชนิดเม็ดสำหรับอมใต้ลิ้นเพื่อรักษาโพรงจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ในเด็กอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป เพื่อยืนยันประสิทธิผลและความปลอดภัยรวมถึงสนับสนุนข้อมูลการวิจัยในประเทศแถบยุโรปนำมาสู่ข้อมูลยืนยันสำหรับระบุข้อบ่งใช้ของวัคซีนภูมิแพ้ไรฝุ่นชนิดเม็ดสำหรับอมใต้ลิ้นเพื่อรักษาโพรงจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ ในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 12-65 ปี⁽²¹⁾

นอกจากนี้มีการศึกษาด้านต้นทุน-ประสิทธิผล (cost-effectiveness) การใช้วัคซีนภูมิแพ้ไรฝุ่นชนิดเม็ดสำหรับอมใต้ลิ้นเพื่อรักษาโพรงจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ที่เกิดจากไรฝุ่นเป็นตัวก่อภูมิแพ้ในประเทศเยอรมัน พบว่าผู้ป่วยโพรงจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ระดับปานกลางถึงรุนแรงที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาตามคำแนะนำมาตรฐาน เมื่อได้รับวัคซีนภูมิแพ้ไรฝุ่นชนิดเม็ดสำหรับอมใต้ลิ้นมีคุณภาพชีวิต ด้วยมิติทางเศรษฐศาสตร์สุขภาพ (Quality-of-Life-Adjust-Year, QALYs) เพิ่มขึ้น 0.31 เป็นเวลา 9 ปี สรุปได้ว่าวัคซีนภูมิแพ้ไรฝุ่นชนิดเม็ดสำหรับอมใต้ลิ้นมีความคุ้มค่าด้านต้นทุน-ประสิทธิผลสำหรับการรักษาผู้ป่วยโพรงจมูกอักเสบจากภูมิแพ้เมื่อเทียบกับการรักษาด้วยยามาตรฐานเพียงอย่างเดียว⁽²²⁾

2. โรคหอบหืด (asthma) ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเกิดจากการแพ้ไรฝุ่นบ้านบางชนิด ในผู้ป่วยอายุ 18-65 ปี

โรคหืดเป็นโรคเรื้อรังที่มีการกำเริบและผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย ขึ้นกับปัจจัยของตัวผู้ป่วยและสิ่งแวดล้อมจึงแบ่งโรคหืดออกได้หลาย phenotype ตามปัจจัยเรื่องอายุ ความรุนแรง เชลล์หรือสารก่อการระคายเคืองที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงทางเดินหายใจ ทั้งนี้ allergic asthma เป็น phenotype หนึ่งซึ่งถ้าได้รับการวินิจฉัยและเลือกแนวทางการรักษาที่เหมาะสมจะมีผลลดโอกาสกำเริบของโรคเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย⁽²³⁾ ปัจจุบัน Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2018 (GINA) แนะนำการรักษาด้วยวัคซีนภูมิแพ้ทั้งรูปแบบฉีดใต้ผิวหนังและเม็ดสำหรับอมใต้ลิ้นเป็นยาเสริมในผู้ป่วยโรคหืดที่ได้รับการรักษาด้วยยาสูด/พ่นคอร์ติโคสเตียรอยด์หรือผู้ป่วยที่เกิดผลกระทบต่อชีวิตประจำวันเนื่องจาก โดยสามารถพิจารณาการใช้วัคซีนภูมิแพ้ไรฝุ่นชนิดเม็ดสำหรับอมใต้ลิ้น (HDM-SLIT) เป็นยาเสริมตั้งแต่ขั้นที่ 2⁽²⁴⁾ จากข้อมูลการวัคซีนภูมิแพ้ไรฝุ่นชนิดเม็ด

สำหรับอมไต้ลันมีข้อบ่งใช้สำหรับผู้ใหญ่ (อายุ 18-65 ปี) ที่ได้รับการวินิจฉัยโรคหอบหืดที่เกิดจากการแพ้ไรฝุ่นบ้านบางชนิด⁽²¹⁾

ข้อมูลสนับสนุนการประสิทธิผลและความปลอดภัยของวัคซีนภูมิแพ้ไรฝุ่นชนิดเม็ดสำหรับอมไต้ลันนั้นมาจากการศึกษา MITAR ตั้งแต่เฟส 1-3 Virchow และคณะ⁽²⁵⁾ ศึกษาประสิทธิผลของการใช้วัคซีนภูมิแพ้ไรฝุ่นชนิดเม็ดสำหรับอมไต้ลัน มีผู้ป่วยโรคหืดระดับรุนแรงปานกลางถึงมากเข้าร่วมการศึกษา 834 ราย สุ่มแบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ 1. ยาหลอก 2. 6 SQ-HDM SLIT และ 3. 12 SQ-HDM SLIT พบว่าทั้ง 6 SQ- และ 12 SQ- HDM SLIT ลดความเสี่ยงการเกิดการกำเริบของโรคเมื่อเทียบกับยาหลอก โดย absolute risk differences (full analysis set) ระหว่างกลุ่มที่ได้วัคซีน (6SQ-HDM) กับยาหลอก พบว่ากลุ่มที่ได้รับ เท่ากับ 0.09 (95%CI,0.01-0.15) และกลุ่มที่ได้รับ 12 SQ-HDM เท่ากับ 0.10 (95%CI,0.02-0.16) โดยเมื่อเปรียบเทียบทั้งสองกลุ่มไม่พบความแตกต่าง เมื่อพิจารณา hazard ratio ของการลดความเสี่ยงของการเกิด exacerbation ในช่วงการลดยาควบคุมอาการพบว่า 1. 6SQ-HDM: HR=0.72 [95%CI,0.49-1.02], P=0.11 และ 2. 12SQ-HDM HR=0.64[95%CI,0.42-0.96], P= 0.03 นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ได้รับวัคซีนทั้ง 2 ขนาดเพิ่ม allergen-specific IgG4 อย่างมีนัยสำคัญ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ เกิดผื่นคันในช่องปาก (13% for 6SQ-HDM, 20% for 12SQ-HDM and 3% for placebo) นอกจากนี้ยังพบอาการปากบวม ระคายคอ เป็นต้น โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบไม่แตกต่างกันในแต่ละกลุ่ม ดังนั้นจากการศึกษานี้ทำให้ทราบผลของการใช้วัคซีนภูมิแพ้ไรฝุ่นชนิดเม็ดสำหรับอมไต้ลัน สามารถระบุขนาดที่เหมาะสม การเฝ้าระวังแต่อย่างใดก็ตามยังคงต้องการผลการศึกษาในระยะยาวต่อไป ในด้านความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ Hahn-Pedersen และคณะ ได้ประเมินการรักษาโดยใช้ ACARIZAX[®] ร่วมกับการรักษาด้วยยา เทียบกับ การใช้ยาหลอกร่วมกับการรักษาด้วยยาในผู้ป่วยโรคหืดระดับรุนแรงปานกลางถึงมากที่ไม่สามารถคุมโรคได้ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ ACARIZAX[®] ร่วมกับการรักษาด้วยยา มีค่า 6.16 QALYs (มูลค่า €5658) เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับการรักษาด้วยยา มีค่า 5.50 QALYs (มูลค่า €2985) โดยค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้น €2673 ทำให้เพิ่ม QALYs เท่ากับ 0.66 จากการศึกษาสรุปได้ว่าการรักษาโรคหืดโดย ACARIZAX[®] ร่วมกับการรักษาด้วยยามีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์⁽²⁶⁾

วัคซีนภูมิแพ้ไรฝุ่นชนิดเม็ดสำหรับอมไต้ลัน: วิธีใช้^(21, 27)

การพิจารณาใช้ยาหรือวัคซีนภูมิแพ้ควรได้รับการวินิจฉัยโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญและมีประสบการณ์หรืออยู่ในสถานพยาบาลที่มีความพร้อมในการดูแลผู้ป่วย การเริ่มใช้วัคซีนภูมิแพ้ไรฝุ่นชนิดเม็ดสำหรับอมไต้ลันครั้งแรกต้องใช้ยา/วัคซีนนี้ต่อหน้าแพทย์หรือพยาบาล ควรวัดสัญญาณชีพก่อนเริ่มยา/วัคซีนและดูอาการต่ออย่างน้อย 30 นาที หลังจากใช้ยา/วัคซีน เริ่มใช้ยาโดยแกะยาออกจากแผงตามวิธีที่แต่ละผลิตภัณฑ์แนะนำโดยไม่แกะออกมาทั้งไว้ ควรใช้ยาทันทีเนื่องจากผลิตภัณฑ์เป็นโปรตีนที่ผ่านการทำให้แห้งจากนั้นนำมาทำเป็นเม็ดในแม่พิมพ์ดังนั้นความชื้นจะมีผลต่อผลิตภัณฑ์ แนะนำอมยา/วัคซีนไต้ลันครั้งละ 1 เม็ดต่อวัน หลังอมยา/วัคซีนห้ามกลืนน้ำลายอย่างน้อย 1 นาทีและห้ามรับประทานอาหารหรือเครื่องดื่มอย่างน้อย 5 นาที ผู้ป่วยควรสังเกตอาการผิดปกติที่เกิดขึ้นหลังอมยา/วัคซีน

กรณีการลืมใช้วัคซีน/ยา หากผู้ป่วยลืมหรือจำเป็นต้องหยุดยา/วัคซีนเป็นระยะเวลาไม่เกิน 7 วัน ผู้ป่วยสามารถเริ่มยา/วัคซีนได้เอง ถ้าระยะเวลาเกิน 7 วัน ผู้ป่วยต้องกลับมาพบแพทย์และเริ่มใช้ยา/วัคซีนต่อหน้าแพทย์หรือพยาบาลเพื่อสังเกตอาการแพ้เฉียบพลันชนิดรุนแรงเช่นเดียวกับการเริ่มใช้ครั้งแรก

วัคซีนภูมิแพ้โรฝุ่นชนิดเม็ดสำหรับอมใต้ลิ้น: ระยะเวลาใช้วัคซีน/ยา^(18, 21, 25)

ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำในการติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่อง เมื่อใช้ยา/วัคซีนต่อเนื่อง 8-14 สัปดาห์ จึงจะเริ่มเห็นผล จากแนวทางการรักษาภูมิแพ้และข้อมูลการศึกษา^(28, 29) แนะนำระยะเวลาการรักษาด้วยวัคซีนภูมิแพ้โรฝุ่นชนิดเม็ดสำหรับอมใต้ลิ้นต่อเนื่องนาน 3 ปี (MITAR trial แสดงข้อมูลการใช้ต่อเนื่องนาน 18 เดือน) เพื่อประสิทธิผลการรักษาที่ดี สำหรับข้อมูลการใช้ในระยะยาวยังคงต้องติดตามต่อไป

วัคซีนภูมิแพ้โรฝุ่นชนิดเม็ดสำหรับอมใต้ลิ้น: ข้อห้ามและข้อควรระวัง⁽²¹⁾

ข้อห้ามในการใช้วัคซีน/ยาภูมิแพ้โรฝุ่นชนิดเม็ดสำหรับอมใต้ลิ้น

- ผู้ป่วยเคยมีประวัติแพ้วัคซีน/ยานี้ หรือส่วนประกอบในผลิตภัณฑ์
- ผู้ป่วยมีอาการของโรคหอบหืดรุนแรงใน 3 เดือนก่อน เนื่องจากวัคซีน/ยานี้ไม่มีประโยชน์ในการรักษาภาวะกำเริบของโรค
- ผู้ป่วยอยู่ระหว่างรับประทานยากดภูมิคุ้มกันหรือยารักษามะเร็ง
- ผู้ป่วยเพิ่งถอนฟัน ผ่าตัดในช่องปาก มีแผลในช่องปาก หรือมีการติดเชื้อในช่องปาก

ข้อควรระวังในการใช้วัคซีน/ยาภูมิแพ้โรฝุ่นชนิดเม็ดสำหรับอมใต้ลิ้นหรือข้อมูลที่แพทย์/เภสัชกรควรทราบก่อนพิจารณาใช้ยา/วัคซีน

- ผู้ป่วยกำลังใช้ยารักษาอาการภูมิแพ้ เช่น ยาต้านฮิสตามีน ยารักษาอาการหอบหืด หรือ สเตียรอยด์
- ผู้ป่วยที่ภาวะซึมเศร้าและต้องใช้ยาต้านซึมเศร้า เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้ถูกคัดออกในการศึกษาทางคลินิก (MITAR trials phase1-3)
- ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติแพ้รุนแรงหลังได้รับวัคซีน/ยาภูมิแพ้โรฝุ่นชนิดฉีด ผู้ป่วยบางรายควรแนะนำให้มารับยาต่อหน้าแพทย์หรือบุคลากรทางการแพทย์และสังเกตอาการ 30 นาที ต่อเนื่อง 1 สัปดาห์ (ปรับใช้จากข้อมูล grass immunotherapy)
- ผู้ป่วยที่มีอาการกลืนลำบาก แสบร้อนกลางอกนานกว่าปกติ
- ไม่ควรเริ่มวัคซีน/ยาขณะที่ผู้ป่วยตั้งครรภ์
- หากผู้ป่วยจะทำหัตถการในช่องปาก เช่น ถอนฟัน ควรแจ้งแพทย์หรือทันตแพทย์ทุกครั้ง

วัคซีนภูมิแพ้โรฝุ่นชนิดเม็ดสำหรับอมใต้ลิ้น: อาการไม่พึงประสงค์^(21, 25)

คำเตือนผลข้างเคียงที่ร้ายแรงที่สุด หรือที่เรียกว่า "Black Box Warning" ระบุว่าวัคซีนภูมิแพ้โรฝุ่นชนิดเม็ดสำหรับอมใต้ลิ้นอาจก่อให้เกิดอาการแพ้รุนแรงแบบเฉียบพลันหรือที่เรียกว่า anaphylaxis ผู้ป่วยอาจมีอาการกลืนเสียงหรือหลอดลมตีบตัน ผู้ป่วยที่พบความผิดปกติรุนแรงในการได้รับยาครั้งแรกอาจจำเป็นต้องเตรียม adrenaline kit หรือ adrenaline auto injector เพื่อให้ผู้ป่วยเตรียมพร้อมเพื่อความปลอดภัย นอกจากนี้มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ในระบบต่าง ๆ ดังแสดงใน **ตารางที่ 1** สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด คือ อาการในช่องปาก เช่น อาการคันในช่องปาก พบรายงานการเกิดมากถึงร้อยละ 63.1 ผู้ป่วยมักมีอาการภายใน 30-60 นาทีหลังใช้ยา/วัคซีนและมีอาการมากในช่วง 1-7 วันแรกจากนั้นอาการจะทุเลาลงหลังใช้ไป 1-3 เดือน จากข้อมูลการศึกษาทางคลินิกมีผู้ป่วยต้องหยุด

การรักษาเนื่องจากท่อนอาหารข้างเคียงไม่ได้เพียงร้อยละ 1.3 (N=1279) [AR: 63.1% (N=640) VS 14.1% (placebo, N=631); รุนแรง 0.2% VS 0%] อาการคันบริเวณริมฝีปาก (1.4%) คันลิ้น (4.7%) อาการบวมที่ริมฝีปาก (18%) อาการบวมที่ลิ้น (15.8%) การรับรสเปลี่ยนไป (10%) แผลที่ปาก; mouth ulcer (10.3%) แผลร้อนใน; stomatitis (2.5%) ลิ้นไก่อักเสบ; uvulitis (19.8%) แผลที่ลิ้น (11.6%) ระคายคอ (67%) และอาการคันหู (51.7%) ซึ่งอาการจะทุเลาลงหลังใช้ไป 1-3 เดือนเช่นกัน นอกจากนี้พบภาวะ oral hypoesthesia (1.3%) oral paresthesia (9.2%) และอาการแห้งหรือรู้สึกเจ็บในช่องปาก คอรวมถึงอาการจาม หลอดลมหดตัวคล้ายอาการกำเริบของโรค เป็นต้น

ตารางที่ 1 อาการไม่พึงประสงค์ของวัคซีนภูมิแพ้ไรฝุ่นชนิดเม็ดสำหรับบอมไต้ลิ้น

ระบบ	อาการ	Incidence	ที่มาข้อมูล
หัวใจ และ หลอดเลือด	แน่นหน้าอก	1.3%	AR:1.3% (N=640) VS 0.3% (placebo, N=631)
ผิวหนัง	ผื่นคัน (pruritus)	1.1%	AR:1.1% (N=640) VS 1% (placebo, N=631)
	ลมพิษ	1.1%	AR:1.1% (N=640) VS 0.3% (placebo, N=631)
ระบบทางเดินอาหาร	ปวดท้อง	11.3%	AR: 11.3% (N=640) VS 5.2% (placebo, N=631); รุนแรง 0.2% vs 0%
	ปวดฟัน	2.7%	AR: 2.7% (N=640) VS 0.6% (placebo, N=631)
	ท้องเสีย	6.9%	AR: 6.9% (N=640) VS 3.6% (placebo, N=631)
	กลืนลำบาก Dysphagia	1.4%	AR: 1.4% (N=640) VS 0% (placebo, N=631)
	Eosinophilic esophagitis	0.07%	AR: 0.07% (N=640) VS 0% (placebo, N=631)แนะนำให้หยุดใช้เมื่อมีอาการในระบบทางเดินอาหารรุนแรง เช่น การกลืนลำบากหรือแสบร้อนที่อก
	เจ็บ/แสบลิ้น Glossodynia	14.2%	AR: 14.2% (N=640) VS 3% (placebo, N=631)
	อาหารไม่ย่อย	2.2% - 2.7%	AR: 2.2% (N=640) VS 0% (placebo, N=631)
	คลื่นไส้	14.2%	AR: 14.2% (N=640) VS 7.1% (placebo, N=631)
	อาเจียน	2.5%	AR: 2.5% (N=640) VS 1.4% (placebo, N=631)
อื่น ๆ	คันตา	1.7%	AR: 1.7% (N=640) VS 1.4% (placebo, N=631)
	ติดเชื้ระบบทางเดินหายใจส่วนบน	1.6%	AR: 1.6% (N=640) VS 1.1% (placebo, N=631)
	ล้า	1.3%	AR: 1.3% (N=640) VS 1% (placebo, N=631)

AR= allergic rhinitis

วัคซีนภูมิแพ้ไรฝุ่นชนิดเม็ดสำหรับบอมไต้ลิ้น: บทบาทเภสัชกร

วัคซีนภูมิแพ้ไรฝุ่นชนิดเม็ดสำหรับบอมไต้ลิ้นจัดเป็นผลิตภัณฑ์ชีววัตถุควรบริหารจัดการอย่างระมัดระวัง เภสัชกรควรมีบทบาทตั้งแต่ขั้นตอนพิจารณาคัดเลือกเพื่อเข้าใจคุณสมบัติ เตรียมข้อมูลเชิงระบบภายในสถานพยาบาล เช่น การจัดระบบบันทึกการสั่งใช้เพื่อสามารถทวนสอบร่นยาหากเกิดผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงเมื่อมีการเปลี่ยน

ร่นยา ระบบบันทึกแนวทางการสั่งใช้ยา/วัคซีนครั้งแรก ระบบแจ้งเตือนอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ รวมถึงการจัดเตรียมข้อมูลสำหรับผู้ป่วย เช่น วิธีการใช้ยา การเก็บรักษา และวิธีจัดการ การประสานงานติดต่อหากผู้ป่วยเกิดข้อสงสัยหรืออาการไม่พึงประสงค์ ตัวอย่างแบบบันทึกการใช้วัคซีนภูมิแพ้โรฝุ่นชนิดเม็ดสำหรับอมใต้ลิ้นดังแสดงในรูปที่ 1

รูปที่ 1 ตัวอย่างเอกสารติดตามผู้ป่วยที่ได้รับวัคซีนภูมิแพ้โรฝุ่นชนิดเม็ดสำหรับอมใต้ลิ้น

Sublingual Immunotherapy [REDACTED]

ชื่อ-นามสกุล วันที่เริ่มยา

HN

ข้อบ่งใช้ ☐ Allergic rhinitis ☐ Allergic asthma

Check ☐ Not exacerbation within last 3 months ☐ Not taking immunosuppressant/cancer

☐ Not recently had tooth taken out/ mouth procedures

Vital sign: BP.....mmHg Pulse..... beats/min PEFR...../...../.....

[REDACTED] Batch No. A3455 Lot: 1672188 EXP: 9/2020

ปฏิกิริยา/อาการหลังได้รับยา 30 นาที

.....

Vital sign หลังได้รับยา 30 นาที: BP.....mmHg Pulse..... beats/min

PEFR...../...../.....

ติดตามผู้ป่วย

ครั้งที่	วันที่	ยา	อาการ/ปฏิกิริยา	หมายเหตุ
1		Lot: 1672188 EXP: 9/2020		
2		Lot: 1672188 EXP: 9/2020		
3		Lot: EXP:		

บทสรุป

การรักษาภูมิแพ้ด้วยวัคซีนภูมิแพ้ของสารประกอบภูมิแพ้แต่ละชนิดนั้นมีการใช้อย่างแพร่หลายมาเป็นเวลานาน ให้ประสิทธิผลการรักษาและความปลอดภัยดีทั้งผู้ป่วยโพรงจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ (allergic rhinitis) ผู้ป่วยโรคหืดจากภูมิแพ้ (allergic asthma) และผู้ป่วยภูมิแพ้แมลง (sting insect hypersensitivity) เนื่องจากข้อจำกัดด้านการเข้าถึงเป็นเหตุทำให้เกิดความพยายามในการพัฒนาวัคซีนรูปแบบที่ให้ทางปากเพื่อความสะดวกทำให้ผู้ป่วยสามารถบริหารยาเองแต่ยังคงความปลอดภัย ดังนั้นมีการพัฒนาวัคซีนภูมิแพ้ชนิดอมใต้ลิ้นโดยนำโปรตีนที่มีผลกระตุ้นการแพ้จากสารก่อภูมิแพ้ชนิดต่าง ๆ มาเป็นวัคซีนที่ใช้สร้างภูมิคุ้มกันของร่างกาย^(5, 8) กระทั่งปัจจุบันมีวัคซีนภูมิแพ้ชนิดเม็ดสำหรับอมใต้ลิ้นจากทั้งหญ้า ละอองเกสรและไรฝุ่นบ้าน เป็นต้น แต่ในประเทศไทยนั้นไรฝุ่นบ้านถือเป็นสารก่อภูมิแพ้หลักที่กระตุ้นให้ผู้ป่วยเกิดอาการ ดังนั้นวัคซีนภูมิแพ้โรฝุ่นชนิดเม็ดสำหรับอมใต้ลิ้นหนึ่งในผู้ป่วยภูมิแพ้ที่มีอาการโพรง

จมูกอักเสบและโรคหืดที่ได้รับวินิจฉัยแพ้ไรฝุ่นบ้าน บุคลากรทางการแพทย์ควรเข้าใจรูปแบบยา วิธีใช้และการจัดการเบื้องต้นของผลิตภัณฑ์ดังกล่าวเพื่อนำองค์ความรู้นี้ไปถ่ายทอดแก่ผู้ป่วยที่อยู่ในความดูแลต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Genuneit J, Seibold AM, Apfelbacher CJ, Konstantinou GN, Koplin JJ, La Grutta S, et al. Overview of systematic reviews in allergy epidemiology. *Allergy* 2017;72:849-56.
2. Bunnag C, Jareoncharsri P, Tantilipikorn P, Vichyanond P, Pawankar R. Epidemiology and current status of allergic rhinitis and asthma in Thailand -- ARIA Asia-Pacific Workshop report. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2009;27:79-86.
3. Meltzer EO, Gross GN, Katial R, Storms WW. Allergic rhinitis substantially impacts patient quality of life: findings from the Nasal Allergy Survey Assessing Limitations. *J Fam Pract* 2012;61:S5-10.
4. Eifan AO, Shamji MH, Durham SR. Long-term clinical and immunological effects of allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:586-93.
5. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. Historical document. *Ann Allergy* 1960;18:287-91.
6. Nolte H, Maloney J. The global development and clinical efficacy of sublingual tablet immunotherapy for allergic diseases. *Allergology International* 2018;67:301-8.
7. International Workshop R. Dust mite allergens and asthma: a worldwide problem. *Bulletin of the World Health Organization* 1988;66:769-80.
8. Gotzsche PC, Johansen HK. House dust mite control measures for asthma: systematic review. *Allergy* 2008;63:646-59.
9. Sheikh A, Hurwitz B, Nurmatov U, van Schayck CP. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;Cd001563.
10. Yang L, Zhu R. Immunotherapy of house dust mite allergy. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2017;13:2390-6.
11. Calderón MA, Linneberg A, Kleine-Tebbe J, De Blay F, Hernandez Fernandez de Rojas D, Virchow JC, et al. Respiratory allergy caused by house dust mites: What do we really know? *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2015;136:38-48.
12. Pytelkova J, Lepsik M, Sanda M, Talacko P, Maresova L, Mares M. Enzymatic activity and immunoreactivity of Aca s 4, an alpha-amylase allergen from the storage mite *Acarus siro*. *BMC Biochem* 2012;13:3.
13. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;Cd001936.
14. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:556-68.
15. Moote W, Kim H, Ellis AK. Allergen-specific immunotherapy. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology* 2018;14:53-.
16. Mailing HJ, Weeke B. Position Paper: Immunotherapy. *Allergy* 1993;48:9-35.

17. Frew AJ, Smith HE. Chapter 6 - Allergen-specific Immunotherapy. In: O'Hehir RE, Holgate ST, Sheikh A, editors. *Middleton's Allergy Essentials*: Elsevier; 2017. p. 133-50.
18. Nolte H, Bernstein DI, Nelson HS, Kleine-Tebbe J, Sussman GL, Seitzberg D, et al. Efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablet in North American adolescents and adults in a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2016;138:1631-8.
19. Okubo K, Masuyama K, Imai T, Okamiya K, Stage BS, Seitzberg D, et al. Efficacy and safety of the SQ house dust mite sublingual immunotherapy tablet in Japanese adults and adolescents with house dust mite-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1840-8.e10.
20. Masuyama K, Okamoto Y, Okamiya K, Azuma R, Fujinami T, Riis B, et al. Efficacy and safety of SQ house dust mite sublingual immunotherapy-tablet in Japanese children. *Allergy* 2018.
21. IBM MICROMEDEX® [Database on the internet]. House dust mite allergen extract. Available at: https://www-micromedexsolutions-com.cuml1.md.chula.ac.th/micromedex2/librarian/CS/3F8601/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/1DACA/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFAc tionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=House+dust+mite+allergen+extracts. Accessed December,1, 2018.
22. Green W, Kleine-Tebbe J, Klimek L, Hahn-Pedersen J, Norgaard Andreasen J, Taylor M. Cost-effectiveness of SQ((R)) HDM SLIT-tablet in addition to pharmacotherapy for the treatment of house dust mite allergic rhinitis in Germany. *Clinicoecon Outcomes Res* 2017;9:77-84.
23. Hirose M, Horiguchi T. Asthma phenotypes. *Journal of general and family medicine* 2017;18:189-94.
24. The Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA 2018 update.
25. Virchow JC, Backer V, Kuna P, Prieto L, Nolte H, Villesen HH, et al. Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315(16):1715-25.
26. Hahn-Pedersen J, Worm M, Green W, Andreasen JN, Taylor M. Cost utility analysis of the SQ((R)) HDM SLIT-tablet in house dust mite allergic asthma patients in a German setting. *Clin Transl Allergy* 2016;6:35.
27. Canonica GW, Virchow JC, Ziegelmayer P, Ljorring C, Smith IM, Mosbech H. Efficacy and safety of SQ house dust mite (HDM) SLIT-tablet treatment of HDM allergic asthma. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12:805-15.
28. Karakoc-Aydiner E, Eifan AO, Baris S, Gunay E, Akturk E, Akkoc T, et al. Long-Term Effect of Sublingual and Subcutaneous Immunotherapy in Dust Mite-Allergic Children With Asthma/Rhinitis: A 3-Year Prospective Randomized Controlled Trial. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015;25:334-42.
29. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(1 Suppl):S1-55.