

4. ข้อมูลผลิตภัณฑ์ยา

4.1 ข้อมูลโดยสรุปของผลิตภัณฑ์ตาม แบบ Summary of Product Characteristic(SPC) หรือ Product Data Sheet

Summary of Product Characteristics (SPC)

อัลเลอร์แว็ก เอชดีเอ็ม-ดีเอฟ

AllerVAC HDM-Df

1. ชื่อผลิตภัณฑ์ยา (Name of Medicinal Product)

1.1 ชื่อยา (Product Name)

AllerVAC HDM-Df

1.2 ความแรง (Strength)

10,000 AU/ml

1.3 รูปแบบของยา (Pharmaceutical Dosage Form)

เป็นน้ำยาปราศจากเชื้อ ใส ไม่มีสีจนถึงสีเหลืองอ่อน สำหรับฉีดเข้าในผิวหนังหรือใต้ผิวหนัง

2. ปริมาณและคุณสมบัติด้วยยาสำคัญ (Quality and Qualitative Declaration)

2.1 คุณสมบัติด้วยยาสำคัญ (Qualitative Declaration)

AllerVAC HDM-Df เป็นน้ำยาสกัดสารก่อภูมิแพ้จากไรฝุ่นชนิด *Dermatophagoides farinae* ที่มีความแรงเท่ากับ 10000 Allergy unit/มิลลิลิตร (AU/ml) โดยประกอบด้วยสารก่อภูมิแพ้หลัก คือ Der f1 และ Der f2

2.2 ปริมาณด้วยยาสำคัญ (Quality)

ปริมาณของสารก่อภูมิแพ้ที่สำคัญของ *D. farinae* วัดเป็น Allergy Unit (AU) = 10,000 AU/มล. โดยเปรียบเทียบกับความแรงกับ standardized mite extract reference ที่ได้จาก CBER (The Centre for Biologics Evaluation and Research) ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) โดยใช้วิธี ELISA inhibition.

3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical Form)

น้ำยาปราศจากเชื้อ ใส ไม่มีสีจนถึงสีเหลืองอ่อน

4. คุณสมบัติทางคลินิก (Clinical Particulars)

4.1 ข้อบ่งใช้ในการรักษา (Therapeutic indication)

เป็นวัคซีนเพื่อรักษาโรคภูมิแพ้ สำหรับผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ทางระบบหายใจ ได้แก่ โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ โรคหืด ภูมิแพ้ และผู้ป่วยโรคตาอักเสบภูมิแพ้ที่มักพบร่วมกับโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ ซึ่งมีประวัติอาการและผลการทดสอบภูมิแพ้ แสดงว่าแพ้ไรฝุ่น และมีข้อบ่งชี้ ดังนี้

- อาการมากจนมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตและเป็นมานานกว่า 1 ปี
- ไม่สามารถควบคุมอาการได้โดยการใช้ยา หรือมีผลข้างเคียงจากการใช้ยาหรือไม่ต้องการใช้ยาเป็นเวลานาน
- ไม่สามารถควบคุมอาการได้โดยวิธีกำจัด หลีกเลี่ยงสารก่อภูมิแพ้
- มีโรคจมูกอักเสบร่วมกับโรคหืด
- อาจมีผลในการป้องกันการเกิดโรคหืดในผู้ที่เป็โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้
- ต้องเป็นผู้ป่วยที่สามารถให้ความร่วมมือในการฉีดวัคซีนตามกำหนด

4.2 ขนาดยาและวิธีการให้ยา (Posology and method of administration)

วิธีการให้ยา – ใช้ฉีดเข้าในผิวหนังหรือใต้ผิวหนัง (intradermal หรือ subcutaneous injection) บริเวณแขน โดยใช้เข็มขนาด 26 หรือ 27 G ½ นิ้ว และ tuberculin syringe

การรักษา แบ่งเป็น 2 ระยะ

ระยะ Build – up: ขนาดและความเข้มข้นของน้ำยาสกัดสารก่อภูมิแพ้ที่ฉีดจะเพิ่มขึ้น

- โดยทั่วไป อาจเริ่มต้นจากระดับความเข้มข้นที่เจือจาง 1:1,000 หรือ 1:10,000 แต่ผู้ป่วยที่แพ้มากดูจากประวัติอาการและผลการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง อาจต้องเริ่มต้นจากระดับความเข้มข้นที่เจือจางมากกว่า 1:10,000
- ฉีดสัปดาห์ละ 1-3 ครั้ง จนความเข้มข้นถึงระดับ Maintenance

การเจือจางน้ำยาสกัดสารก่อภูมิแพ้แนะนำให้เอนน้ำยาสกัดที่มีความเข้มข้นสูงสุด คือ 10,000 AU/มล.มาผสมกับน้ำยาสำหรับเจือจาง (diluent) ที่ปราศจากเชื้อ เช่น น้ำเกลือที่มี human serum albumin (HSA) 0.03%, buffered saline หรือน้ำเกลือ โดยเริ่มต้นจาก 0.5 มล. ของน้ำยาสกัดที่เข้มข้นสูงสุด ผสมกับ 4.5 มล. ของน้ำยาสำหรับเจือจาง และเจือจางต่อไปในลักษณะ ten-fold dilution ดังตาราง

ระดับของการเจือจาง	ระดับความเข้มข้นที่เจือจางของน้ำยาสกัด	น้ำยาสกัด(มล.)	น้ำยาสำหรับเจือจาง (มล.)	AU/มล.
0	เข้มข้นสูงสุด	เข้มข้น	-	10,000
1	Maintenance	0.5 มล. เข้มข้น	4.5	1,000
2	1:10	0.5 มล. เข้มข้นระดับที่ 1	4.5	100
3	1:100	0.5 มล. เข้มข้นระดับที่ 2	4.5	10
4	1:1,000	0.5 มล. เข้มข้นระดับที่ 3	4.5	1
5	1:10,000	0.5 มล. เข้มข้นระดับที่ 4	4.5	0.1
6	1:100000	0.5 มล. เข้มข้นระดับที่ 5	4.5	0.01

ระยะ Maintenance : ความเข้มข้นของน้ำยาสกัดสารก่อภูมิแพ้ที่ให้ผลในการรักษา

- น้ำยาสกัดโรฝุ่นโดยทั่วไปอยู่ในช่วงความแรง 500 – 2000 AU/มล
- ฉีดทุก 2-4 สัปดาห์

ระยะเวลาในการรักษา : 3-5 ปี

4.3 ข้อห้ามใช้ (Contraindication)

ไม่มีข้อห้ามใช้อย่างเด็ดขาด (Absolute contraindication) ในการฉีดวัคซีนเพื่อรักษาโรคภูมิแพ้ ยกเว้นผู้ที่ไม่มีอาการ หรือไม่มีหลักฐานชัดเจนว่าเป็นโรคภูมิแพ้ ทั้งจากการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง หรือการตรวจหา specific IgE ในเลือด

แต่มีข้อห้ามที่จัดเป็น relative contraindication ในผู้ป่วยที่มีโรคทางกายบางโรค ที่อาจเป็นอันตราย หากเกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้ทั่วร่างกายอย่างรุนแรง (severe systemic reaction) จากการฉีดวัคซีนโรคภูมิแพ้ หรือจากการใช้ Epinephrine เพื่อรักษาปฏิกิริยาเหล่านั้น ซึ่งได้แก่ โรคหัวใจหรือหลอดเลือดบางชนิด เช่น กล้ามเนื้อหัวใจตายที่เพิ่งเป็นไม่นาน (recent myocardial infarction), เจ็บหน้าอกจากหัวใจขาดเลือด (unstable angina), ภาวะหัวใจเสียจังหวะ (significant arrhythmia) และโรคความดันเลือดสูงที่ยังควบคุมไม่ได้ ผู้ป่วยที่เป็นโรคปอดหรือหลอดลมที่มีสมรรถภาพปอดสูญเสียไปอย่างมาก และผู้ป่วยโรคหืดที่มีอาการรุนแรงและยังไม่สามารถควบคุมให้คงที่ได้ด้วยยา

ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้ยา β – adrenergic blocker อาจไม่เหมาะที่จะฉีดวัคซีนโรคภูมิแพ้หรือต้องฉีดด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากหากเกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้ทั่วร่างกาย และจำเป็นต้องใช้ adrenaline ฉีดเพื่อรักษา อาจไม่ได้ผล เพราะถูกต้านโดยฤทธิ์ของยา β – blocker

ผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี มักไม่นิยมให้เริ่มฉีดวัคซีนเพื่อรักษาโรคภูมิแพ้ เนื่องจากเด็กเล็กอาจไม่ร่วมมือในการฉีด และอาจสังเกตอาการเริ่มแรกของปฏิกิริยาภูมิแพ้ที่รุนแรงได้ยาก แต่ก็มีหลักฐานที่แสดงว่าในเด็กเหล่านี้การฉีดวัคซีนโรคภูมิแพ้ได้ผลดีในการลดอาการ และยังมีส่วนในการป้องกันไม่ให้เกิดภาวะภูมิแพ้ต่อสารก่อภูมิแพ้ชนิดอื่นเพิ่มขึ้น รวมทั้งสามารถป้องกันไม่ให้เด็กที่เป็นโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ เกิดเป็นโรคหืดตามมาได้ ดังนั้นจึงควรพิจารณาถึงข้อดีข้อเสีย เป็นรายๆ ไป

ผู้ป่วยสูงอายุ ก็จำเป็นต้องพิจารณาข้อดี ข้อเสีย เป็นรายๆ ไป เช่นเดียวกับกับเด็กเล็ก เนื่องจากผู้สูงอายุ มักมีโรคทางกายหลายโรคร่วมด้วย ทำให้จำเป็นต้องใช้ยาบางชนิด ซึ่งอาจเพิ่มความเสี่ยงจากการฉีดวัคซีนดังที่ได้กล่าวแล้ว แต่หากจำเป็นต้องฉีดก็พบว่าวัคซีนรักษาโรคภูมิแพ้ในผู้สูงอายุก็อาจได้ผลดี เช่นกัน

สำหรับผู้ป่วยที่เป็นโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง (immunodeficiency) และภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune diseases) ก็ยังไม่มีหลักฐานการศึกษาชัดเจนทั้งในแง่ประสิทธิผล และความเสี่ยงของการฉีดวัคซีนโรคภูมิแพ้ ดังนั้นจึงต้องพิจารณาข้อดี-ข้อเสียเป็นแต่ละราย

4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา (Special warning and precautions for use)

การฉีดวัคซีนโรคภูมิแพ้ หรือการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง ควรทำในสถานที่ที่มีความพร้อมที่จะให้การวินิจฉัยและให้การรักษاپฏิกิริยาภูมิแพ้ทั่วร่างกายที่อาจเกิดขึ้น โดยมีแพทย์และบุคลากรที่ได้รับการฝึกอบรมที่จะให้การวินิจฉัยและรักษาได้อย่างทันทั่วถึง ต้องมีอุปกรณ์และยาที่จะใช้รักษاپฏิกิริยาภูมิแพ้ทั่วร่างกายอยู่พร้อม ณ ที่นั้น โดย Epinephrine คือยาอย่างแรกที่ใช้ในการรักษاپฏิกิริยาภูมิแพ้ทั่วร่างกายและผู้ป่วยควรอยู่ในความดูแลของแพทย์อย่างน้อย 30 นาทีหลังการฉีด

ก่อนฉีดวัคซีนโรคภูมิแพ้หรือทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง ต้องประเมินอาการของผู้ป่วยก่อนโดยเฉพาะอาการหอบหืด ถ้าสามารถตรวจสมรรถภาพปอดโดยใช้ peak expiratory flow หรือ spirometer ได้ ผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพปอดต่ำกว่าค่าพื้นฐานของตนเอง (baseline value) มาก หรือมีค่า FEV1 น้อยกว่าร้อยละ 70 ของค่ามาตรฐาน ควรงดการฉีดหรือการทดสอบและให้การรักษาด้วยยาก่อน และต้องประเมินอาการของโรคภูมิแพ้ชนิดอื่น เช่น อาการทางจมูกทางตา และ ผิวหนัง ถ้ากำลังมีอาการกำเริบ ต้องงดการฉีดวัคซีนโรคภูมิแพ้หรือการทดสอบไว้ก่อน

นอกจากการประเมินอาการของโรคภูมิแพ้ดังกล่าวแล้ว ยังมีข้อควรระวังที่เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิด ปฏิกิริยาภูมิแพ้ทั่วร่างกายอื่นๆ อีกได้แก่

1. ผู้ป่วยที่มีผลการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังหรือในเลือดให้ผลบวกสูง (high degree of hypersensitivity)
2. เริ่มฉีดวัคซีนชนิดใหม่ หรือเปลี่ยน ยี่ห้อหรือบริษัทผู้ผลิตรายใหม่
3. ใช้ยา β – adrenergic blocker ร่วมด้วย
4. มีการเปลี่ยนแปลงของสุขภาพทั่วไป เช่น เป็นไข้หวัด ตั้งครรภ์ ฯลฯ หรือกำลังมีอาการของโรคภูมิแพ้กำเริบ
5. เคยมีปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากการฉีดวัคซีนครั้งก่อน

นอกจากนี้ ยังต้องระวังในการฉีดขนาด ซึ่งพบเป็นสาเหตุของการเกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้ทั่วร่างกายได้บ่อย

สำหรับผู้ป่วยที่กินยา β – blocker อยู่ อาจทำให้มีความเสี่ยงในการเกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้ทั่วร่างกายจากการฉีดวัคซีนโรคภูมิแพ้เพิ่มขึ้น เนื่องจากมีผลทำให้การรักษاپฏิกิริยาภูมิแพ้ทั่วร่างกายโดยใช้ Epinephrine ได้ผลไม่เต็มที่ แม้เป็นยา β – blocker ที่ใช้เฉพาะที่ ก็อาจมีผลด้วย ดังนั้นการจะฉีดวัคซีนโรคภูมิแพ้ให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้ ควรต้องพิจารณาความเสี่ยงและผลที่ได้รอบคอบ และฉีดด้วยความระมัดระวัง

4.5 อันตรกิริยากับยาอื่นๆ หรืออันตรกิริยาอื่นๆ (Interaction with other medicinal products and other forms of interactions)

น้ำยาสกัดสารก่อภูมิแพ้ หรือวัคซีนโรคภูมิแพ้ ไม่มีอันตรกิริยากับยาอื่น แต่ในกรณีที่ผสมน้ำยาสกัดสารก่อภูมิแพ้หลายชนิดไว้ในขวดเดียวกัน ต้องคำนึงถึงปฏิกิริยาข้ามกลุ่ม (cross-reactivity of allergens) และความแรงที่เหมาะสมของน้ำยาสกัดสารก่อภูมิแพ้แต่ละชนิดและการทำลายสารก่อภูมิแพ้โดย proteolytic enzymes ที่มีในสารก่อภูมิแพ้แต่ละชนิด

สารก่อภูมิแพ้ไรฝุ่นไม่มีผลในการทำลายสารก่อภูมิแพ้ของละอองเกสรพืชและขนแมว จึงสามารถผสมกันได้

4.6 การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร (Pregnancy and lactation)

โดยทั่วไป จะไม่เริ่มการฉีดวัคซีนโรคภูมิแพ้ในสตรีมีครรภ์ เนื่องจากถ้าเกิดมีปฏิกิริยาทั่วร่างกายเกิดขึ้น และจำเป็นต้องให้การรักษา อาจเกิดการแท้ง การคลอดก่อนกำหนด หรืออันตรายแก่เด็กในครรภ์ได้ เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับผลข้างเคียงของยานี้ในด้านความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์, การตั้งครรภ์, การเติบโตของตัวอ่อน, ตลอดจนการเป็นสารก่อมะเร็ง จึงควรใช้อย่างระมัดระวัง และประเมินความเหมาะสมอย่างรอบคอบในการให้ยากับกลุ่มเสี่ยง

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี่ และทำงานกับเครื่องจักร (Effects on ability to drive and use machine)

เนื่องจากไม่มีข้อมูล ควรปฏิบัติตามที่แพทย์สั่ง

4.8 อาการไม่พึงประสงค์ (Undesirable effects)

เนื่องจากการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังและการฉีดวัคซีนโรคภูมิแพ้ เป็นการให้สารก่อภูมิแพ้ที่ผู้ป่วยแพ้เข้าไปในร่างกาย ดังนั้นการเกิดอาการภูมิแพ้จึงเป็นเรื่องธรรมดา แต่ถ้าอาการภูมิแพ้นั้นรุนแรง ก็จัดว่าเป็นอาการไม่พึงประสงค์ ซึ่งจำแนกได้เป็น 2 ชนิด คือ

4.8.1 การ เกิดปฏิกิริยาเฉพาะที่ (local reaction) ได้แก่ บวม แดง คันบริเวณที่ฉีด การศึกษาในต่างประเทศพบการบวมมากเฉพาะที่หลังการฉีดวัคซีนโรคภูมิแพ้ได้สูงตั้งแต่ร้อยละ 26-86

รายงานในประเทศไทยโดยการศึกษาแบบย้อนหลังพบว่า การฉีดวัคซีนโรคภูมิแพ้ 42,810 ครั้ง มีการบวมมากเฉพาะที่ ร้อยละ 4.8 เป็นการบวมที่เกิดขึ้นทันที ร้อยละ 4.08 และเกิดช้า ร้อยละ 0.77

4.8.2 ปฏิกิริยาทั่วร่างกาย (systemic reaction)

เป็นปฏิกิริยาที่มักเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วคือภายใน 30 นาที หลังฉี โดยมีอาการอย่างใดอย่างหนึ่งดังนี้ คือ ตัวแดง (diffuse erythema) คัน (pruritus) รวมถึงคันจมูก, คันตา, คันในคอ, ฝ่ามือ, ฝ่าเท้า ฯลฯ ลมพิษ (urticaria/angioedema), หลอดลมตีบ (bronchospasm), กล้องเสียงบวม (laryngeal edema), เสียงเปลี่ยน, ความดันเลือดต่ำ, ภาวะหัวใจเสียจังหวะ, หอบหืด, ช็อก, นอกจากนี้อาจมีอาการขมในปาก, คลื่นไส้, อาเจียน, ท้องเดิน, ปวดท้อง, ท้องอืด, เวียนหัว, ปวดหัว ฯลฯ เหล่านี้จัดเป็นปฏิกิริยาทั่วร่างกายที่เกิดจากการฉีดวัคซีนโรคภูมิแพ้ได้และต้องได้รับการรักษาโดยฉี Epinephrine

เกณฑ์การแบ่งระดับความรุนแรงของปฏิกิริยาทั่วร่างกายนี้มีหลายแบบแตกต่างกันแล้วแต่ผู้รายงาน ล่าสุดองค์การโรคภูมิแพ้โลก (World Allergy Organization, WAO) ได้จัดประชุมผู้เชี่ยวชาญหลายฝ่ายขึ้นเพื่อจัดทำเกณฑ์การแบ่งระดับความรุนแรงของปฏิกิริยาทั่วร่างกายจากการฉีดวัคซีนโรคภูมิแพ้เพื่อให้เหมือนกันทั่วโลก ซึ่งจะทำให้สามารถเปรียบเทียบข้อมูลความปลอดภัยของการใช้วัคซีนโรคภูมิแพ้ในแต่ละรายงานได้ดีขึ้น

WAO grading system นี้แบ่งความรุนแรงของปฏิกิริยาทั่วร่างกายที่เกิดขึ้นเป็น 5 ระดับ ตามระบบอวัยวะที่เกิดอาการ (คือ ผิวหนัง, ตา, ทางเดินหายใจส่วนบน, ทางเดินหายใจส่วนล่าง, ระบบทางเดินอาหาร, ระบบหัวใจและหลอดเลือด, อื่นๆ)

รายงานเกี่ยวกับปฏิกิริยาทั่วร่างกาย จากการฉีดวัคซีนโรคภูมิแพ้ของต่างประเทศพบร้อยละ 3.7 ของผู้ป่วยหรือร้อยละ 0.3 ของจำนวนครั้งที่ฉีด และอัตราตายพบ 1 ราย ในการฉีด 2.5 ล้านครั้ง

ข้อมูลในประเทศไทยจากการศึกษาแบบไปข้างหน้า พบอัตราการเกิดปฏิกิริยาทั่วร่างกายหลังการฉีดวัคซีนร้อยละ 0.57 ของจำนวนครั้งที่ฉีด แบ่งเป็นชนิด mild – moderate ร้อยละ 0.46 และ ชนิด acute severe reaction ร้อยละ 0.11 ไม่พบมีการตายเกิดขึ้น

การบวมมากเฉพาะที่หลังการฉีดวัคซีนที่เกิดขึ้นหลายครั้ง อาจเป็นเครื่องแสดงว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้ทั่วร่างกายได้ จึงควรเพิ่มขนาดของวัคซีนในผู้ป่วยเหล่านี้ด้วยความระมัดระวัง

4.9 การได้รับยาเกินขนาด (Overdose)

หากผู้ป่วยได้รับวัคซีนโรคภูมิแพ้เกินขนาด ก็อาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังที่กล่าวแล้ว ในข้อ 4.8

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา (Pharmacological properties)

การใช้น้ำยาสกัดจากสารก่อภูมิแพ้ในการรักษาโรคภูมิแพ้ คณะผู้เชี่ยวชาญขององค์การอนามัยโลกแนะนำให้เรียกว่า allergen vaccine หรือวัคซีนโรคภูมิแพ้ เพราะมีการศึกษาวิจัยยืนยันว่าการรักษาโดยวิธีนี้ ทำให้เกิดมีการเปลี่ยนแปลงในการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายได้จริง

โดยเมื่อร่างกายได้รับวัคซีนโรคภูมิแพ้เข้าไป จะเกิดการเปลี่ยนแปลงโดยสรุปดังนี้

ก. การตอบสนองของ T lymphocyte ต่อสารก่อภูมิแพ้ เปลี่ยนจาก Th₂ immune response ซึ่งทำให้เกิดโรคภูมิแพ้ เป็น Th₁ immune response ซึ่งเป็นภาวะปกติของร่างกาย เรียกว่ามี immune deviation เกิดขึ้น

ข. การตอบสนองต่อสารก่อภูมิแพ้ลดลง โดยมี cytokines ที่เกิดจาก Th₂ เช่น IL-4, IL-5, IL-13 หลังออกมามีน้อยลง เรียกว่ามี immunologic tolerance หรือภาวะ anergy เกิดขึ้น

ค. ระดับของ specific IgE ในซีรัม มักจะสูงขึ้นในระยะแรกของการฉีดวัคซีน ต่อมาจึงค่อยๆ ลดลง และพบว่ามีการหลั่งสารตัวกลาง จาก mast cell และ basophil เช่น ฮีสตามีนลดลงด้วย

ง. พบมีการสร้าง IgG ที่จำเพาะต่อสารก่อภูมิแพ้ (ส่วนมากคือ IgG₄) ที่เรียกว่า Blocking Antibody เกิดขึ้น การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นนี้ ปัจจุบันเชื่อว่า เกิดจากการที่ผู้ป่วยได้รับสารก่อภูมิแพ้จำนวนมากจากการฉีดวัคซีน ทำให้เกิดการตอบสนองของ regulatory T cell (Treg) และมีการหลั่ง IL-10 กับ TGF- β ซึ่งกดการสร้าง IgE แต่เพิ่มการสร้าง IgG₄ และ IgA1-10 ยังสามารถลดการทำงานของ eosinophil และทำให้เซลล์ตายเร็วขึ้น ขณะเดียวกันก็กดการสร้าง IL-5, IL-6 และ GM-CSF ซึ่งทำให้เกิด inflammation ด้วย

การรักษาโรคภูมิแพ้ โดยการฉีดน้ำยาสกัดจากสารก่อภูมิแพ้ที่เชื่อว่าเป็นสาเหตุของอาการของผู้ป่วย เข้าไปในร่างกายครั้งละน้อยๆ ทุก 4-7 วันโดยเพิ่มจำนวนที่ฉีดขึ้นตามลำดับจนได้ขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยรับได้โดยไม่เกิดการแพ้ขึ้น เป็นวิธีที่ Noon และ Freeman ได้ศึกษาทดลองในผู้ป่วยที่เป็นโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ที่แพ้ละอองเกสรหญ้า และรายงานไว้ตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2454 นับแต่นั้นเป็นต้นมาได้มีการศึกษาเกี่ยวกับสารก่อภูมิแพ้ชนิดอื่นอีกมาก โดยเฉพาะไรฝุ่น ซึ่งพบว่า การรักษาโดยวิธีนี้ได้ผลดีและมีความปลอดภัย

ปัจจุบันการฉีดวัคซีนโรคภูมิแพ้ นับว่าเป็นการรักษาโดยตรงที่สาเหตุ และเป็นวิธีเดียวที่สามารถเปลี่ยนแปลงการดำเนินของโรคได้ ผู้ป่วยโรคภูมิแพ้จึงควรมีโอกาสได้เข้าถึงการรักษาด้วยวิธีนี้ตามความสมควรใจ

6. Pharmaceutical Particulars

6.1 List of excipients

No.	Name of excipients
1	Sodium chloride
2	Dibasic sodium phosphate
3	Monobasic potassium phosphate
4	Phenol
5	Glycerin
6	Water for injection

6.2 Incompatibilities

นอกจากจะมีข้อมูลสนับสนุนอื่น ไม่ควรผสม AllerVAC HDM-DF กับวัคซีนชนิดอื่นในกระบอกฉีดยาเดียวกัน

6.3 Shelf life

24 เดือน นับจากวันที่ผลิต

6.4 Special precautions for storage

เก็บไว้ในที่อุณหภูมิ 2-8 °C

6.5 Nature and contents of container

AllerVAC HDM-DF ถูกบรรจุโดยวิธีปราศจากเชื้อในขวดยาฉีด (USP Glass Vial Type I) ปิดด้วยจุกยาง butyl rubber stopper และ Flip-off Aluminium cap หรือขวดแก้ว ปิดด้วยฝาพลาสติก

7. ผู้ผลิต

บริษัท โรงงานเภสัชกรรม เกร็ทเตอร์ฟาร์มา จำกัด

เลขที่ 55/2, 55/11 หมู่ที่ 1 ถนนบางเตย-วัดสุวรรณ ตำบลศาลายา อำเภอพุทธมณฑล จังหวัดนครปฐม
โทร. 0-2800-2970-6

8. ใบอนุญาตเลขที่ (Marketing Authorization Numbers)

ใบอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน เลขที่ 2/2546

9. วันที่ได้รับอนุญาต

Date of first authorization:

10. วันที่เตรียมเอกสาร (Date of revision of the text)

31 มีนาคม 2560

Summary of Product Characteristics (SPC) + เอกสารอ้างอิง

อัลเลอร์แว็ก เอชดีเอ็ม-ดีเอฟ
AllerVAC HDM-Df

1. ชื่อผลิตภัณฑ์ยา (Name of Medicinal Product)

1.1 ชื่อยา (Product Name)

AllerVAC HDM-Df

1.2 ความแรง (Strength)

10,000 AU/ml

1.3 รูปแบบของยา (Pharmaceutical Dosage Form)

เป็นน้ำยาปราศจากเชื้อ ใส ไม่มีสีจนถึงสีเหลืองอ่อน สำหรับฉีดเข้าในผิวหนังหรือใต้ผิวหนัง

2. ปริมาณและคุณสมบัติตัวยาสำคัญ (Quality and Qualitative Declaration)

2.1 คุณสมบัติตัวยาสำคัญ (Qualitative Declaration)¹

AllerVAC HDM-Df เป็นน้ำยาสกัดสารก่อภูมิแพ้จากไรฝุ่นชนิด *Dermatophagoides farinae* ที่มีความแรงเท่ากับ 10000 Allergy unit/มิลลิลิตร (AU/ml) โดยประกอบด้วยสารก่อภูมิแพ้หลัก คือ Der f1 และ Der f2

Ref 1 p.S33

Dust mites. Crude house dust extract is generally an inappropriate substitute for house dust mite extract because the protein content is not restricted to dust mite allergens, nor does it necessarily guarantee inclusion of dust mite proteins. Immunotherapy with standardized dust mite is generally more effective than that with crude house dust allergens. **The house dust mites *Dermatophagoides farinae* and *Dermatophagoides pteronyssinus* contain 2 major allergen groups that are immunologically cross-reactive: Der p 1 and Der f 1 and Der p 2 and Der f 2. Sixty percent or more of mite-sensitive patients react to these 2 major allergen dust mite groups.** Allergens from other species of mites (eg, *Blomia tropicalis* and *Euroglyphus maynei*) partially cross-react with allergens from *Dermatophagoides* species.^{334,335} Only 50% of the projected amounts of each of the 2 house dust mites (*D pteronyss-*

2.2 ปริมาณตัวยาสำคัญ (Quality)¹

ปริมาณของสารก่อภูมิแพ้ที่สำคัญของ *D. farinae* วัดเป็น Allergy Unit (AU) = 10,000 AU/มล.โดยเปรียบเทียบความแรงกับ standardized mite extract reference ที่ได้จาก CBER (The Centre for Biologics Evaluation and Research) ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) โดยใช้วิธี ELISA inhibition

Ref.1 p.S35

allergy have specific IgE antibodies to cat albumin. Cat peritrichs have a greater amount of albumin than cat hair extracts.³⁷⁶

Dust mites were originally standardized in AU by means of the RAST assay. Subsequent ID₅₀EAL testing indicates that the AU is bioequivalent to the BAU, and therefore the original AU nomenclature was retained.³⁷⁷ Thus dust mite extracts are still labeled in AU.

Allergen extract preparation

Summary Statement 77: Allergen immunotherapy extract preparation should be performed by persons experienced and trained in handling allergenic products. A customized allergen immunotherapy extract should be prepared from a

3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม (Pharmaceutical Form)

น้ำยาปราศจากเชื้อ ใส ไม่มีสีจนถึงสีเหลืองอ่อน

4. คุณสมบัติทางคลินิก (Clinical Particulars)

4.1 ข้อบ่งใช้ในการรักษา (Therapeutic indication)¹

เป็นวัคซีนเพื่อรักษาโรคภูมิแพ้ สำหรับผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ทางระบบหายใจ ได้แก่ โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ โรคหืด ภูมิแพ้ และผู้ป่วยโรคตาอักเสบภูมิแพ้ที่มักพบร่วมกับโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ ซึ่งมีประวัติอาการและผลการทดสอบภูมิแพ้ แสดงว่าแพ้ไรฝุ่น และมีข้อบ่งชี้ ดังนี้

- อาการมากจนมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตและเป็นมานานกว่า 1 ปี
- ไม่สามารถควบคุมอาการได้โดยการ吃药 หรือมีผลข้างเคียงจากการ吃药หรือไม่ต้องการ吃药เป็นเวลานาน
- ไม่สามารถควบคุมอาการได้โดยวิธีกำจัด หลีกเลี่ยงสารก่อภูมิแพ้
- มีโรคจมูกอักเสบร่วมกับโรคหืด
- อาจมีผลในการป้องกันการเกิดโรคหืดในผู้ที่เป็โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้
- ต้องเป็นผู้ป่วยที่สามารถให้ความร่วมมือในการฉีดวัคซีนตามกำหนด

Ref.1 p.S12

EFFICACY OF IMMUNOTHERAPY

Allergic rhinitis, allergic asthma, and stinging insect hypersensitivity

Summary Statement 6: Immunotherapy is effective for the treatment of allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, allergic asthma, and stinging insect hypersensitivity. Therefore immunotherapy merits consideration in patients with these disorders as a possible treatment option. A

Many double-blind, placebo-controlled randomized clinical trials demonstrate a beneficial effect of immunotherapy under a variety of conditions.⁷⁴⁻⁸¹ Immunotherapy is effective for the treatment of allergic rhinitis⁷⁷ (including ocular symptoms⁸²), allergic asthma,^{74,79,81,83,84} and stinging insect hypersensitivity^{78,85} and is effective in both adults and children.⁸⁶⁻⁹² Its efficacy is confirmed for the treatment of inhalant allergy caused by pollens,⁹³⁻¹⁰¹ fungi,¹⁰²⁻¹⁰⁷ animal allergens,^{18,21,22,47,108-111} dust mites,^{17,83,84,112-120} and cockroaches.¹²¹ There have been no controlled trials of fire ant whole-body extract, but it does appear to be

Ref.1 p.S13

TABLE III. Indications for allergen immunotherapy in patients with allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, or asthma

Allergen immunotherapy should be considered for patients who have demonstrable evidence of specific IgE antibodies to clinically relevant allergens. The decision to begin allergen immunotherapy might depend on a number of factors, including but not limited to:

- patient's preference/acceptability;
- adherence;
- medication requirements;
- response to avoidance measures;
- adverse effects of medications;
- coexisting allergic rhinitis and asthma; and
- possible prevention of asthma in patients with allergic rhinitis

Potential indication: atopic dermatitis, if associated with aeroallergen sensitivity:

4.2 ขนาดยาและวิธีการให้ยา (Posology and method of administration)^{1,2}

วิธีการให้ยา – ใช้ฉีดเข้าในผิวหนังหรือใต้ผิวหนัง (intradermal หรือ subcutaneous injection) บริเวณแขน โดยใช้เข็มขนาด 26 หรือ 27 G ½ นิ้ว และ tuberculin syringe

Ref.1 p.S30

Injection techniques

Summary Statement 60: Allergen immunotherapy extract injections should be given with a calibrated small-volume syringe with a 26- to 27-gauge ½- or 3/8-inch nonremovable needle. C

Immunotherapy should be administered with a 26- to 27-gauge syringe with a ½- or 3/8-inch nonremovable needle. Syringes specifically designed for immunotherapy are available from medical supply companies. Although recent Occupational Safety and Health Administration guidelines mandate the use of safety needles with allergy injections, recent publications indicate a potential increase in accidental needle sticks with the use of safety needles compared with standard syringes.³¹⁷⁻³¹⁹

Antigens from different vials should not be combined in a single syringe.

Summary Statement 61: The injection should be given subcutaneously in the lateral or posterior portion of the arm. D

Immunotherapy should be given subcutaneously. Subcutaneous injections result in formation of a reservoir of allergen immunotherapy extract that is slowly absorbed. Absorption that is too rapid, such as after an intramuscular injection, could lead to a systemic reaction. The skin should be pinched and lifted off of the muscles to avoid intramuscular or intravenous injection and to increase access to the subcutaneous tissues.

การรักษา แบ่งเป็น 2 ระยะ

ระยะ Build – up: ขนาดและความเข้มข้นของน้ำยาสกัดสารก่อภูมิแพ้ที่ฉีดจะเพิ่มขึ้น

- โดยทั่วไป อาจเริ่มต้นจากระดับความเข้มข้นที่เจือจาง 1:1,000 หรือ 1:10,000 แต่ผู้ป่วยที่แพ้มากดูจากประวัติอาการและผลการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง อาจต้องเริ่มต้นจากระดับความเข้มข้นที่เจือจางมากกว่า 1:10,000
- ฉีดสัปดาห์ละ 1-3 ครั้ง จนความเข้มข้นถึงระดับ Maintenance

Ref.1 p.S26-27

IMMUNOTHERAPY SCHEDULES AND DOSES**Starting doses**

Summary Statement 47: The starting dose for build-up is usually a 1,000-fold or 10,000-fold dilution of the maintenance concentrate, although a lower starting dose might be advisable for highly sensitive patients. D

There are 2 phases of allergen immunotherapy administration: the initial build-up phase, when the dose and concentration of allergen immunotherapy extract are increased, and the maintenance phase, when the patient receives an effective therapeutic dose over a period of time. If the starting dose is too dilute, an unnecessarily large number of injections will be needed, resulting in a delay in achieving a therapeutically effective dose. On the other hand, if the starting dose is too concentrated, the patient might be at increased risk of having a systemic reaction.

When choosing the starting dose, most allergists/immunologists start at a dilution of the maintenance concentrate that is appropriate based on the sensitivity of the patient to the allergens in the extract, which, in turn, is based on the history and skin test reactivity.

Common starting dilutions from the maintenance concentrate are 1:10,000 (vol/vol) or 1:1,000 (vol/vol), although more diluted concentrations frequently are used for patients who are highly sensitive, as indicated by history or skin test reactions.

Frequency of build-up injections

Summary Statement 48: The frequency of allergen immunotherapy administration during a conventional build-up phase is generally 1 to 3 injections per week. D

A number of schedules are used for the build-up phase of immunotherapy. The most commonly used schedule is for increasing doses of allergen immunotherapy extract to be administered 1 to 3 times per week (see Table E4 in this article's Online Repository at www.uptodate.com for an example of a conven-

การเจือจางน้ำยาสกัดสารก่อภูมิแพ้แนะนำให้เอนำยาสกัดที่มีความเข้มข้นสูงสุด คือ 10,000 AU/มล.มาผสมกับน้ำยาสำหรับเจือจาง (diluent) ที่ปราศจากเชื้อ เช่น น้ำเกลือที่มี human serum albumin (HSA) 0.03%, buffered saline หรือน้ำเกลือ โดยเริ่มต้นจาก 0.5 มล. ของน้ำยาสกัดที่เข้มข้นสูงสุด ผสมกับ 4.5 มล. ของน้ำยาสำหรับเจือจาง และเจือจางต่อไปในลักษณะ ten-fold dilution ดังตาราง¹

ระดับของการเจือจาง	ระดับความเข้มข้นที่เจือจางของน้ำยาสกัด	น้ำยาสกัด(มล.)	น้ำยาสำหรับเจือจาง (มล.)	AU/มล.
0	เข้มข้นสูงสุด	เข้มข้น	-	10,000
1	Maintenance	0.5 มล. เข้มข้น	4.5	1,000
2	1:10	0.5 มล. เข้มข้นระดับที่ 1	4.5	100
3	1:100	0.5 มล. เข้มข้นระดับที่ 2	4.5	10
4	1:1,000	0.5 มล. เข้มข้นระดับที่ 3	4.5	1
5	1:10,000	0.5 มล. เข้มข้นระดับที่ 4	4.5	0.1
6	1:100,000	0.5 มล. เข้มข้นระดับที่ 5	4.5	0.01

Ref.1 p.S27

empiric but might be as short as 1 day without any increase in the occurrence of systemic reactions²⁸⁰ if there is a need to achieve a maintenance dose (eg, allergy season is approaching) or for practical reasons (eg, patient's schedule). Alternatively, accelerated treatment schedules, such as rush or cluster regimens, can be used that more rapidly achieve maintenance dosing. These cluster and rush dosing schedules are discussed in Summary Statements 52 through 55.

Allergen immunotherapy extracts used during the build-up phase usually consist of three or four 10-fold dilutions of the maintenance concentrate. The volume generally is increased at a rate that depends on several factors, including (1) the patient's sensitivity to the extract, (2) the history of prior reactions, and (3) the concentration being delivered (with smaller percentage increments being given at higher concentrations).

In the case of VIT, the aim is to achieve a uniform maintenance dose of 100 µg of each venom; to this end, patients might be expected to tolerate relatively large local reactions that might not be considered acceptable with inhalant immunotherapy. Dose adjustments for systemic reactions

Summary Statement 49: The dose of allergen immunotherapy extract should be appropriately reduced after a systemic reaction if immunotherapy is continued. D

ระยะ Maintenance : ความเข้มข้นของน้ำยาสกัดสารก่อภูมิแพ้ที่ให้ผลในการรักษา

- น้ำยาสกัดโรฝุ่นโดยทั่วไปอยู่ในช่วงความแรง 500 – 2000 AU/มล
- ฉีดทุก 2-4 สัปดาห์

Ref.1 p.S39

TABLE IX. Probable effective dose range for standardized and nonstandardized US- licensed allergen extracts

Allergenic extract	Labeled potency or concentration	Probable effective dose range	Range of estimated major allergen content in US-licensed extracts
Dust mites: <i>D. farinae</i> and <i>D. pteronyssinus</i>	3,000, 5,000, 10,000, and 30,000 AU/mL	500-2,000 AU	10,000 AU/mL 20-160 µg/mL Der p 1, Der f 1* 2-180 µg/mL Der p 2, Der f 2* 78-206 µg/mL Der p 1, Der f 1† 13-147 µg/mL Der p 2, Der f 2†
Cat hair	5,000 and 10,000 BAU/mL	1,000-4,000 BAU	10,000 BAU/mL 20-50 µg/mL Fel d 1*‡ 30-100 µg/mL cat albumin§
Cat pelt	5,000-10,000 BAU/mL	1,000-4,000 BAU	10,000 BAU/mL 20-50 µg/mL Fel d 1*‡ 400-2,000 µg/mL cat albumin§

Ref.1 p.S30

Maintenance schedules

Summary Statement 59: Once a patient reaches a maintenance dose, the interval between injections often can be progressively increased, as tolerated, up to an interval of 4 weeks for inhalant allergens and up to 8 weeks for venom. Some subjects might tolerate longer intervals between maintenance dose injections. A

Once a patient who is receiving inhalant allergen immunotherapy reaches a maintenance dose, an interval of 2 to 4 weeks between injections is recommended, provided clinical improvement is maintained. Some subjects might tolerate longer intervals between maintenance dose injections.

The interval between flying Hymenoptera venom injections can be safely increased up to 8 weeks or even 3 months in some patients without loss of efficacy. Although studies have demonstrated effectiveness at 3-month intervals,³¹³⁻³¹⁵ 6-month intervals between injections resulted in an increase in reactions to field stings.³¹⁶ For imported fire ant immunotherapy, there are no studies demonstrating efficacy beyond standard maintenance injection intervals. In other patients, greater efficacy, fewer reactions, or both might occur with shorter intervals between injections. Therefore the interval between allergen immunotherapy injections should be individualized to provide the greatest efficacy and safety for each patient.

ระยะเวลาในการรักษา : 3-5 ปี

Ref.1 p.S18

immunotherapy vials or lots) or changes in the management of underlying allergic disease or comorbid conditions.

Duration of treatment. Summary Statement 24: The patient's response to immunotherapy should be evaluated on a regular basis. A decision about continuation of effective immunotherapy should generally be made after the initial period of 3 to 5 years of treatment. Some patients might experience sustained clinical remission of their allergic disease after discontinuing immunotherapy, but others might relapse. The severity of disease, benefits sustained from treatment, and convenience of treatment are all factors that should be considered in determining whether to continue or stop immunotherapy for any individual patient. D

The patient's response to immunotherapy should be evaluated on a regular basis. The severity of disease, benefits obtained from

Ref.2 p.5

gency treatment.

- The optimal duration of immunotherapy is still unknown. Many clinicians advise 3–5 years of therapy for patients who have had a good therapeutic response. However, the decision to discontinue allergen immunotherapy should be individualized.
- Several studies suggest that venom immuno-

4.3 ข้อห้ามใช้ (Contraindication)¹

ไม่มีข้อห้ามใช้อย่างเด็ดขาด (Absolute contraindication) ในการฉีดวัคซีนเพื่อรักษาโรคภูมิแพ้ ยกเว้นผู้ที่ไม่มีอาการ หรือไม่มีหลักฐานชัดเจนว่าเป็นโรคภูมิแพ้ ทั้งจากการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง หรือการตรวจหา specific IgE ในเลือด

Ref.1 p.S13

PATIENT SELECTION**Clinical indications for allergic rhinitis and allergic asthma**

Summary Statement 7: Allergen immunotherapy should be considered for patients who have demonstrable evidence of specific IgE antibodies to clinically relevant allergens. The decision to begin allergen immunotherapy might depend on a number of factors, including but not limited to patient's preference/acceptability, adherence, medication requirements, response to avoidance measures, and the adverse effects of medications. D

Randomized, prospective, single- or double-blind, placebo-controlled studies demonstrate the effectiveness of specific

แต่มีข้อห้ามที่จัดเป็น relative contraindication ในผู้ป่วยที่มีโรคทางกายบางโรค ที่อาจเป็นอันตราย หากเกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้ทั่วร่างกายอย่างรุนแรง (severe systemic reaction) จากการฉีดวัคซีนโรคภูมิแพ้ หรือจากการใช้ Epinephrine เพื่อรักษาปฏิกิริยาเหล่านั้น ซึ่งได้แก่ โรคหัวใจหรือหลอดเลือดบางชนิด เช่น กล้ามเนื้อหัวใจตายที่เพิ่งเป็นไม่นาน (recent myocardial infarction), เจ็บหน้าอกจากหัวใจขาดเลือด (unstable angina), ภาวะหัวใจเสียจังหวะ (significant arrhythmia) และโรคความดันเลือดสูงที่ยังควบคุมไม่ได้ ผู้ป่วยที่เป็นโรคปอดหรือหลอดลมที่มีสมรรถภาพปอดสูญเสียไปอย่างมาก และผู้ป่วยโรคหืดที่มีอาการรุนแรงและยังไม่สามารถควบคุมให้คงที่ได้ด้วยยา

Ref.1 p.S25

Special precautions in patients with asthma

Summary Statement 43: Allergen immunotherapy in asthmatic patients should not be initiated unless the patient's asthma is stable. C

Patients with severe or uncontrolled asthma are at increased risk for systemic reactions to immunotherapy injections.^{142,143,182} Three surveys found that deaths from immunotherapy were more common in patients with asthma that was symptomatic, labile, or both.^{143,183,184} Thus allergen immunotherapy should not be initiated in patients with poorly controlled asthma symptoms.^{2,30}

Summary Statement 44: Medical conditions that reduce the patient's ability to survive the systemic allergic reaction or the resultant treatment are relative contraindications for allergen immunotherapy. Examples include severe asthma uncontrolled by pharmacotherapy and significant cardiovascular disease. C

Alternatives to allergen immunotherapy should be considered in patients with any medical condition that reduces the patient's ability to survive a systemic allergic reaction. Examples include patients with markedly compromised lung function (either chronic or acute), poorly controlled asthma, unstable angina, recent myocardial infarction, significant arrhythmia, and uncontrolled hypertension. Under some circumstances, immunotherapy might be

ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้ยา β - adrenergic blocker อาจไม่เหมาะที่จะฉีดวัคซีนโรคภูมิแพ้หรือต้องฉีดด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากหากเกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้ทั่วร่างกาย และจำเป็นต้องใช้ adrenaline ฉีดเพื่อรักษา อาจไม่ได้ผล เพราะถูกต้านโดยฤทธิ์ของยา β -blocker

Ref.1 p.S23

β -Blockers and ACE inhibitors

Summary Statement 37: Exposure to β -adrenergic blocking agents is a risk factor for more serious and treatment-resistant anaphylaxis. Concomitant use of β -blockers and allergen immunotherapy should be carefully considered from an individualized risk/benefit standpoint and incorporate the patient's preferences in the medical decision-making process. C

β -blockade can enhance mediator release in the setting of IgE-mediated and non-IgE-mediated anaphylactic reactions^{247,248}; might intensify pulmonary, cardiovascular, and cutaneous end-organ effects of mediators; and has been associated with increased mortality in experimental anaphylaxis induced by either immunologic or nonimmunologic mechanisms.^{249,250} Patients who are receiving β -adrenergic blockers might be at heightened risk should they experience a systemic reaction to an allergen immunotherapy injection because epinephrine might be less efficacious; epinephrine administration might also paradoxically worsen anaphylaxis through facilitating unopposed α -adrenergic and vagotonic effects.^{247,251-257}

There are 3 potential elements of risk that can be influenced by

ผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี มักไม่นิยมให้เริ่มฉีดวัคซีนเพื่อรักษาโรคภูมิแพ้ เนื่องจากเด็กเล็กอาจไม่ร่วมมือในการฉีด และอาจสังเกตอาการเริ่มแรกของปฏิกิริยาภูมิแพ้ที่รุนแรงได้ยาก แต่ก็มีหลักฐานที่แสดงว่าในเด็กเหล่านี้การฉีดวัคซีนโรคภูมิแพ้ได้ผลดีในการลดอาการ และยังมีผลในการป้องกันไม่ให้เกิดภาวะภูมิแพ้ต่อสารก่อภูมิแพ้ชนิดอื่นเพิ่มขึ้น รวมทั้งสามารถป้องกันไม่ให้เด็กที่เป็นโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ เกิดเป็นโรคหืดตามมาได้ ดังนั้นจึงควรพิจารณาถึงข้อดีข้อเสีย เป็นรายๆ ไป

Ref.1 p.S16

SPECIAL CONSIDERATIONS IN IMMUNOTHERAPY

Allergen immunotherapy in children

Summary Statement 17: Immunotherapy for children is effective and well tolerated. It has been shown to prevent the new onset of allergen sensitivities in monosensitized patients, as well as progression from allergic rhinitis to asthma. Therefore immunotherapy should be considered along with pharmacotherapy and allergen avoidance in the management of children with allergic rhinitis/rhinoconjunctivitis, allergic asthma, and stinging insect hypersensitivity. B

Summary Statement 18: Immunotherapy can be initiated in young children. Indications are similar to those of other age groups. D

Although there is some disagreement about the role of allergen immunotherapy in children younger than 5 years, there have been reports of effectiveness of allergen immunotherapy in this age group.^{86,91} In children with allergic rhinitis, allergen immunotherapy might prevent asthma.^{8,9,132-134} However, allergen immunotherapy for inhalant allergens is usually not considered in infants and toddlers because (1) there might be difficulty in communicating with the child regarding systemic reactions and (2) injections can be traumatic to very young children. Therefore each case should be considered individually by weighing the benefits and risks. For children who have had a history of anaphylaxis to stinging insects or have severe allergic disease, the benefits of allergen immunotherapy might outweigh the risks.

Immunotherapy can be initiated in young children less than 5 years of age if indicated. Indications should be based on the severity of the disease, risk/benefit ratios, and the ability of the physician to correlate the clinical presentation with appropriate and obtainable allergy testing. There have been several reports of efficacy and safety with immunotherapy in children as young as 3

ผู้ป่วยสูงอายุ ก็จำเป็นต้องพิจารณาข้อดี ข้อเสีย เป็นรายๆ ไป เช่นเดียวกับกับเด็กเล็ก เนื่องจากผู้สูงอายุ มักมีโรคทางกายหลายโรคร่วมด้วย ทำให้จำเป็นต้องใช้ยาบางชนิด ซึ่งอาจเพิ่มความเสี่ยงจากการฉีดวัคซีนดังที่ได้กล่าวแล้ว แต่หากจำเป็นต้องฉีดก็พบว่าการศึกษาโรคภูมิแพ้ในผู้สูงอายุก็อาจได้ผลดี เช่นกัน¹

Ref.1 p.S17

indicate that children are more at risk to conventional SCIT.¹⁹³

Summary Statement 19: In patients who otherwise have the indication for specific immunotherapy, there is no absolute upper age limit for initiation of immunotherapy. D

Immunotherapy can be considered in the treatment of patients of all ages, and the risk/benefit assessment must be evaluated in every situation. Some patients might be taking medications that could make treatment of anaphylaxis with epinephrine more difficult, such as β -blockers, or might have significant comorbid medical conditions, such as hypertension, coronary artery disease, cerebrovascular disease, and/or cardiac arrhythmias. Some of these conditions can occur more frequently in older subjects.

However, immunotherapy can provide significant benefits in the older adult population and should be considered if the appropriate indications are present and there are no significant comorbid conditions. A study that compared the clinical efficacy of immunotherapy in 2 age populations (>54 years vs <54 years) found a similar reduction in medication use and improvement in symptoms in the 2 age groups.¹⁹⁴

The patient's age alone should not preclude the consideration of allergen immunotherapy, and clinical benefits have been reported.

สำหรับผู้ป่วยที่เป็นโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง (immunodeficiency) และภูมิต้านตนเอง (autoimmune diseases) ก็ยังไม่มีหลักฐานการศึกษาชัดเจนทั้งในแง่ประสิทธิผล และความเสี่ยงของการฉีดวัคซีนโรคภูมิแพ้ ดังนั้นจึงต้องพิจารณาข้อดี-ข้อเสียเป็นแต่ละราย

Ref.1 p.S17

Immunotherapy in patients with immunodeficiency and autoimmune disorders**Summary Statement 21: Immunotherapy can be considered in patients with immunodeficiency and autoimmune disorders. C**

There are no controlled studies about the effectiveness or risks associated with immunotherapy in patients with immunodeficiency or autoimmune disorders. Concern about the increased risk of immunotherapy in such patients is largely hypothetical.

A review article suggested guidelines for treatment of HIV-positive patients who meet the criteria for allergen immunotherapy. Immunotherapy was recommended for pollen and mite allergy in patients who have early to middle HIV disease, which is defined as a peripheral CD4 count of 400 or more cells/ μ L with no history of opportunistic infections or other AIDS-associated pathology and no evidence of plasma HIV viremia.²⁰⁰ Close monitoring is recommended monthly for the first 3 months and then

4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา (Special warning and precautions for use)¹

การฉีดวัคซีนโรคภูมิแพ้ หรือการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง ควรทำในสถานที่ที่มีความพร้อมที่จะให้การวินิจฉัยและให้การรักษาปฏิกิริยาภูมิแพ้ทั่วร่างกายที่อาจเกิดขึ้น โดยมีแพทย์และบุคลากรที่ได้รับการฝึกอบรมที่จะให้การวินิจฉัยและรักษาได้อย่างทัน่วงที ต้องมีอุปกรณ์และยาที่จะใช้รักษาปฏิกิริยาภูมิแพ้ทั่วร่างกายอยู่พร้อม ณ ที่นั้น โดย Epinephrine คือยาอย่างแรกที่ใช้ในการรักษาปฏิกิริยาภูมิแพ้ทั่วร่างกายและผู้ป่วยควรอยู่ในความดูแลของแพทย์อย่างน้อย 30 นาทีหลังการฉีด

Ref.1 p.S30

LOCATION OF ALLERGEN IMMUNOTHERAPY ADMINISTRATION**Supervising medical personnel**

Summary Statement 62: Regardless of the location, allergen immunotherapy should be administered under the direct supervision of an appropriately trained physician, qualified physician extender (nurse practitioner or physician assistant), or both in a facility with the appropriate equipment, medications, and personnel to treat anaphylaxis. D

The physician and personnel administering immunotherapy should be aware of the technical aspects of this procedure and have available appropriately trained personnel, resuscitative equipment/medicines, and storage facilities for allergen immunotherapy extract. Physicians and other health care professionals should be able to recognize early signs and symptoms of anaphylaxis and administer emergency medications as necessary.

The physician and staff should be aware of situations that might place the patient at greater risk for systemic reactions (eg, concomitant medications that can interfere with emergency treatment, such as β -blockers; acute illness; and asthma exacerbations at the time of allergen immunotherapy extract injection).

Appropriate adjustment of dose should be made, as clinically indicated. The physician whose office prepared the patient's

Ref.1 p.S31

allergen immunotherapy extract should provide adequately labeled allergen immunotherapy extract vials, detailed directions regarding the dosage schedule for build-up and maintenance, and instructions on adjustments that might be necessary under the following circumstances:

- when providing patients with new vials;
- during seasonal exposure to allergens that are in the patient's allergen immunotherapy extract to which the patient is very sensitive;
- if the patient has missed injections; and
- when reactions occur to the allergen immunotherapy extract.

Any systemic reaction to allergen immunotherapy should be treated immediately with epinephrine, and the physician whose office prepared the allergen immunotherapy extract should be informed. This might require a return to the allergist/immunologist's office for treatment and re-evaluation.

Ref.1 p.S21

Timing of anaphylactic reactions to immunotherapy injections

Summary Statement 33: The majority of safety data on allergen immunotherapy reactions are in the context of 30 minutes. Because most serious systemic reactions from allergen immunotherapy occur within 30 minutes after an injection, patients should remain in the physician's office/medical clinic for at least 30 minutes after the immunotherapy injection. C

A review of the literature indicates that most systemic reactions occur within 30 minutes after an injection.^{230,235} Although some

ก่อนฉีดวัคซีนโรคภูมิแพ้หรือทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง ต้องประเมินอาการของผู้ป่วยก่อนโดยเฉพาะอาการ หอบหืด ถ้าสามารถตรวจสอบสมรรถภาพปอดโดยใช้ peak expiratory flow หรือ spirometer ได้ ผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพ ปอดต่ำกว่าค่าพื้นฐานของตนเอง (baseline value) มาก หรือมีค่า FEV1 น้อยกว่าร้อยละ 70 ของค่ามาตรฐาน ควรด การฉีดหรือการทดสอบและให้การรักษาด้วยยาก่อน และต้องประเมินอาการของโรคภูมิแพ้ชนิดอื่น เช่น อาการทางจมูก ทางตา และ ผิวหนัง ถ้ากำลังมีอาการกำเริบ ต้องงดการฉีดวัคซีนโรคภูมิแพ้หรือการทดสอบไว้ก่อน

Ref.1 p.S21

Therefore although severe systemic reactions to allergen immunotherapy are uncommon, serious systemic reactions (some fatal) can occur.

Summary Statement 32: An assessment of the patient's current health status should be made before administration of the allergy immunotherapy injection to determine whether there were any health changes that might require modifying or withholding that patient's immunotherapy treatment. Poorly controlled asthma has been identified as a risk factor for a severe immunotherapy-induced reaction. Before the administration of the allergy injection, the patient should be evaluated for the presence of asthma symptoms. One might also consider an objective measure of airway function (eg, peak flow) for the asthmatic patient before allergy injections. B

In the AAAAI's survey of physician members on immunotherapy- and skin testing-induced fatal reactions and NFRs during the period of 1990-2001, 15 of the 17 fatalities occurred in patients with asthma, and in 9 patients not optimally controlled asthma was considered the susceptibility factor that contributed to the fatal outcome.¹⁴³ The most severe NFR, respiratory failure, occurred exclusively in asthmatic patients, and 4 (57%) of 7 asthmatic patients had a baseline FEV₁ of less than 70% of predicted value.¹⁸⁵

In the most comprehensive evaluation of fatalities associated

นอกจากการประเมินอาการของโรคภูมิแพ้ดังกล่าวแล้ว ยังมีข้อควรระวังที่เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิด ปฏิกิริยาภูมิแพ้ทั่วร่างกายอื่นๆ อีกได้แก่

1. ผู้ป่วยที่มีผลการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังหรือในเลือดให้ผลบวกสูง (high degree of hypersensitivity)
2. เริ่มฉีดวัคซีนชนิดใหม่ หรือเปลี่ยน ยี่ห้อหรือบริษัทผู้ผลิตรายใหม่
3. ใช้ยา β – adrenergic blocker ร่วมด้วย
4. มีการเปลี่ยนแปลงของสุขภาพทั่วไป เช่น เป็นไข้หวัด ตั้งครรภ์ ฯลฯ หรือกำลังมีอาการของโรคภูมิแพ้กำเริบ
5. เคยมีปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากการฉีดวัคซีนครั้งก่อน

นอกจากนี้ ยังต้องระวังในการฉีดขนาด ซึ่งพบเป็นสาเหตุของการเกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้ทั่วร่างกายได้บ่อย

Ref.1 p.S21

study, the systemic reaction rate would have been 12.1% instead of 36%. These studies suggest that labile asthma, severe asthma, or both is a risk factor for immunotherapy.

In addition to symptomatic asthma and injections administered during periods of exacerbation of symptoms, other risk factors for immunotherapy that have been identified include the presence of a high degree of hypersensitivity, use of β -blockers, injections from new vials, and dosing errors.³¹ With the exception of dosing errors and a high degree of hypersensitivity, these risk factors can be minimized by performing a preinjection health screen before the administration of the allergy immunotherapy injection. This preinjection evaluation might include a health inquiry administered verbally or as a written questionnaire directed to determine whether there were any health changes that might require modifying or

withholding that patient's immunotherapy treatment. The preinjection health inquiry might include questions regarding the presence of asthma symptom exacerbation, β -blocker use, change in health status (including pregnancy), or an adverse reaction to the previous allergen immunotherapy injection. The preinjection evaluation might also include a peak flow measurement to assess the airway function of asthmatic patients (an example of a written preinjection questionnaire can be found in the members section of www.aaaai.org).

A patient's asthma must be stable before the allergen immunotherapy injection is administered, and patients with significant systemic illness generally should not receive an allergy immunotherapy injection.

สำหรับผู้ป่วยที่กินยา β - blocker อยู่ อาจทำให้มีความเสี่ยงในการเกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้ทั่วร่างกายจากการฉีดวัคซีนโรคภูมิแพ้เพิ่มขึ้น เนื่องจากมีผลทำให้การรักษาปฏิกิริยาภูมิแพ้ทั่วร่างกายโดยใช้ Epinephrine ได้ผลไม่เต็มที่ แม้เป็นยา β - blocker ที่ใช้เฉพาะที่ ก็อาจมีผลด้วย ดังนั้นการจะฉีดวัคซีนโรคภูมิแพ้ให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้ ควรต้องพิจารณาความเสี่ยงและผลที่ได้รอบคอบ และฉีดด้วยความระมัดระวัง

Ref.1 p.S23

β -Blockers and ACE inhibitors

Summary Statement 37: Exposure to β -adrenergic blocking agents is a risk factor for more serious and treatment-resistant anaphylaxis. Concomitant use of β -blockers and allergen immunotherapy should be carefully considered from an individualized risk/benefit standpoint and incorporate the patient's preferences in the medical decision-making process. C

β -blockade can enhance mediator release in the setting of IgE-mediated and non-IgE-mediated anaphylactic reactions^{247,248}; might intensify pulmonary, cardiovascular, and cutaneous end-organ effects of mediators; and has been associated with increased mortality in experimental anaphylaxis induced by either immunologic or nonimmunologic mechanisms.^{249,250} Patients who are receiving β -adrenergic blockers might be at heightened risk should they experience a systemic reaction to an allergen immunotherapy injection because epinephrine might be less efficacious; epinephrine administration might also paradoxically worsen anaphylaxis through facilitating unopposed α -adrenergic and vagotonic effects.^{247,251-257}

Ref.1 p.S24

β -Blockers have important differences in receptor affinity, receptor selectivity, lipophilicity, and intrinsic sympathomimetic agonism.²⁶¹ It is unknown whether these dissimilarities translate into meaningful differences in the setting of β -blocker-associated anaphylaxis. Topical β -blockers have markedly less systemic effects than orally administered β -blockers but can still promote systemic β -adrenergic antagonism. Cardioselective β -blockers, which mainly affect β_1 receptors, are less likely to promote bronchospasm than nonselective β -blockers, which inhibit both β_1

4.5 อันตรกิริยากับยาอื่นๆ หรืออันตรกิริยาอื่นๆ (Interaction with other medicinal products and other forms of interactions)¹

น้ำยาสกัดสารก่อภูมิแพ้ หรือวัคซีนโรคภูมิแพ้ ไม่มีอันตรกิริยากับยาอื่น แต่ในกรณีที่จะผสมน้ำยาสกัดสารก่อภูมิแพ้หลายชนิดไว้ในขวดเดียวกัน ต้องคำนึงถึงปฏิกิริยาข้ามกลุ่ม (cross-reactivity of allergens) และความแรงที่เหมาะสมของน้ำยาสกัดสารก่อภูมิแพ้แต่ละชนิดและการทำลายสารก่อภูมิแพ้โดย proteolytic enzymes ที่มีในสารก่อภูมิแพ้แต่ละชนิด

Ref.1 p.S37

Principles of mixing allergen immunotherapy

Summary Statement 78: Consideration of the following principles is necessary when mixing allergen extracts: (1) cross-reactivity of allergens, (2) optimization of the dose of each constituent, and (3) enzymatic degradation of allergens. B

Once the relevant allergen or allergens for each patient are identified, a mixture that contains these allergens can be formulated. Standardized extracts should be used, when available, and can be mixed with nonstandardized extracts. Several factors need to be considered when combining extracts, including (1) cross-reactivity of allergens, (2) the need to include the optimal dose for each constituent, and (3) potential interaction between different types of allergens, when mixed, that could lead to degradation of allergen extract components because of proteolytic enzymes.

สารก่อภูมิแพ้ไรฝุ่นไม่มีผลในการทำลายสารก่อภูมิแพ้ของละอองเกสรพืชและขนแมว จึงสามารถผสมกันได้¹

Ref.1 p.S41

the proteolytic enzymes in one study,³³⁰ but another study found short ragweed Amb a 1 was susceptible to proteases present in *Penicillium* and *Alternaria* species extracts at relatively low (10%) glycerin levels.³²⁹

Dust mite extracts do not appear to have a deleterious effect on pollen extracts.^{329,330,422,424} These studies suggest that pollen, dust mite, and cat extracts can be mixed together.³²⁸ The effect of the combination of high proteolytic-containing extracts on each other or the extent of self-degradation of allergenic proteins

4.6 การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร (Pregnancy and lactation)¹

โดยทั่วไป จะไม่เริ่มการฉีดวัคซีนโรคภูมิแพ้ในสตรีมีครรภ์ เนื่องจากถ้าเกิดมีปฏิกิริยาทั่วร่างกายเกิดขึ้น และจำเป็นต้องให้การรักษา อาจเกิดการแท้ง การคลอดก่อนกำหนด หรืออันตรายแก่เด็กในครรภ์ได้ เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับผลข้างเคียงของยานี้ในด้านความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์, การตั้งครรภ์, การเติบโตของตัวอ่อน, ตลอดจนการเป็นสารก่อมะเร็ง จึงควรใช้ยานี้อย่างระมัดระวัง และประเมินความเหมาะสมอย่างรอบคอบในการให้ยากับกลุ่มเสี่ยง

Ref.1 p.17

Immunotherapy in pregnancy

Summary Statement 20a: Allergen immunotherapy can be continued but is usually not initiated in the pregnant patient. C

Summary Statement 20b: If pregnancy occurs during the build-up phase and the patient is receiving a dose unlikely to be therapeutic, discontinuation of immunotherapy should be considered. D

The physician must be aware of the benefits versus potential risks of immunotherapy in pregnant patients. Allergen immunotherapy is usually not initiated during pregnancy because of concerns about the potential adverse effects of systemic reactions and their resultant treatment on the fetus, mother, or both (eg, spontaneous abortion, premature labor, or fetal hypoxia).¹⁹⁵ If pregnancy occurs during the build-up phase and the patient is receiving a dose unlikely to be therapeutic, discontinuation of immunotherapy should be considered.

There have been no large prospective studies investigating the safety of immunotherapy in pregnancy. However, several

allergen sensitization in the child.

Allergen immunotherapy maintenance doses can be continued during pregnancy. The initiation of immunotherapy might be considered during pregnancy when the clinical indication for immunotherapy is a high-risk medical condition, such as anaphylaxis caused by Hymenoptera hypersensitivity. When a patient receiving immunotherapy reports that she is pregnant, the dose of immunotherapy is usually not increased.

The recommended precautions for the prevention of adverse reactions are important in the pregnant patient because of the possible effect on the fetus, as well as the patient (see Table IV on reducing immunotherapy risk).

There is no evidence of an increased risk of prescribing or continuing allergen immunotherapy for a mother while breast-feeding and no risk for the breast-fed child.

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี่ และทำงานกับเครื่องจักร (Effects on ability to drive and use machine)

เนื่องจากไม่มีข้อมูล ควรปฏิบัติตามที่แพทย์สั่ง

4.8 อาการไม่พึงประสงค์ (Undesirable effects)^{1,3-7}

เนื่องจากการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังและการฉีดวัคซีนโรคภูมิแพ้ เป็นการให้สารก่อภูมิแพ้ที่ผู้ป่วยแพ้เข้าไปในร่างกาย ดังนั้นการเกิดอาการภูมิแพ้จึงเป็นเรื่องธรรมดา แต่ถ้าอาการภูมิแพ้นั้นรุนแรง ก็จัดว่าเป็นอาการไม่พึงประสงค์ ซึ่งจำแนกได้เป็น 2 ชนิด คือ

Ref 5 p.569

Subcutaneous allergen immunotherapy (SCIT) is an effective treatment for allergic rhinitis, asthma and venom hypersensitivity and has the potential of producing serious life-threatening anaphylaxis. Adverse reactions are generally classified into 2 categories: local reactions, which can manifest as redness, pruritus, and swelling at the injection site, and systemic reactions (SRs). SRs can range in severity from mild rhinitis to fatal cardiopulmonary arrest. Early administration of epinephrine, which is the treatment of choice to treat

4.8.1 การ เกิดปฏิกิริยาเฉพาะที่ (local reaction) ได้แก่ บวม แดง คันบริเวณที่ฉีด การศึกษาในต่างประเทศพบการบวมมากเฉพาะที่หลังการฉีดวัคซีนโรคภูมิแพ้ได้สูงตั้งแต่ร้อยละ 26-86

Ref.1 p.S19

subsequent systemic reactions. However, some patients with a greater frequency of large local reactions might be at an increased risk for future systemic reactions. C

In a survey of 249 patients undergoing immunotherapy, 71% reported experiencing a local reaction.²¹² Of the patients experiencing local reactions, 84.7% reported reactions smaller than the palm of the hand, and 81.9% deemed local reactions not to be bothersome at all or only slightly bothersome. Ninety-six percent of the local reactors stated they would not stop immunotherapy because of the local reactions.

Local reactions associated with allergen immunotherapy are fairly common, with a frequency ranging from 26% to 82% of patients and 0.7% to 4% of injections.²¹³⁻²¹⁵ Two retrospective studies compared the effect of not adjusting the immunotherapy

รายงานในประเทศไทยโดยการศึกษาแบบย้อนหลังพบว่า การฉีดวัคซีนโรคภูมิแพ้ 42,810 ครั้ง มีการบวมมากเฉพาะที่ ร้อยละ 4.8 เป็นการบวมที่เกิดขึ้นทันที ร้อยละ 4.08 และเกิดช้า ร้อยละ 0.77

Ref.3 p.518

จำนวนผู้ป่วย 100,000 ราย หรือคิดเป็น 2.2 ครั้งต่อการฉีดทดสอบ 100,000 ครั้ง อัตราการเกิดปฏิกิริยาโดยรวมของการทดสอบภูมิแพ้ทั้งสองวิธีในผู้ป่วยจำนวน 11,369 รายที่ได้ทดสอบกับสารก่อภูมิแพ้ชนิดที่มีอยู่ในอากาศเป็นร้อยละ 0.018 หรือ 17.6 ครั้งต่อผู้ป่วย 100,000 ราย สำหรับการฉีดวัคซีนเพื่อรักษาโรคภูมิแพ้ ในช่วงเวลาดังกล่าว ซึ่งมีการฉีด 42,810 ครั้ง อัตราการเกิดปฏิกิริยาเฉพาะที่ที่มากเกินกำหนดเป็นร้อยละ 4.8 โดยร้อยละ 4.06 เป็นชนิดเกิดขึ้นทันทีหลังฉีด และร้อยละ 0.77 เป็นชนิดที่เกิดขึ้นหลังจากฉีดเป็นเวลานาน อัตราการเกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้ทั่วร่างกายเป็นร้อยละ 0.08 ไม่มีรายงานการเกิดปฏิกิริยาที่รุนแรงถึงขั้นผู้ป่วยถึงแก่กรรม

4.8.2 ปฏิกิริยาทั่วร่างกาย (systemic reaction)

เป็นปฏิกิริยาที่มักเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วคือภายใน 30 นาที หลังฉีดยามีอาการอย่างใดอย่างหนึ่งดังนี้ คือ ตัวแดง (diffuse erythema) คัน (pruritus) รวมถึงคันจมูก, คันตา, คันในคอ, ฝ่ามือ, ฝ่าเท้า ฯลฯ ลมพิษ (urticaria/angioedema), หลอดลมตีบ (bronchospasm), กล้องเสียงบวม (laryngeal edema), เสียงเปลี่ยน, ความดันเลือดต่ำ, ภาวะหัวใจเสียจังหวะ, หอบหืด, ช็อก, นอกจากนี้มีอาการในปาก, คลื่นไส้, อาเจียน, ท้องเดิน, ปวดท้อง, ท้องอืด, เวียนหัว, ปวดหัว ฯลฯ เหล่านี้จัดเป็นปฏิกิริยาทั่วร่างกายที่เกิดจากการฉีดวัคซีนโรคภูมิแพ้ได้และต้องได้รับการรักษาโดยฉีดยา Epinephrine

Ref.1 p.S21

Timing of anaphylactic reactions to immunotherapy injections

Summary Statement 33: The majority of safety data on allergen immunotherapy reactions are in the context of 30 minutes. Because most serious systemic reactions from allergen immunotherapy occur within 30 minutes after an injection, patients should remain in the physician's office/medical clinic for at least 30 minutes after the immunotherapy injection. C

A review of the literature indicates that most systemic reactions

Ref.1 p.S25

Management of immunotherapy-induced systemic reactions

Summary Statement 46: Epinephrine is the treatment of choice for immunotherapy-induced systemic reactions. Risk

Ref.4 p.1062

Anaphylaxis in perspective

Anaphylaxis is an acute and potentially lethal multi-system allergic reaction in which some or all of the following signs and symptoms occur: diffuse erythema, pruritus, urticaria, and/or angioedema; bronchospasm; laryngeal edema; hypotension; cardiac arrhythmias; feeling of impending doom; unconsciousness and shock. Other earlier or concomitant signs and symptoms can include: itchy nose, eyes, pharynx, genitalia, palms, and soles; rhinorrhea; change in voice; metallic taste; nausea, vomiting, diarrhea, abdominal cramps and bloating; lightheadedness; headache; uterine cramps, and generalized warmth.

เกณฑ์การแบ่งระดับความรุนแรงของปฏิกิริยาทั่วกายนี้มีหลายแบบแตกต่างกันแล้วแต่ผู้รายงาน ล่าสุดองค์การโรคภูมิแพ้โลก (World Allergy Organization, WAO) ได้จัดประชุมผู้เชี่ยวชาญหลายฝ่ายขึ้นเพื่อจัดทำเกณฑ์การแบ่งระดับความรุนแรงของปฏิกิริยาทั่วกายจากการฉีดวัคซีนโรคภูมิแพ้เพื่อให้เหมือนกันทั่วโลก ซึ่งจะทำให้สามารถเปรียบเทียบข้อมูลความปลอดภัยของการใช้วัคซีนโรคภูมิแพ้ในแต่ละรายงานได้ดีขึ้น

WAO grading system นี้แบ่งความรุนแรงของปฏิกิริยาทั่วกายที่เกิดขึ้นเป็น 5 ระดับ ตามระบบอวัยวะที่เกิดอาการ (คือ ผิวหนัง , ตา, ทางเดินหายใจส่วนบน , ทางเดินหายใจส่วนล่าง , ระบบทางเดินอาหาร , ระบบหัวใจและหลอดเลือด, อื่นๆ)

Ref 5 p.573

DEVELOPMENT OF THE NEW COLLABORATIVE WAO GRADING SYSTEM FOR SCIT SRS

An international Joint Task Force composed of members of the academic, clinical, and research allergy community was formed to develop a universal grading system for immunotherapy SRs. Existing grading programs formed the template for the grading system. In addition to information derived from the task force members' clinical experience, data from SR symptoms recorded in the literature and symptoms documented in fatal and near-fatal reactions were utilized.^{10-12,16,25,26} Drafts of the SR grading system were circulated among participants, and the final draft was discussed at a WAO meeting in Paris in January 2009. Representatives from regional and national allergy societies, various international health care organizations, and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases attended.

The WAO SCIT SR grading system is composed of 5 grades. Each grade is based on organ system involved and severity. Organ systems are defined as cutaneous, conjunctival, upper respiratory, lower respiratory, gastrointestinal, cardiovascular, and other. A reaction from a single organ system such as cutaneous, conjunctival, or upper respiratory, but not asthma, gastrointestinal, or

รายงานเกี่ยวกับปฏิกิริยาทั่วกาย จากการฉีดวัคซีนโรคภูมิแพ้ของต่างประเทศพบร้อยละ 3.7 ของผู้ป่วยหรือร้อยละ 0.3 ของจำนวนครั้งที่ฉีด⁶ และอัตราการตายพบ 1 ราย ในการฉีด 2.5 ล้านครั้ง⁷

Ref.6 p. 529

...requent during the buildup phase of pollen treatments, no statistical significance was found.

Eighteen patients (3.7%) experienced 53 SRs (0.3% of administered doses): 30 grade II reactions, 21 grade III reactions and two exacerbations of a previous atopic dermatitis. After the administration of 17 526 doses, no anaphylactic shock, life-threatening or fatal reaction were registered.

An individual description of these reactions can be seen in Table 1. All SRs were immediate –except for two late atopic

Ref.7 p. 1130

mean number of injections was analyzed.

On the basis of directly reported fatal reactions (20 cases) and the GM number of injections administered in 646 responding clinics, the incidence of fatal reactions was 1 per 2,540,000 injections. On the basis of the arithmetic mean number of annual injections, the incidence rate of directly reported fatal cases per total

ข้อมูลในประเทศไทยจากการศึกษาแบบไปข้างหน้า พบอัตราการเกิดปฏิกิริยาทั่วร่างกายหลังการฉีดวัคซีนร้อยละ 0.57 ของจำนวนครั้งที่ฉีด แบ่งเป็นชนิด mild – moderate ร้อยละ 0.46 และ ชนิด acute severe reaction ร้อยละ 0.11 ไม่พบมีการตายเกิดขึ้น³

Ref.3 p. 518

ร้อยละ 0.08 ไม่มียาอาการเกิดปฏิกิริยาที่รุนแรงถึงขั้นผู้ป่วยถึงแก่กรรม

จากการศึกษาแบบไปข้างหน้า ในผู้ป่วยที่ได้รับการฉีดวัคซีนเพื่อรักษาโรคภูมิแพ้ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2543 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2544 มีการฉีดวัคซีน 4,764 ครั้ง และมีการเกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้ทั่วร่างกาย 27 ครั้ง ในผู้ป่วยจำนวน 23 คน (เป็นชาย 7 คน และหญิง 16 คน) ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้น 22 ครั้ง เป็นชนิดอาการเล็กน้อยถึงปานกลาง (ร้อยละ 0.46) และ 5 ครั้ง เป็นปฏิกิริยาชนิดรุนแรง (ร้อยละ 0.11) แต่ไม่มีผู้ที่มีความดันโลหิตตกมากหรือกลืนเสียงบวม และไม่มีผู้ถึงแก่กรรมเนื่องจากปฏิกิริยาจากการฉีดวัคซีน ปัจจุบันสิ่งที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ชนิดทั่วร่างกายที่คาดว่าจะเกิดจากการฉีดวัคซีนในการศึกษาครั้งนี้ ได้แก่ ส่วนประกอบของวัคซีนที่เป็นละออง

การบวมมากเฉพาะที่หลังการฉีดวัคซีนที่เกิดขึ้นหลายครั้ง อาจเป็นเครื่องแสดงว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้ทั่วร่างกายได้ จึงควรเพิ่มขนาดของวัคซีนในผู้ป่วยเหล่านี้ด้วยความระมัดระวัง¹

Ref.1 p. S19

SAFETY OF IMMUNOTHERAPY

Local reactions

Summary Statement 27: Published studies indicate that individual local reactions do not appear to be predictive of

subsequent systemic reactions. However, some patients with a greater frequency of large local reactions might be at an increased risk for future systemic reactions. C

In a survey of 249 patients undergoing immunotherapy, 71% reported experiencing a local reaction.²¹² Of the patients experiencing local reactions, 84.7% reported reactions smaller than the

4.9 การได้รับยาเกินขนาด (Overdose)

หากผู้ป่วยได้รับวัคซีนโรคภูมิแพ้เกินขนาด ก็อาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังที่กล่าวแล้ว ในข้อ 4.8

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา (Pharmacological properties)^{1,2,8}

การใช้น้ำยาสกัดจากสารก่อภูมิแพ้ในการรักษาโรคภูมิแพ้ คณะผู้เชี่ยวชาญขององค์การอนามัยโลกแนะนำให้เรียกว่า allergen vaccine หรือวัคซีนโรคภูมิแพ้ เพราะมีการศึกษาวิจัยยืนยันว่าการรักษาโดยวิธีนี้ ทำให้เกิดมีการเปลี่ยนแปลงในการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายได้จริง

Ref 2 p.6-7

nature. Allergen products are intended for *in vivo* diagnosis and/or treatment of allergic hypersensitivity diseases attributed to these allergens” (13).

The committee which met in Geneva decided to use the term “allergen vaccine” rather than allergen extract to indicate that vaccines (allergen extracts) modify or downregulate the immune

response for allergic diseases and are part of a broad-based category of therapy presently utilized and being developed to treat other immunologic and infectious diseases.

Successful immunotherapy is dependent on the use of high-quality allergen vaccines that are prop-

โดยเมื่อร่างกายได้รับวัคซีนโรคภูมิแพ้เข้าไป จะเกิดการเปลี่ยนแปลงโดยสรุปดังนี้

- ก. การตอบสนองของ T lymphocyte ต่อสารก่อภูมิแพ้ เปลี่ยนจาก Th₂ immune response ซึ่งทำให้เกิดโรคภูมิแพ้ เป็น Th₁ immune response ซึ่งเป็นภาวะปกติของร่างกาย เรียกว่ามี immune deviation เกิดขึ้น
 - ข. การตอบสนองต่อสารก่อภูมิแพ้ลดลง โดยมี cytokines ที่เกิดจาก Th₂ เช่น IL-4, IL-5, IL-13 หลังออกมาน้อยลง เรียกว่ามี immunologic tolerance หรือภาวะ anergy เกิดขึ้น
 - ค. ระดับของ specific IgE ในซีรัม มักจะสูงขึ้นในระยะแรกของการฉีดวัคซีน ต่อมาจึงค่อยๆ ลดลง และพบว่า การหลั่งสารตัวกลาง จาก mast cell และ basophil เช่น ฮีสตามีนลดลงด้วย
 - ง. พบมีการสร้าง IgG ที่จำเพาะต่อสารก่อภูมิแพ้ (ส่วนมากคือ IgG₄) ที่เรียกว่า Blocking Antibody เกิดขึ้น
- การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นนี้ ปัจจุบันเชื่อว่า เกิดจากการที่ผู้ป่วยได้รับสารก่อภูมิแพ้จำนวนมากจากการฉีดวัคซีน ทำให้เกิดการตอบสนองของ regulatory T cell (Treg) และมีการหลั่ง IL-10 กับ TGF- β ซึ่งกีดการสร้าง IgE แต่เพิ่มการสร้าง IgG₄ และ IgA1-10 ยังสามารถลดการทำงานของ eosinophil และทำให้เซลล์ตายเร็วขึ้น ขณะเดียวกันก็กีดการสร้าง IL-5, IL-6 และ GM-CSF ซึ่งทำให้เกิด inflammation ด้วย

Ref 1 p.S11-12

J ALLERGY CLIN IMMUNOL
VOLUME 127, NUMBER 1

COX ET AL S11

allergen at intervals varying between 15 and 60 minutes over 1 to 3 days until the target therapeutic dose is achieved. Rush immunotherapy schedules for inhalant allergens can be associated with a greater risk of systemic reactions, particularly in high-risk patients (eg, those with markedly positive prick/puncture or *in vitro* IgE test responses), and premedication primarily with antihistamines and corticosteroids appears to reduce the risk associated with rush immunotherapy. However, rush protocols for administration of stinging Hymenoptera VIT have not been associated with a similarly high incidence of systemic reactions.

For a definition of *specific immunotherapy*, see the definition of allergen immunotherapy.

A *systemic reaction* is an adverse reaction involving organ-specific systems distant from the injection site. Systemic reactions can range in severity from mild rhinitis to fatal cardiopulmonary arrest. The grading of systemic reactions is based on the organ system or systems involved and the severity.

See Table E2 in this article's Online Repository at www.jacionline.org for a list of summary statements without accompanying explanations.

IMMUNOLOGIC RESPONSES TO IMMUNOTHERAPY

Summary Statement 1: The immunologic response to subcutaneous immunotherapy is characterized by decreases in the sensitivity of end organs and changes in the humoral and cellular responses to the administered allergens. A

Summary Statement 2: Reduction in end-organ response with immunotherapy includes decreased early and late responses of the skin, conjunctiva, nasal mucosa, and bronchi to allergen challenge; decreased allergen-induced eosinophil, basophil, and mast cell infiltration; blunting of mucosal priming; and reduction of nonspecific bronchial sensitivity to histamine. A

Summary Statement 3: Shortly after initiation of immunotherapy, there is an increase in CD4⁺CD25⁺ regulatory T lymphocytes secreting IL-10 and TGF- β associated with immunologic tolerance, which is defined as a long-lived decrease in allergen-specific T-cell responsiveness. With continued immunotherapy, there is some waning of this response, and immune deviation from T_H2 to T_H1 cytokine response to the administered allergen predominates. A

Summary Statement 4: Specific IgE levels initially increase and then gradually decrease. Levels of specific IgG1, IgG4, and IgA increase. None of these changes in antibody levels have been shown to consistently correlate strongly with clinical improvement. A

Summary Statement 5: Increases in allergen-specific IgG levels are not predictive of the degree or duration of efficacy of immunotherapy. However, functional alterations in allergen-specific IgG levels, such as changes in avidity, affinity, or both for allergen, might play a role in determining clinical efficacy. LB

Immunologic changes associated with immunotherapy are complex, and the exact mechanism or mechanisms responsible for its clinical efficacy are continually being elucidated. Immunotherapy results in immunologic tolerance, which is defined as a relative decrease in antigen-specific responsiveness that might be accompanied by immune deviation, T-cell anergy, and/or T-cell apoptosis. Successful immunotherapy results in generation of a

population of regulatory T cells, which are CD4⁺CD25⁺ T lymphocytes, as an early event, occurring within days or weeks. Regulatory T cells can produce inhibitory cytokines, such as IL-10, TGF- β , or both.³²⁻³⁷ The presence of such regulatory cytokines has been described in allergen immunotherapy with Hymenoptera venom,³² grass pollen,³⁴ and house dust mite allergen extracts.³⁵ Properties of IL-10 include the induction of a decrease in B-cell antigen-specific IgE production and increases in IgG4 levels; reduction in proinflammatory cytokine release from mast cells, eosinophils, and T cells; and elicitation of tolerance in T cells by means of selective inhibition of the CD28 costimulatory pathway. As a consequence, lymphoproliferative responses to allergen are reduced after immunotherapy.³⁸

Data also support the concept of a later, more delayed, allergen-specific immune deviation from a T_H2 to a T_H1 cytokine profile.³⁹⁻⁴¹ Data indicate that increases in production of IL-12, a strong inducer of T_H1 responses, might contribute to this later shift.⁴²

The immunologic response to SCIT is characterized by decreases in the sensitivity of end organs and changes in the humoral and cellular responses to the administered allergens. The response to allergen challenge of the conjunctiva, skin, and respiratory mucosa is reduced,^{5,43-46} including both the immediate and delayed responses.⁴⁴⁻⁴⁶ With natural allergen exposure, an enhanced sensitivity to allergen known as priming occurs. This too is reduced by immunotherapy,⁴⁵ as is the nonspecific sensitivity to bronchoconstrictive agents, such as histamine.^{47,48} Eosinophils and mast cells increase in the respiratory mucosa and secretions during natural allergen exposure. These infiltrations are reduced by immunotherapy.⁴⁹⁻⁵¹

In patients receiving immunotherapy, initially there is an increase in specific IgE antibody levels,⁵² followed by a gradual and progressive decrease in IgE levels toward or to less than baseline levels that might continue to occur over several years. Clinical improvement occurs before subsequent decreases in IgE antibody levels, and it is clear that efficacy is not dependent on reductions in specific IgE levels.^{53,54} Thus decreased levels of specific IgE do not explain the clinical response to immunotherapy.⁵⁵ Despite the persistence of significant levels of specific IgE antibody, immunotherapy usually results in a reduction in the release of mediators, such as histamine, from basophils and mast cells, a phenomenon most relevant to the immediate phase of allergic reactions. Suppression of late-phase inflammatory responses in the skin and respiratory tract generally also occur with allergen immunotherapy.⁵⁶⁻⁵⁸

An increase in serum allergen-specific IgA and IgG levels, particularly of the IgG4 isotype, has also been associated with immunotherapy. Increased levels of allergen-specific IgA have been found in patients early in the course of immunotherapy.⁵⁵ The properties of allergen-specific IgA include the induction of IL-10 release from monocytes.⁵⁹ Although immunoreactive allergen-specific IgG levels increase, particularly IgG4 levels, the correlation between the increase in allergen-specific IgG levels and clinical improvement after immunotherapy has not been consistently demonstrated.^{40,60,61} It is likely that immunotherapy alters either the affinity, specificity, or both of allergen-specific IgG.^{62,63} During the initial phase of ultrarush VIT, a change in IgG specificity (ie, a change in the set of epitopes on wasp venom antigens dominantly recognized by IgG) occurred concomitantly with early clinical tolerance and was seen within 12 hours of ultrarush VIT ($P < .001$).⁶² VIT resulted in a change

in IgG specificity to the major bee venom allergen phospholipase A₂ to a specificity similar to that seen in healthy nonallergic subjects.⁶³ This change in IgG specificity preceded the increase in IgG titers and was sustained for up to 6 months.⁶³

Allergen-specific IgG induced after immunotherapy can block IgE-dependent histamine release and also IgE-facilitated antigen presentation to T cells.⁶⁴ This latter effect is dependent on allergen bound to IgE and the expression of either the low-affinity IgE receptor (CD23) on B cells, which then serve as antigen-presenting cells, or the high-affinity IgE receptor on dendritic cells, mast cells, and basophils.

Although serum immunoreactive specific IgG levels are not predictive, it is possible that functional assays of IgG, such as detection of IgG-associated serum inhibitory activity for IgE-facilitated allergen presentation, basophil histamine release, or both, might be more closely associated with the clinical response to immunotherapy, although this remains to be tested in larger clinical trials.^{34,64}

A decrease in allergen-stimulated basophil histamine release has been demonstrated with immunotherapy, but it is not specific to the allergens administered.⁶⁵ Spontaneous *in vitro* release of histamine was also reduced after 4 months of immunotherapy.⁶⁶

Immunotherapy induces an allergen-specific reduction in allergen-stimulated proliferation of PBMCs.^{35,38} This was demonstrated after 70 days of SCIT to be induced by the release of IL-10 and TGF- β by CD4⁺CD25⁺ T lymphocytes.³⁵ The suppression of lymphocyte proliferation was accompanied by reduced release of IFN- γ , IL-5, and IL-13, indicating a suppression of both T_H1 and T_H2 lymphocyte populations. IL-10 is a general inhibitor of proliferation and cytokine responses in T cells while also inhibiting IgE and enhancing IgG4 production. TGF- β , on the other hand, induces an isotype switch to IgA, levels of which were also increased in the treated patients in this study. The IL-10 response has been shown to occur in the first few weeks of SCIT at allergen doses that are not clinically effective.³⁷ There is a suggestion that its secretion is not fully sustained by the end of a year of immunotherapy.^{37,67}

Other studies of immunotherapy have demonstrated a decrease in the release of IL-4 and IL-13 but an increase in the release of IFN- γ from allergen-stimulated peripheral circulating T lymphocytes⁶⁸⁻⁷⁰ or nasal mucosa.⁴¹ After 4 years of immunotherapy, biopsies of the site of the late cutaneous reaction showed increased cells staining for mRNA for IL-12, a promoter of T_H1 differentiation of T lymphocytes.⁴² The number of cells with mRNA for IL-12 correlated positively with the number staining for mRNA for IFN- γ and negatively with those staining for mRNA for IL-4 in the same biopsy specimens. **Overall, the results are consistent with an early response to immunotherapy dominated by the generation of regulatory T lymphocytes that suppress both T_H1 and T_H2 responses but later a waning of this response and, instead, a dominance of immune deviation from T_H2 toward T_H1 responses to the administered allergen.**

Many other changes in cells involved in the allergic response have been reported with SCIT. Numbers of B lymphocytes expressing the low-affinity IgE receptor (CD23) were increased in allergic asthmatic children, and their percentage in peripheral blood was reduced by immunotherapy.⁷¹ Plasmacytoid dendritic cells from allergic patients showed a decreased IFN- α response to Toll-like receptor (TLR) 9 stimulation.⁷² This was restored in

patients on immunotherapy. Numbers of cells expressing the costimulatory molecules CD80 and CD86 were reduced at the site of the late-phase cutaneous reaction in subjects receiving immunotherapy.⁷³ It has not been determined whether these are primary to secondary responses to immunotherapy.

EFFICACY OF IMMUNOTHERAPY

Allergic rhinitis, allergic asthma, and stinging insect hypersensitivity

Summary Statement 6: Immunotherapy is effective for the treatment of allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, allergic asthma, and stinging insect hypersensitivity. Therefore immunotherapy merits consideration in patients with these disorders as a possible treatment option. A

Many double-blind, placebo-controlled randomized clinical trials demonstrate a beneficial effect of immunotherapy under a variety of conditions.⁷⁴⁻⁸¹ Immunotherapy is effective for the treatment of allergic rhinitis⁷⁷ (including ocular symptoms⁸²), allergic asthma,^{74,79,81,83,84} and stinging insect hypersensitivity.^{78,85} and is effective in both adults and children.⁸⁶⁻⁹² Its efficacy is confirmed for the treatment of inhalant allergy caused by pollens,⁹³⁻¹⁰¹ fungi,¹⁰²⁻¹⁰⁷ animal allergens,^{18,21,22,47,108-111} dust mites,^{17,83,84,112-120} and cockroaches.¹²¹ There have been no controlled trials of fire ant whole-body extract, but it does appear to be effective in uncontrolled trials.¹²²⁻¹²⁴ A variety of different types of extracts have been evaluated in these clinical trials, including aqueous and modified extracts. Outcome measures used to measure the efficacy of immunotherapy include symptom and medication scores, organ challenge, and immunologic changes in cell markers and cytokine profiles. Several studies have also demonstrated a significant improvement in quality of life, as measured by using standardized questionnaires.^{20,125-128} The magnitude of the effect depends on the outcome that is used. For dust mite, the effect size ranges from a 2.7-fold improvement in symptoms to a 13.7-fold reduction in bronchial hyperreactivity.¹²⁹

Although many studies demonstrate the efficacy of immunotherapy, some do not. A review of the studies that do not demonstrate efficacy failed to identify a systematic deficiency.⁸⁰ Instead, this review notes that many studies evaluating immunotherapy are only marginally powered to show efficacy, making it likely that some would fail to demonstrate efficacy by chance alone, even when it is present (a type II error). Meta-analyses of the efficacy of immunotherapy both for rhinitis^{77,130} and asthma^{74,79,81,129} have been performed to address the issue of power. In one systematic review of 88 trials involving 3,459 asthmatic patients, SCIT resulted in significant reductions in asthma symptoms, medication use, and improvement in bronchial hyperreactivity.⁷⁴ This meta-analysis determined that it would have been necessary to treat 3 patients (95% CI, 3-5) with immunotherapy to avoid 1 deterioration in asthma symptom and 4 patients (95% CI, 3-6) with immunotherapy to avoid 1 patient requiring increased medication. These meta-analyses strongly support the efficacy of allergen immunotherapy.

Allergen immunotherapy for allergic rhinitis might have persistent benefits after immunotherapy is discontinued^{93,131,132} and reduce the risk for the future development of asthma in patients with allergic rhinitis.^{8,9,91,131-134} Allergen immunotherapy might also prevent the development of new allergen sensitivities in monosensitized patients.¹³⁵⁻¹³⁸

Ref 8 p.58

58 M. Akdis et al.

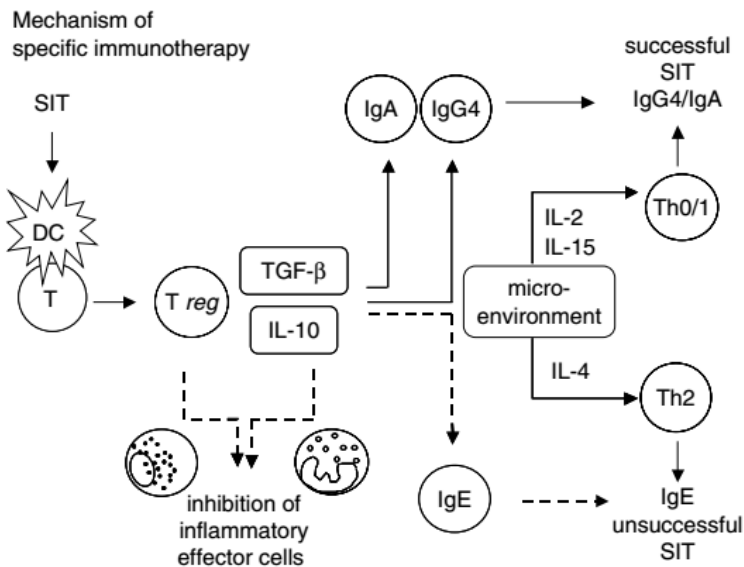


Fig. 1. Specific immunotherapy (SIT) with high allergen dose induces T regulatory cells, which secrete the suppressive cytokines IL-10 and TGF- β . These *in vivo* generated regulatory T cells are CD4⁺CD25⁺ cells and express the IL-10-R α and the TGF- β -RI and RII, CTLA-4 and PD1 (7). They show low proliferation and suppress PBMC responses in an allergen-specific way (3–8). The same type of allergen-specific T regulatory cells can be found in healthy individuals sensitized against the allergen but in less sufficient numbers in allergics (7). IL-10 promotes IgG₄, while TGF- β switches B cells towards IgA and promotes IgA antibody production. These two cytokines are suppressors of the IgE response. They also directly inhibit inflammatory effector cells, such as mast cells, basophils and eosinophils. In a further step, influenced by the immunological microenvironment, IL-2 and IL-15 can generate a protective T cell response. This is most probably the case in mono- and oligosensitized patients. Because IL-4 can reactivate Th2-related allergic responses, atopic or hyperallergic patients may be difficult to treat successfully as they reactivate the original allergic response by their IL-4-dominated microenvironment. (3–8) Black lines show activation processes and dotted lines inactivation.

Ref 2 p.9-11

so that it is possible to determine the allergenic epitopes retained in the final product

- 3) a consistent reproducible product with the same properties.

2.3.5. Mixtures of allergen vaccines

Allergen vaccines for immunotherapy are prescribed by physicians for patients with proven allergic diseases. When a patient has multiple sensitivities due to related and unrelated allergens, vaccines containing mixtures of these allergens may be prescribed. Two problems may occur with

3. Mechanisms of immunotherapy

3.1. Introduction

Hallmarks of human allergic inflammation are the IgE-dependent activation of mast cells and basophils and tissue eosinophilia in which cytokines play a major role. Initial studies in mice revealed two distinct CD4⁺ T lymphocyte subsets based on their profile of cytokines (78). Following activation, T helper-1 cells (Th1) produce interferon-gamma (IFN- γ) and interleukin 2 (IL-2), but no IL-4 or IL-5 whereas **T helper-2 cells (Th2) cells**

produce mainly IL-4, IL-13, and IL-5, but no IL-2 or IFN- γ . Both subsets produce IL-3 and granulocyte-macrophage/colony-stimulating factor (GM-CSF). This functional dichotomy of CD4⁺ Th cells was subsequently demonstrated by analysis of T-cell clones obtained from atopic donors, healthy subjects, and patients with infectious diseases (79). IL-4 (80, 81) and the similar recently described IL-13 (82) are important for IgE heavy-chain isotype switching by cells. This process is inhibited by the Th1 cytokine IFN- γ which, in turn, may be induced by IL-12 (83). IL-5 is a major selective growth factor for the terminal differentiation, activation, and persistence of eosinophils (84) in tissues (possibly by inhibiting apoptosis of eosinophils).

Studies have provided insight into the mechanisms of allergen-specific immunotherapy. Earlier work focused on circulating antibody and effector cells. Recent studies suggest that these changes may be secondary to the influence of immunotherapy on T-cell response to allergen. Most work has examined the effect of subcutaneous immunotherapy rather than immunotherapy administered by local routes. Mechanisms are probably heterogeneous, depending on the nature of the allergen, the site of the allergic disease, the route, dose, and duration of immunotherapy, the use of different adjuvants, and, last but not least, the genetic status of the host.

3.2. Serum antibody concentrations

3.2.1. Specific IgE

During conventional immunotherapy, serum allergen-specific IgE concentrations initially rise and then gradually fall to baseline levels over months (85). Pollen immunotherapy may result in blunting of the usual seasonal increases in specific IgE (86). During immunotherapy, some studies have found that serum IgE levels increase while basophil histamine release (87) or target organ sensitivity decreased at the same time. These effects may be related to the differences in molecular characteristics of IgE-dependent histamine-releasing factor (88) or in different IgE isoforms (89), which may have different physiologic properties.

3.2.2. Specific IgG

Two opposed modes of action have been attributed to IgG in immediate-type allergy (90). A small fraction of IgG may have anaphylactic properties, although this property cannot be attributed to IgG4. Furthermore, allergen-specific IgG1 and

IgG3, but not IgG4, induce eosinophil degranulation via the Fc ϵ RII receptor (91).

IgG antibodies induced by immunotherapy may act as allergen-blocking antibodies (92, 93). These observations suggest the so-called "blocking antibody" theory (94, 95) which postulates that IgG competes with IgE for allergen binding, thereby blocking IgE-dependent activation of mast cells. Recently, human monoclonal IgG antibodies from an immunized birch pollen allergic patient were shown to block IgE binding to the major birch-pollen allergen, Bet v 1, and block Bet v 1-induced histamine release (96). However, changes in antibody concentrations are unrelated to the clinical response to immunotherapy with inhalant allergen vaccine (97, 98). Immunotherapy using "rush" protocols is effective long before any changes in antibody synthesis can occur. With venom immunotherapy, an early increase in IgG antibody levels is associated with protection against insect sting in a population of patients but has no predictive value in individual patients (95, 99, 100). With long-term venom immunotherapy, there appears to be a late-onset, non-IgG-mediated mechanism which suppresses allergic sensitivity (101).

IgG subclasses may have differential effects on the allergic response. Many studies have shown that immunotherapy induces marked rises in allergen-specific IgG, particularly IgG1 and IgG4 subclasses (102). Resting IgG1 antibody levels, but not IgG4 antibody levels, were predictive of the development of the late response after allergen provocation (103). A high IgG4 antibody level is associated with failure of immunotherapy with inhalant allergens (102).

The role of IgG, in particular tissue or mucosal secretion of antibodies, needs further study.

3.3. Effector cells

Immunotherapy may act by reducing inflammatory cell recruitment, activation, or mediator release. Immunotherapy in mite sensitive children results in a decrease in mast cells in nasal brushings (104, 105). Grass pollen immunotherapy in adults is associated with a decrease in cutaneous mast cell numbers, including both "connective tissue" (tryptase and chymase containing) and "mucosal" (tryptase only) mast cells (106) as well as a reduction in histamine and PGD₂ levels in nasal secretions after allergen challenge (107). In ragweed sensitive patients, in a dose and time-dependent fashion, conventional immunotherapy inhibits immediate release of mast cell mediators (108) and eosinophil numbers in nasal lavage in response to allergen provocation (109, 110). Birch pollen immunotherapy inhibits the seasonal increase in bronchial responsiveness to histamine

and associated increases in eosinophil numbers and eosinophil cationic protein concentrations in bronchoalveolar lavage fluid during the peak pollen season (111). Several studies show a decrease in basophil releasability for histamine, and one additional study demonstrates a reduction in histamine and leukotriene C₄ production by basophils (only in response to allergen stimulation) after “rush” venom immunotherapy (112).

Direct effects of immunotherapy on inflammatory cells seem more likely to account for rapid changes, particularly for “systemic” allergens such as venom. Several studies have suggested that immunotherapy may have a prolonged effect, lasting several years after discontinuation (113, 114). This observation is unlikely to be explained by these cellular changes in view of the short half-life of inflammatory cells.

3.4. Lymphocyte response

Immunotherapy may act by modifying the T cell response to a subsequent natural allergen trigger. It is logical that successful immunotherapy might be associated with a shift in IL-4/IFN- γ production either as a consequence of downregulation of Th2 responses or increased Th1 responses (115). There is now good evidence that this may indeed occur. Studies of allergen-induced late responses in the skin (116) and nose (117) indicate that immunotherapy results in a decrease in CD4⁺-cell recruitment and a reduction in local eosinophilia. These changes are accompanied by increases in a subpopulation of CD4⁺ cells expressing IFN- γ transcripts after allergen provocation, whereas the number of cells expressing mRNA for IL-4 and IL-5 remained unchanged. In the target organ, these late increases in IFN- γ ⁺ cells out of season correlate closely with the clinical response to immunotherapy, measured by seasonal symptoms and medication requirements, suggesting that these upregulated Th1 responses may be “protective” rather than simple bystander events (117). Studies of late cutaneous biopsies suggest that these responses may be amplified/sustained by local production of IL-12, a potent inducer of Th1 responses. The cell source of IL-12 is the tissue macrophage (CD68⁺ cells). There is a reciprocal association between IL-12⁺ cells and IL-4⁺ cells and a positive association with IFN- γ ⁺ cells which supports that the IFN- γ responses may be IL-12 driven (118). An alternative explanation of these observed increases in IFN- γ ⁺ cells may be the generation of allergen specific CD8⁺ T cells (119). Increases in CD8⁺ T cells have been observed in tissue (116) after conventional immunotherapy. Studies of T cell lines (allergen specific polyclonal T cells) and clones provide further support for the

idea of a shift in T cell responses. A decrease in IL-4 and increase in IFN- γ after immunotherapy occurs in bee venom sensitive patients in a time-dependent fashion up to 8 weeks after a rush protocol (120). A decrease in IL-4 production by T-cell lines (but no change in proliferative response or IFN- γ production) was found in grass and mite sensitive patients after immunotherapy (121). IFN- γ increase and IL-4 decrease were found in supernatants of peripheral blood mononuclear cells after venom immunotherapy (122).

The mechanism of this “switch” is a matter of current debate. Factors determining Th1 and/or Th2 responses include the nature of the antigen (allergen), the allergen dose (123) and nature of antigen (allergen)-presenting cell. Low-dose allergen presentation by B cells or dendritic cells favours Th2 responses, whereas high-dose allergen processing and presentation by macrophages favours Th1 responses. Use of different adjuvants and allergen modification may be important. A current controversy is whether this shift occurs as a consequence of allergen-specific immune unresponsiveness of Th2/Th0 cells “anergy” (124, 125) or is due to upregulation of a distinct subset of Th0/Th1 cells (“immune deviation”) (120).

As mentioned above, studies in tissues suggest that immune deviation may be more relevant. The T cell surface marker CD28 is downregulated after anergy induction. Studies of CD28 expression by peripheral blood mononuclear cells after venom immunotherapy have not identified a downregulation of this marker, again consistent with immune deviation (126). However, a study demonstrated a decrease in allergen (PLA2)-specific proliferation and reduced production of both IFN- γ and IL-4 *in vitro* by T cell lines after venom immunotherapy. These responses are allergen-specific and reversible by addition of either IL-2 or IL-15, providing the first evidence of “anergy” after immunotherapy in humans (127). However, the mechanisms of venom immunotherapy in nonatopic subjects may be different from the mechanisms of immunotherapy with inhalant allergens in atopic patients.

4. Efficacy of subcutaneous immunotherapy

4.1. Introduction

Studies to assess the efficacy of immunotherapy fulfilled the following criteria:

- 1) double-blind, placebo-controlled randomized study
- 2) study published in English as a full paper in a peer-reviewed journal

การรักษาโรคภูมิแพ้ โดยการฉีดน้ำยาสกัดจากสารก่อภูมิแพ้ที่เชื่อว่าเป็นสาเหตุของอาการของผู้ป่วย เข้าไปในร่างกายครั้งละน้อยๆ ทุก 4-7 วันโดยเพิ่มจำนวนที่ฉีดขึ้นตามลำดับจนได้ขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยรับได้โดยไม่เกิดการแพ้ขึ้น เป็นวิธีที่ Noon และ Freeman⁹⁻¹⁰ ได้ศึกษาทดลองในผู้ป่วยที่เป็นโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ที่แพ้ละอองเกสรหญ้า และรายงานไว้ตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2454 นับแต่นั้นเป็นต้นมาได้มีการศึกษาเกี่ยวกับสารก่อภูมิแพ้ชนิดอื่นอีกมาก โดยเฉพาะไรฝุ่น ซึ่งพบว่า การรักษาโดยวิธีนี้ได้ผลดีและมีความปลอดภัย^{2,11-14}

Ref.8 p.14-15

4.4.2. Immunotherapy for domestic-mite allergy

Immunotherapy with mite vaccines is more effective than crude house-dust vaccines (210). Crude house-dust vaccines should not be utilized.

In most, but not all studies of bronchial challenge with domestic mite (*D. pteronyssinus* and/or *D. farinae*) vaccines, after immunotherapy the threshold dose eliciting an immediate bronchial obstruction was increased and the late-phase reaction was inhibited (50, 54, 138, 149, 211–215). These studies suggest that immunotherapy is effective and may decrease inflammation since the late-phase reaction was decreased.

Immunotherapy was shown to reduce symptoms and/or the need for asthma medications in some studies, especially in children, (54, 212, 216–221), but in other studies the results were inconclusive (222–224) (Table 6). A single study has examined the effect of immunotherapy with storage-mite

(*Lepidoglyphus destructor*) vaccine and found that it was clinically effective (225).

A large controlled study addressed the issue of the most appropriate group of candidates for mite immunotherapy (226). Two hundred and fifteen patients were enrolled and were followed up for 1 year with symptom-medication scores and assessment of pulmonary function. Patients who had other perennial allergies, or aspirin intolerance and/or chronic sinusitis did not improve. Among the patients allergic only to *D. pteronyssinus*, children had a significantly greater improvement than adults. Patients with irreversible airflow limitation (FEV₁ under 70% of predicted values after an adequate pharmacologic treatment) did not benefit from immunotherapy.

Double-blind, placebo-controlled studies with domestic mite vaccines showed that immunotherapy was effective in alleviating symptoms of perennial allergic rhinitis (55, 61, 216–218, 227–230) (Table 7).

ปัจจุบันการฉีดวัคซีนโรคภูมิแพ้ นับว่าเป็นการรักษาโดยตรงที่สาเหตุ และเป็นวิธีเดียวที่สามารถเปลี่ยนแปลงการดำเนินของโรคได้² ผู้ป่วยโรคภูมิแพ้จึงควรมีโอกาสได้เข้าถึงการรักษาดังวิธีนี้ตามความสมัครใจ

Ref.8 p.12-13

4.2. Objectives

4.2.1. Immunotherapy as a curative treatment

The treatment of allergic diseases combines immunologic and pharmacologic therapy. In many patients, medications can relieve allergic symptoms without causing side-effects. The differences between pharmacologic and immunologic treatments of allergic diseases are not restricted to safety and efficacy. **Drugs provide symptomatic treatment, whereas allergen avoidance and immunotherapy are the only therapeutic modalities which have the potential to modify the natural course of the disease.**

Perennial rhinitis and asthma are multifactorial and complex diseases in which allergic factors and nonallergic triggers interact and result in chronic inflammation. The role of inhalant allergens in exacerbations of rhinitis and asthma has been demonstrated. Inhalation of allergens leads to nasal and bronchial inflammation. Two different

situations may exist (152). Exposure to pollens is usually self-limited because various species pollenate only for a defined period. Pollen induced allergic reactions may lead to a transient nonspecific bronchial hyperreactivity and nasal hyperreactivity which persist for days or weeks after a specific pollenating season. However, domestic mites and other perennial allergens to which there is a continuous exposure, may induce persistent inflammation and nonspecific hyperreactivity of the nose and the bronchi. Patients with chronic asthma develop airways remodelling, which in some patients results in irreversible airflow obstruction (153).

These considerations suggest that immunotherapy may be more rapidly effective for patients who are allergic to seasonal allergens than in those who are allergic to perennial allergens and have persistent disease. These patients may have permanent airways abnormalities which cannot be reversed by immunotherapy.

The major objectives of immunologic treatment are, in the short term, to reduce responses to allergic triggers which precipitate symptoms, and eventually, to decrease the inflammatory response and to prevent the development of persistent disease.

4.2.2. Immunotherapy as a preventive treatment

At present, allergen avoidance and immunotherapy are the only treatments that modify the course of an allergic disease either by preventing the development of new sensitivities (154) or by altering the natural history of disease or disease progression (see chapter 7).

6. Pharmaceutical Particulars

6.1 List of excipients

No.	Name of excipients
1	Sodium chloride
2	Dibasic sodium phosphate
3	Monobasic potassium phosphate
4	Phenol
5	Glycerin
6	Water for injection

6.2 Incompatibilities

นอกจากจะมีข้อมูลสนับสนุนอื่น ไม่ควรผสม AllerVAC HDM-DF กับวัคซีนชนิดอื่นในกระบอกฉีดยาเดียวกัน

6.3 Shelf life

24 เดือน นับจากวันที่ผลิต

6.4 Special precautions for storage

เก็บไว้ในที่อุณหภูมิ 2-8 °ซ

6.5 Nature and contents of container

AllerVAC HDM-DF ถูกบรรจุโดยวิธีปราศจากเชื้อในขวดยาฉีดยา (USP Glass Vial Type I) ปิดด้วยจุกยาง butyl rubber stopper และ Flip-off Aluminium cap หรือขวดแก้ว ปิดด้วยฝาพลาสติก

7. ผู้ผลิต

บริษัท โรงงานเภสัชกรรม เกร็ทเตอร์ฟาร์มา จำกัด

เลขที่ 55/2, 55/11 หมู่ที่ 1 ถนนบางเตย-วัดสุวรรณ ตำบลศาลายา อำเภอพุทธมณฑล จังหวัดนครปฐม
โทร. 0-2800-2970-6

8. ใบอนุญาตเลขที่ (Marketing Authorization Numbers)

ใบอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน เลขที่ 2/2546

9. วันที่ได้รับอนุญาต

Date of first authorization:

10. วันที่เตรียมเอกสาร (Date of revision of the text)

31 มีนาคม 2560

เอกสารอ้างอิง

1. Linda Cox , Harold Nelson and Richard Lockey. Allergen immunotherapy: A practice parameter third Update. J Allergy Clin Immunol 2011; 127: S1-S55.
2. Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. WHO position paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Annals of Allergy, Asthma, & Immunology 1998.
3. Bunnag C, Jareoncharsri P, Tunsuriyawong P, Assanasen P, Voraprayoon S, Dachpunpour P, et al. Adverse reactions to allergen injection: The Siriraj experience. SirirajHospGaz 2002; 54: 517-24.
4. Kemp SF, Lockey RF, Simons FE. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis: A statement of the World Allergy Organization. Allergy 2008; 63: 1061-70.
5. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The world Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Grading System. J Allergy ClinImmunol 2010; 125: 569-74.
6. Moreno C, Cuesta-Herranz J, Fernandez-Tavora L, Alvarez-Cuesta E. Immunotherapy safety: a prospective multi-centric monitoring study of biologically standardized therapeutic vaccines for allergic diseases. ClinExp Allergy 2004; 34: 527-31.
7. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. J Allergy ClinImmunol 2004; 113: 1129-36.
8. Akdis M, Schmidt-Weber C, Jutel M, Akdis CA, Blaser K. Mechanisms of allergen immunotherapy. Clin Experiment Allergy Rev 2004; 4 Supp 2: 56-60.
9. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. Lancet 1911; 1: 1572-3.
10. Freeman J. Further observations of the treatment of hay fever by hypodermic inoculation of pollen vaccine. Lancet 1811; 2: 814 - 7.
11. Grenbiale RD, Camporota L, Naty S, Tranfa CM, Djukanovic R, Marsico SA. Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitic individuals with bronchial hyperresponsiveness. Am J RespirCrit Med 2000; 162: 2048-52.
12. Varney VA, Tabbah K, Mavroleon G, Frew AJ. Usefulness of specific immunotherapy in patients with severe perennial allergic rhinitis induced by house dust mite: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. ClinExp Allergy 2003; 33: 1076-82.
13. Maestrelli P, Zanolli I, Pozzan M, Fabbri LM. Effect of specific immunotherapy added to pharmacologic to house-dust mite. J Allergy ClinImmunol 2004; 113: 643-49.
14. Ameal A, Vega-Chicote JM, Fernandez S, Miranda A, Carmona MJ, Rondon MC, et al. Double-blind and placebo-controlled study to assess efficacy and safety of a modified allergen extract of *Dermatophagoides pteronyssinus* in allergic asthma. Allergy 2005; 60: 1178-83.