

Izabela Kupryś-Lipińska, Piotr Kuna

Klinika Chorób Wewnętrznych Astmy i Alergii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny Nr 1 im. Norberta Barlickiego w Łodzi,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Kierownik: prof. dr hab. med. P. Kuna

Omalizumab, rekombinowane humanizowane monoklonalne przeciwciało anti-IgE — nowe kierunki badań nad zastosowaniem klinicznym leku

Omalizumab, recombinant humanized monoclonal antibody anti-IgE
— new fields of studies on the therapeutic indications

Abstract

Omalizumab is the monoclonal antibody against IgE, which blocks the binding of IgE to receptors on effector cells and this way blocks or decreases allergic reaction and asthma symptoms. Nowadays omalizumab is registered in the USA and European Union including Poland for treatment of patients with severe persistent, uncontrolled asthma. It is very effective in the reduction of asthma exacerbations, hospitalizations and emergency visits, it decreases intensity of symptoms and improves the quality of life. But omalizumab has more extensive action; given subcutaneously it has systemic effect. The article is the review of the studies and case reports on usage of omalizumab in new indications. Some authors' own experiences in this field are also presented.

Key words: omalizumab, atopic diseases, allergic rhinitis, atopic dermatitis, urticaria

Pneumonol. Alergol. Pol. 2009; 77: 43–51

Streszczenie

Omalizumab jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko immunoglobulinie E, które łączy się z nią w miejscu domeny Cε3 łańcucha ciężkiego, tworząc kompleks IgE-anty-IgE i tym samym zapobiegając przyłączaniu IgE do swoistych dla niej receptorów na komórkach efektorowych. W ten sposób omalizumab hamuje lub osłabia reakcję alergiczną, a w konsekwencji zapobiega wystąpieniu objawów klinicznych astmy zależnych od ekspozycji na alergen. Obecnie lek ten jest zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej, w tym w Polsce, i stosowany w leczeniu pacjentów z ciężką przewlekłą niekontrolowaną astmą oskrzelową. Skutecznie zmniejsza częstość zaostrzeń astmy, hospitalizacji i dorażnej pomocy medycznej, zmniejsza objawy kliniczne i poprawia jakość życia. Omalizumab ma jednak szersze działanie niż tylko przeciwastmatyczne — podawany w iniekcjach podskórnych ma działanie systemowe. Artykuł ten jest przeglądem badań klinicznych i opisów przypadków zastosowania omalizumabu w innych niż rejestracyjne wskazaniach oraz podsumowaniem doświadczeń autorów niniejszej pracy.

Słowa kluczowe: omalizumab, choroby atopowe, alergiczny nieżyt nosa, atopowe zapalenie skóry, pokrzywka

Pneumonol. Alergol. Pol. 2009; 77: 43–51

Adres do korespondencji: dr med. Izabela Kupryś-Lipińska, ul. Kopcińskiego 22, 90–153 Łódź, tel.: (042) 677 69 39, faks: (042) 677 61 76, e-mail: ikuprys@wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 14.04.2008 r.
Copyright © 2009 Via Medica
ISSN 0867–7077

Immunoglobulina E i jej rola w reakcji alergicznej

Odkrycie w latach 60. XX wieku przez małżeństwo Ishizaka oraz Johanssona i Bennicha immunoglobuliny E (IgE), odpowiadającej swymi właściwościami wcześniej opisywanym reaginom, stało się przełomowym wydarzeniem w rozwoju alergologii, przyczyniło się bowiem do poznania mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój reakcji zapalnej o podłożu alergicznym. Obecnie za jeden z kanonów alergologii uznaje się związek pomiędzy przeciwciałami tej klasy a zapaleniem alergicznym. Niesłabnące od wielu lat zainteresowanie naukowców IgE jest związane z jej centralną rolą w patogenezie chorób alergiczych. W 1989 roku Burrows i wsp. wykazali w swoich badaniach związek między zachorowalnością na astmę a stężeniem IgE w surowicy pacjentów, niezależnie od wyników testów skórnych na alergeny. Dwa lata później Saers i wsp. zaobserwowali wprost proporcjonalną korelację między nadreaktywnością oskrzeli u dzieci a stężeniem IgE w ich surowicy [1].

Choć IgE w surowicy występuje w nanogramowych ilościach i stanowi zaledwie 0,002% wszystkich zawartych w niej immunoglobulin, to jest wysoce aktywnym biologicznie białkiem [1]. Występuje w formie monomeru, jej masa cząsteczkowa wynosi zaledwie 190 kDa. Zbudowana jest z dwóch łańcuchów lekkich κ (kappa) lub λ (lambda) oraz z dwóch łańcuchów ciężkich ϵ (epsilon) determinujących jej swoistość izotypową — przynależność do klasy. Jak każda z immunoglobulin ma część zmienną, zawierającą miejsce wiążące antygen (Fab), i część stałą, w której znajduje się fragment (domena C ϵ 3) odpowiadający za wiązanie się przeciwciała z łańcuchem α 2 receptora Fc ϵ RI komórek docelowych. Silnie wiąże się ze swoistymi dla niej receptorami komórek docelowych w tkankach i w takiej formie może utrzymać się nawet przez 30 dni, podczas gdy w surowicy czas półtrwania dla IgE wynosi zaledwie 2,5 dnia. Krzyżowe wiązanie przez alergen swoistych IgE, przyłączonych do receptorów o wysokim powinowactwie (Fc ϵ RI) znajdujących się na powierzchni komórek tucznych i bazofilów, zapoczątkowuje reakcję alergiczną. W wyniku degranulacji tych komórek uwalniane są prozapalne mediatory, między innymi histamina, interleukiny (IL), leukotrieny i prostaglandyny. Interleukiny IL-4 i IL-13 odpowiadają za produkcję IgE, a IL-5 aktywuje eozynofile. Cząsteczki IgE przyłączone do Fc ϵ RI na komórkach dendrytycznych wiążą alergeny i prezentują je limfocytom T, stymulując swoiste klony limfocytów do proliferacji. Pobudzenie Fc ϵ RI nasila zwrótnie ekspresję tego receptora na powierzchni komórek

tucznych i bazofilów, amplifikując w ten sposób odpowiedź na ponowny kontakt z alergenem.

Powtarzające się reakcje alergiczne prowadzą do rozwoju przewlekłego zapalenia, które leży u podłoża przewlekłych chorób atopowych, takich jak astma oskrzelowa, alergiczny nieżyt nosa, zapalenie spojówek oraz atopowe zapalenie skóry.

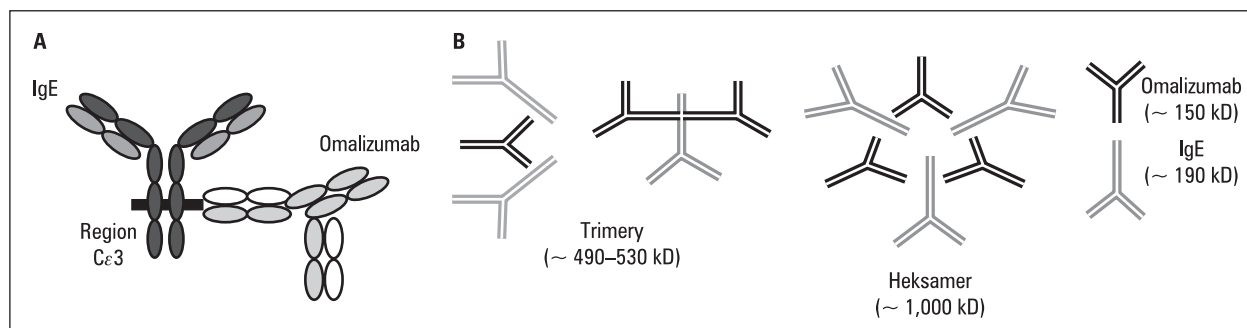
Drugim typem receptorów wiążących IgE są receptory o niskim powinowactwie (Fc ϵ RII). Umiejscowione są między innymi na powierzchni limfocytów T i B, makrofagów, eozynofilów i komórek dendrytycznych. Receptory te odgrywają rolę immunoregulacyjną, w tym uczestniczą w syntezie IgE.

Odkrycie centralnej roli IgE w reakcji alergiczej stworzyło koncepcję zahamowania reakcji alergiczej przez zablokowanie jej pierwszego etapu, czyli działania immunoglobuliny. Pierwsze prace z zastosowaniem przeciwciał anti-IgE na modelu mysim pochodzą z początków lat 80. XX wieku [2]. Doświadczenie z tych badań zaowocowało stworzeniem omalizumabu — przeciwciała skierowanego przeciw cząsteczce ludzkiej IgE, które skutecznie blokuje reakcję alergiczną i może być bezpiecznie stosowane u ludzi. Omalizumab został sklonowany w 1992 roku, jest monoklonalnym humanizowanym przeciwciałem wytwarzanym w technologii rekombinacji DNA z linii komórek jajnika chomika chińskiego; 95% sekwencji omalizumabu jest zgodna z ludzkim przeciwciałem klasy G1 [3, 4].

Mechanizm działania omalizumabu

Omalizumab łączy się selektywnie z wolną cząsteczką IgE w obrębie domeny C ϵ 3, uniemożliwiając w ten sposób przyłączanie się immunoglobuliny do receptora. Nie wiąże innych immunoglobulin, sam też nie wiąże się z receptorami dla IgE, jak również nie przyłącza się do immunoglobulin związanych już z receptorami i nie wypiera ich z połączeń z receptorami. Siła wiązania omalizumabu z IgE jest porównywalna do połączenia IgE z receptorem. Z cząsteczkami IgE tworzy małe rozpuszczalne kompleksy — trimery i heksamery o wielkości do 1000 kDa, które nie aktywują dopełniacza i nie osadzają się w naczyniach. Kompleksy omalizumab-IgE i niezwiązany omalizumab są wydalone przez układ siateczkowo-śródnabłonkowy wątroby, częściowo też omalizumab w formie niezmiennionej jest wydalany z żółcią [5].

Związanie 99% krążących we krwi IgE kompletnie blokuje reakcję biologiczną zależną od stymulacji receptorów swoistych dla IgE. Blokując przyłączanie cząsteczek IgE do receptorów wysokiego powinowactwa (Fc ϵ RI) na komórkach tucznych i bazofilach zapobiega ich degranulacji i uwalnianiu media-



Rycina 1. Schemat wiązania IgE przez omalizumab. **A.** Wiązanie w domenie Cε3; **B.** Tworzenie kompleksów

Figure 1. Schema of the fixation of IgE by omalizumab. **A.** Bonding within the Cε3 domain; **B.** Forming of the complexes

torów zapalnych po ekspozycji na alergen. Omalizumab hamuje również wiązanie IgE przez FcεRI zlokalizowane na innych komórkach, między innymi na komórkach dendrytycznych, które wykorzystują te receptory do prezentacji alergenów limfocytom T i stymulują proliferację swoistych ich klonów [7]. Dodatkowo omalizumab blokuje przyłączanie IgE do swoistych dla niej receptorów o niskim powinowactwie (FcεRII) znajdujących się na limfocytach B i T, eozynofilach, makrofagach, komórkach dendrytycznych i innych komórkach uczestniczących w rozwoju przewlekłego zapalenia.

Innym mechanizmem działania omalizumabu jest zmniejszanie ekspresji receptorów dla IgE. Ponieważ IgE stymuluje ekspresję FcεRI na komórkach efektorowych, to stosowanie przeciwciał anti-IgE prowadzi do zmniejszenia stymulacji komórek i w konsekwencji zmniejszenia ekspresji tych receptorów na ich powierzchni. Terapia omalizumabem przez 16 tygodni istotnie zmniejsza liczbę IgE- i FcεRI-pozytywnych komórek w warstwie podśluzówkowej oskrzeli [6]. W badaniach z bazofilami wykazano, że po 3 miesiącach terapii omalizumabem ich ekspresja zmniejszyła się aż o 97% [7]. Późniejsze prace wykazały, że efekt ten pojawia się już 7. dnia po podaniu leku [8, 9]. Zaprzeszanie terapii prowadzi do stopniowego — równoległego do stężenia wolnych IgE w surowicy — wzrostu gęstości FcεRI na bazofilach [10]. Podobne zjawisko obserwowano, badając wpływ omalizumabu na ekspresję FcεRI na komórkach tucznych [8, 9]. Również w badaniach na komórkach dendrytycznych wykazano, że omalizumab już po 7 dniach od jego podania zmniejszał ekspresję FcεRI [11].

Mniejsza ekspresja receptorów na powierzchni bazofilów koreluje ze zmniejszeniem uwalniania przez te komórki histaminy w wyniku swoistej stymulacji alergenem, jak również wskutek lizy tych komórek [12].

W badaniach klinicznych wykazano również korzystny wpływ omalizumabu na zapalenie eozy-

nofilowe [6]. Po 16-tygodniowym leczeniu omalizumabem obserwowano zmniejszenie odsetka eozynofilów w indukowanej płwocinie i biopsatach tkankowych, ponadto zmniejszenie liczby komórek CD3+, CD4+, CD8+ i limfocytów B oraz komórek IL-4-dodatnich. Udowodniono, że przeciwalergiczne i przeciwzapalne działanie omalizumabu wynika z jego wpływu na funkcje eozynofilów i limfocytów. Terapia tym lekiem przez 12 tygodni nasilała apoptozę eozynofilów i zmniejszała liczbę limfocytów T produkujących GM-CSF, IL-2 i IL-13 we krwi obwodowej (ryc. 1) [13].

Działanie omalizumabu nie zależy ani od rodzaju alergenu prowokującego reakcję alergiczną, ani — jak się wydaje — od narządu, którego ta reakcja dotyczy. Jednak skuteczność w innych niż astma chorobach atopowych jest wciąż przedmiotem badań.

Aktualne kliniczne zastosowanie omalizumabu

Jak powszechnie wiadomo, alergia jest chorobą ogólnoustrojową uwarunkowaną genetycznie, a jej narządowa ekspresja jest prawdopodobnie również zależna od genów. Charakterystyka zapalenia alergicznego we wszystkich narządach jest taka sama, różnice w objawach klinicznych wynikają z różnej budowy anatomicznej, histologicznej i funkcji fizjologicznej danego narządu czy układu. Z tego wynika, że omalizumab stosowany systemowo wywiera działanie ogólnoustrojowe i powinien być skuteczny w różnych chorobach o etiologii atopowej. Do tej pory najlepiej został przebadany w leczeniu atopowej astmy oskrzelowej. Dowody na jego skuteczność i bezpieczeństwo pochodzące z wiarygodnych badań klinicznych doprowadziły do zarejestrowania omalizumabu w czerwcu 2003 roku w Stanach Zjednoczonych, a w październiku 2005 roku w Unii Europejskiej jako leku poprawiającego kontrolę astmy w terapii wspomagającej u pacjentów powyżej 12. roku życia. Omalizumab jest obecnie jedynym lekiem innowacyjnym

rekomendowanym przez *Global Initiative For Asthma* (GINA) do leczenia trudnej astmy. Wskazaniem rejestracyjnym do jego stosowania jest ciężka przewlekła alergiczna astma oskrzelowa u chorych:

- z dodatnimi wynikami punktowych testów skórnych lub oznaczeń IgE swoistych dla alergenów całorocznych,
- z całkowitym stężeniem IgE w surowicy w zakresie 30–700 j.m./ml (dla wartości 30–76 j.m./ml zaleca się wykazanie obecności swoistych IgE w surowicy),
- z upośledzeniem parametrów wentylacji płuc ($FEV_1 < 80\%$),
- z częstymi objawami astmy w ciągu dnia lub w nocy,
- którzy mają liczne ciężkie zaostrzenia astmy, mimo stosowania dużych dawek wziewnych glikokortykosteroidów i długodziałających β_2 -mimetyków.

Lek zaleca się stosować wyłącznie u pacjentów, u których wiadomo, że astma ma podłoże alergiczne [14]. Z metaanalizy przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych z tym lekiem wynika, że stosowanie omalizumabu poprawia kontrolę astmy poprzez zmniejszanie częstości zaostrzeń, hospitalizacji z powodu astmy, zmniejszanie nasilenia objawów dziennych i nocnych astmy, poza tym poprawia jakość życia, zmniejsza zapotrzebowanie na leki doraźne i pozwala ograniczyć dawki glikokortykosteroidów doustnych i wziewnych stosowane przez chorych [15–17].

Skoro jednak omalizumab ma działanie ogólnoustrojowe, to należy się spodziewać jego dobrego efektu działania również w innych jednostkach chorobowych o podłożu alergicznym. Informacje o skuteczności omalizumabu w innych niż astma chorobach atopowych pochodzą głównie z obserwacji pacjentów, którzy otrzymywali omalizumab z powodu astmy, a cierpieli jednocześnie na inne schorzenia, oraz z opisów eksperymentów medycznych. Najwięcej badań klinicznych dotyczących skuteczności działania omalizumabu, pomijając astmę, przeprowadzono u chorych na alergiczny nieżyt nosa. Poniżej przedstawiono wyniki badań klinicznych i opisy przypadków, w których omalizumab stosowano z innych wskazań niż astma, wraz z doświadczeniami klinicznymi autorów niniejszej pracy.

Omalizumab w terapii innych niż astma chorób alergicznych

Alergiczny nieżyt nosa i zapalenie spojówek

Alergiczny nieżyt nosa należy do grupy chorób atopowych, w których IgE odgrywa centralną rolę. Spodziewano się, że omalizumab w tej jednostce

będzie skuteczny i dlatego wcześniej prowadzono w tym kierunku badania kliniczne. Przeprowadzono je u osób uczulonych na alergeny sezonowe, między innymi pyłki ambrozji (536 pacjentów/400 aktywnie leczonych) [18] i cedru (100 pacjentów/50 aktywnie leczonych) [19] oraz na roztocza kurzu domowego (289 pacjentów/144 aktywnie leczonych) [20]. Terapia omalizumabem zmniejszała objawy nieżyty nosa i zapalenia spojówek oraz zmniejszała zużycie leków przeciwalergicznym i poprawiała jakość życia chorych. Omalizumab zmniejszał również objawy nieżyty nosa u pacjentów ze współtowarzyszącą astmą oskrzelową (405 pacjentów/209 aktywnie leczonych) [21]. Podobne doświadczenie mieli autorzy prezentowanego artykułu, którzy u pacjentów chorujących na ciężką niekontrolowaną astmę w trakcie terapii omalizumabem — poza poprawą kontroli astmy — obserwowali zmniejszenie nasilenia objawów zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych zarówno całorocznych, jak i sezonowych, a u jednego pacjenta poprawę węchu.

Atopowe zapalenie skóry

Zespół atopowego zapalenia skóry (AZS) jest jednostką chorobową o złożonej patogenezie. Biorą w niej udział mechanizmy immunologiczne (nadwrażliwości typu I i IV) oraz mechanizmy niealergiczne. U części chorych wykazano udział w jej rozwoju alergenów powietrznych pochodnych i pokarmowych. Terapia AZS polega na unikaniu alergenów i czynników drażniących oraz na leczeniu objawowym. Dane dotyczące efektywności immunoterapii swoistej są sprzeczne.

Pierwsze obserwacje dotyczące skuteczności omalizumabu w AZS pochodzą od pacjentów, którzy ten lek otrzymywali w związku z występowaniem u nich astmy oskrzelowej. Takie doświadczenie mają też autorzy, którzy obserwowali istotne zmniejszenie nasilenia objawów AZS u pacjenta, któremu podawali omalizumab z powodu ciężkiej atopowej astmy oskrzelowej. Problemem w stosowaniu omalizumabu w leczeniu AZS są złożony patomechanizm i trudności z ustaleniem dawki leku, związane z często stwierdzanymi bardzo wysokimi stężeniami IgE w tej chorobie. Opublikowano jednak przypadki, w których omalizumab stosowany był w mniejszych dawkach niż wynikałoby to z algorytmu uwzględniającego masę ciała i stężenie IgE opracowanego przez producenta.

W jednym z takich przypadków podawano omalizumab 3 chorym na AZS, u których stężenia IgE wynosiły odpowiednio 23 000, 5440 i 24 400 j.m./ml, nie uzyskując efektu klinicznego po 16 tygodniach leczenia [22]. W dwóch kolejnych omalizumab stosowano łącznie u 10 chorych na AZS, u których

maksymalne stężenie IgE osiągnęło 6120 j.m./ml. Czas podawania leku był dłuższy (od 22 tygodni do 7 miesięcy), a terapia okazała się skuteczna [23, 24]. Również w ostatnio opublikowanych doniesieniach dotyczących pacjentów z ciężkim AZS omalizumab okazał się skuteczną terapią u osób, u których dotychczasowa farmakoterapia nie przynosiła pożądanych efektów (opis przypadku 1 pacjenta) [25], (opis 11 pacjentów) [26], choć nie u wszystkich badanych uzyskano ten efekt.

Wydaje się, że omalizumab może być nową alternatywną metodą terapii ciężkich przypadków AZS skuteczną wówczas, gdy alergia ma istotny udział w przebiegu choroby. Nieznany jest mechanizm działania tego leku w AZS, być może znaczenie w tym wypadku ma opisywany wcześniej wpływ omalizumabu na komórki dendrytyczne i limfocyty oraz regulacja ekspresji FcεRII.

Pokrzywki i obrzęk naczynioruchowy

Etiologia pokrzywek jest złożona i niejednorodna. Alergia IgE-zależna jest przyczyną około połowy przypadków pokrzywki ostrej i tylko 3–20% pokrzywki przewlekłej. Inne mechanizmy to reakcje nadwrażliwości typu III oraz aktywacja komplementu w sposób klasyczny lub alternatywny. Uciążliwość i uporczywość jej objawów jest przyczyną złej jakości życia chorych. Leczeniem z wyboru, poza unikaniem czynników wyzwalających, są leki antyhistaminowe. Niestety, nie u wszystkich chorych są one skuteczne. Systemowe steroidy są zarezerwowane do terapii ostrych i ciężkich postaci, podobnie jak cyklosporyna stosowana w ciężkich przewlekłych pokrzywkach. Stosowanie tych leków może się wiązać z poważnymi działaniami niepożądanymi, dlatego są zalecane w wyjątkowych przypadkach, po wcześniejszej dogłębnej ocenie klinicznej.

Obrzęk naczynioruchowy stanowi odmianę pokrzywki o głębszym umiejscowieniu. Najczęściej towarzyszy wysiewowi bąbli pokrzywkowych, izolowany — występuje rzadziej. Patomechanizm obrzęku naczynioruchowego ma wiele cech wspólnych z pokrzywką — może mieć podłoże zarówno immunologiczne, jak i nieimmunologiczne. Odrębne zagadnienie stanowi postać związana z niedoborem inhibitora esteraazy składnika C1 dopełniacza.

Ostatnio pojawiły się doniesienia o skutecznej terapii omalizumabem pewnych postaci pokrzywek. Dotyczyło to pacjentów z przewlekłą pokrzywką (3 osoby) [27], pokrzywką na zimno (1 pacjent) [28] i pokrzywką cholinergiczną (1 pacjent) [29]. Są to jedynie opisy pojedynczych przypadków. Mechanizm działania omalizumabu w pokrzywkach nie jest znany. W opisywanych przypadkach przewlekłej pokrzywki u 2 na 3 pacjen-

tów stwierdzano podwyższone stężenia IgE oraz u 2 na 3 chorych — obecność przeciwciał przeciwko receptorowi dla IgE. W tych przypadkach, jako jeden z mechanizmów działania omalizumabu, postuluje się zmniejszenie ekspresji receptorów dla IgE na komórkach tucznych. W opisywanym przypadku pokrzywki na zimno stężenie IgE w surowicy u pacjentki wynosiło ponad 1000 j.m./ml, a stosowane dawki omalizumabu nie były dawkami terapeutycznymi (nie mogły obniżyć IgE < 50 ng/ml), stąd wniosek, że mechanizm działania omalizumabu jest bardziej złożony niż blokowanie wolnych IgE. Pokrzywka cholinergiczna należy do grupy pokrzywek fizykalnych (podobnie jak pokrzywka na zimno), a jej pojawianie wiąże się z aktywnością układu współczulnego i degranulacją komórek tucznych. Mechanizm działania omalizumabu w tym przypadku stanowi największą zagadkę.

Do tej pory opisano 3 pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym, u których stosowano omalizumab z dobrym efektem terapeutycznym [30]. U 2 wykazano podwyższone stężenia IgE, u 3. osoby IgE wynosiło poniżej 70 j.m./ml. Również autorzy tego artykułu mają dobre doświadczenia z terapii omalizumabem chorej z wysokimi stężeniami IgE, u której z astmą współwystępowały ciężkie obrzęki naczynioruchowe z objęciem krtani. Terapia omalizumabem we wszystkich tych przypadkach spowodowała całkowitą remisję objawów obrzękowych. Podobnie jak w przypadku pokrzywek mechanizm działania jest złożony i wiąże się go z blokowaniem wolnych IgE oraz zmniejszaniem ekspresji FcεRI, sugerując istotny wpływ omalizumabu na apoptozę eozynofili i zmniejszenie produkcji prozapalnych cytokin.

Alergia pokarmowa

Ze względu na duże ryzyko anafilaksji, szczególnie problem stanowi alergia na orzechy ziemne. Terapia polega na eliminacji uczulającego pokarmu z pożywienia, ale istotnym problemem są tak zwane alergeny ukryte, które mogą spowodować zagrożające życiu reakcje anafilaktyczne. Stosuje się głównie leczenie objawowe, próby swoistej immunoterapii wciąż nie przynoszą zadowalających rezultatów.

Przeprowadzono jedno badanie kliniczne z zastosowaniem anty-IgE (TNX-901), w którym wykazano wzrost dawki tolerowanej orzeszków ziemnych u osób na nie uczulonych (badanie ukończyły 82 osoby/59 leczono aktywnie) [31]. Nie oznacza to jednak, że te osoby mogły spożywać dowolną ilość orzechów, lecz że udało się zabezpieczyć tych pacjentów przed anafilaksją przy ekspozycji na ukryte alergeny. Podobne badanie było zaplanowane dla omalizumabu, ale nie doszło do skutku ze względu na ciężkie reakcje alergiczne

występujące przy prowokacji doustnej alergenem, mającej ustalić wyjściową dawkę tolerowaną u pacjentów przed włączeniem leczenia [32].

Alergia na lateks

Alergia na lateks jest jedną z częstszych alergii zawodowych pracowników służby zdrowia. Może przebiegać jako postać skórna lub alergia wziewna, może się też objawiać wstrząsem anafilaktycznym. Postępowanie w tej alergii polega na unikaniu kontaktu z produktami zawierającymi lateks. Były również próby immunoterapii swoistej. Przeprowadzono do tej pory jedno badanie kliniczne z zastosowaniem omalizumabu u osób uczulonych na lateks z objawami ze strony układu oddechowego [33]. Było to randomizowane, podwójnie zaślepione badanie, z drugą fazą otwartą, w którym wzięło udział 18 osób z potwierdzoną alergią zawodową na lateks. Po 16 tygodniach leczenia znacznie wzrosła dawka tolerowana alergenu w próbie prowokacyjnej do spożycia, a u części pacjentów próba prowokacyjna wypadła ujemnie. Wyniki te są zachęcające, a omalizumab może stanowić alternatywę dla innych metod leczenia tej alergii.

Aspergiloza oskrzelowo-płucna

Alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna (AAOP) charakteryzuje się występowaniem nacieków kwasochłonnych w płucach w odpowiedzi na antygeny grzyba *Aspergillus fumigatus*, kolonizującego drogi oddechowe. W reakcji tej uczestniczą przeciwciała klasy IgE lub IgG skierowane przeciwko antygenom tego grzyba. Zwykle występuje u osób chorujących na mukowiscydozę lub chorych z rozpoznaną astmą oskrzelową. Terapia polega na stosowaniu leków przeciwgrzybiczych w celu zmniejszenia ekspozycji na alergen oraz leków przeciwzapalnych. Opisano jeden przypadek pacjentki z mukowiscydozą i AAOP, u której zastosowano omalizumab z dobrym efektem [34]. Była to chora z klasycznymi objawami AAOP, wysoką eozynofilią i bardzo wysokimi stężeniami cIgE (> 5000 j.m./ml), przez co przyjmowała duże dawki prednizonu i miała ciężkie powikłania w wyniku jego stosowania. Włączenie omalizumabu w niepełnej terapeutycznej dawce spowodowało ustąpienie objawów astmatycznych i ciężkiej obturacji, pozwoliło również na całkowite odstawienie systemowych glikokortykosteroidów.

Omalizumab w chorobach o innej etiologii

Mastocytoza

Mastocytoza to rzadko występująca jednostka chorobowa. Jest ona wynikiem rozplemu komórek

tucznych w skórze lub jednym bądź wielu narządach wewnętrznych. Objawy kliniczne wynikają z degranulacji tych komórek i działania uwolnionych przez nie mediatorów zapalnych. Terapia jest objawowa, stosuje się leki przeciwhistaminowe (anty-H1 i anty-H2), w cięższych przypadkach glikokortykosteroidy, a w razie spadku ciśnienia — epinefrynę. U osób z zaburzeniami hematologicznymi stosuje się chemioterapię. Ostatnio opisano przypadek 2 chorych z mastocytozą i spontanicznymi objawami anafilaksji, u których terapia omalizumabem była bardzo skuteczna [35]. Również w tym przypadku sędzi się, że efekt działania omalizumabu zależy od zmniejszenia ekspresji FcεRI na powierzchni komórek tucznych i bazofilów.

Zespół Churg-Straussa

Zespół Churg-Straussa jest układowym nekrotycznym zapaleniem naczyń, które charakteryzuje się eozynofilowymi naciekami tkanek. Częstym obrazem klinicznym tej choroby są objawy astmatyczne. Jej etiologia jest nieznana. Leczeniem z wyboru w tym zespole są systemowe glikokortykosteroidy w dużych dawkach. Opublikowano jeden opis przypadku pacjenta, u którego z powodu utrzymujących się objawów astmy, mimo remisji pozostałych symptomów choroby po glikokortykosteroidach, zastosowano omalizumab [36]. Włączenie do leczenia omalizumabu zmniejszyło u tego chorego objawy astmatyczne oraz eozynofilię. Ale opisano również 3 przypadki wystąpienia zespołu Churg-Straussa w trakcie prowadzenia terapii omalizumabem u chorych na ciężką, niekontrolowaną, steroidozależną astmę oskrzelową [37–39]. Objawy kliniczne pojawiły się po redukcji dawki glikokortykosteroidów systemowych, zaleconej w związku z poprawą kontroli astmy. Wystąpienie u tych chorych objawów zespołu Churg-Straussa należy wiązać raczej z redukcją dawki glikokortykosteroidów i nierozpoznanym wcześniej zespołem niż z działaniem samego omalizumabu.

Śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego

Etiologia śródmiąższowego zapalenia pęcherza nie jest jasna. Przyjmuje się zwykle podłoże autoimmunologiczne. Opisano przypadek pacjenta cierpiącego na tę chorobę, u którego współwystępowały astma oskrzelowa i alergiczny nieżyt nosa [40]. Z powodu alergii wziewnej został on zakwalifikowany do swoistej immunoterapii, ale ze względu na reakcje anafilaktyczne, które pojawiały się przy podawaniu nawet 1000-krotnie rozcieńczonych dawek, zdecydowano o równoczesnym prowadzeniu terapii omalizumabem. Już po pierw-

szej dawce zaobserwowano radykalną poprawę w zakresie objawów ze strony układu moczowego. Autorzy postulują udział komórek tucznych i IgE w patogenezie tego zespołu.

Omalizumab jako terapia wspomagająca w immunoterapii swoistej

Skuteczną i popularną obecnie metodą terapii alergii wziewnej jest immunoterapia swoista (SIT). Niestety, metoda ta jest obarczona ryzykiem anafilaksji, która może być groźna dla życia i zdrowia pacjenta. Pojawienie się w użyciu omalizumabu stworzyło koncepcję prowadzenia obu terapii w celu zwiększenia skuteczności i jednoczesnego zmniejszenia ryzyka działań niepożądanych związanych z immunoterapią.

W badaniach klinicznych porównujących skuteczność terapii omalizumabem skojarzonej z SIT w terapii alergicznego nieżytu nosa z uczuleniem poliwalentnym wykazano jej wyższość nad stosowaniem wyłącznie SIT pod względem parametrów klinicznych [41, 42] i markerów reakcji alergicznej [43–46].

Ryzyko działań niepożądanych związanych z immunoterapią jest wyższe w schematach typu *rush* i *ultra-rush*, dlatego te właśnie protokoły wykorzystano, badając wpływ omalizumabu na poprawę bezpieczeństwa immunoterapii. W badaniu z udziałem w sumie 159 osób, w którym u 39 osób stosowano omalizumab przez 9 tygodni przed rozpoczęciem immunoterapii swoistej według schematu *rush* alergenami pyłku ambrozji u pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa, wykazano 5-krotne zmniejszenie ryzyka anafilaksji [47]. U pacjentów otrzymujących premedykację z omalizumabu wystąpiły również mniejsze objawy alergii w sezonie pylenia. Może być to związane z całkowitym hamowaniem przyłączania kompleksów alergen–swoiste IgE do antygenu CD23 (FcεRII) na powierzchni limfocytów B i prezentacji alergenu swoistym limfocytom T u pacjentów otrzymujących oba rodzaje terapii w porównaniu z osobami leczonymi tylko SIT, u których efekt ten jest jedynie częściowy [48].

Największe jednak korzyści z premedykacji omalizumabem są związane z immunoterapią jadami owadów błonkoskrzydłych, gdyż właśnie odczulanie jadami jest obarczone najwyższym ryzykiem ciężkich reakcji systemowych. Do tej pory ukazały się opisy kazuistycznych przypadków pacjentów uczulanych na jad pszczoły z wywiadem ciężkich reakcji anafilaktycznych po użądleniu przez owada i powikłaniami w trakcie immunoterapii. U jednego pacjenta premedykacja z oma-

lizumabu okazała się skutecznym sposobem na przeprowadzenie fazy indukcji immunoterapii, podczas której wcześniej dochodziło u niego do ciężkich reakcji anafilaktycznych [49]. U drugiego pacjenta, chorującego dodatkowo na mastocytozę, terapia omalizumabem okazała się zaś skutecznym sposobem zapobiegania ciężkim reakcjom po szczepieniu, które pojawiły się już w trakcie dawki podtrzymującej i nawracały przy kolejnych szczepieniach [50]. Jedynie w przypadku pacjenta ze wstrząsem anafilaktycznym po użądleniu przez pszczołę i po 3-krotnej nieudanej próbie indukcji immunoterapii z powodu ciężkich objawów anafilaktycznych, omalizumab — mimo stosowania go przez 6 miesięcy — nie zabezpieczył chorego przed wystąpieniem anafilaksji, jak również nie zwiększył tolerowanej dawki jadu (we wszystkich przypadkach objawy pojawiały się po 10 µg jadu) [51]. Do oceny skuteczności premedykacji omalizumabem pacjentów odczulanych na jady owadów błonkoskrzydłych, jak również do identyfikacji osób, które mogą odnieść największą korzyść z tego typu premedykacji, potrzebne są dalsze badania.

Reakcje anafilaktyczne związane ze stosowaniem omalizumabu

Omalizumab, jak już wcześniej pisano, okazał się skuteczny w profilaktyce wstrząsów anafilaktycznych u osób z alergią pokarmową, alergią na jad owadów błonkoskrzydłych czy w mastocytozie. Są to jednak raporty dotyczące pojedynczych pacjentów lub pochodzące z małych badań. Teoretycznie nie było przesłanek, by się spodziewać reakcji anafilaktycznych związanych ze stosowaniem samych przeciwciał anti-IgE. Ich budowa jest wysoce homologiczna z budową ludzkich IgG1, a funkcja hamująca reakcję IgE-zależną przez blokowanie łączenia się tych immunoglobulin ze swoistymi receptorami na komórkach efektorowych powinna chronić przed takimi zdarzeniami. Tymczasem ukazały się raporty o reakcjach anafilaktycznych po podaniu omalizumabu [52, 53].

Mechanizm ich jest nieznany. Niektórzy autorzy postulują udział płytek krwi i szlaku kwasu arachidonowego [54], inni podkreślają rolę substancji pomocniczych (polisorbat) w występowaniu reakcji [55]. Autorzy niniejszej pracy obserwowali jeden przypadek działań niepożądanych po podaniu omalizumabu pod postacią zlewnego rumienia górnej połowy ciała, wymiotów i duszności z obturacją oskrzeli. Reakcja była samoograniczająca się, trwała do 30 minut, nie zależała od stosowanej dawki, wystąpiła już po pierwszej dawce

i powtarzała się po kolejnych w ciągu 2–4 godzin po podaniu leku, słabnąc za każdym kolejnym razem. Autorzy wykluczyli udział komórek tucznych, płytek krwi oraz klasyczną drogę dopełniacza.

Ze względów bezpieczeństwa zaleca się podawanie omalizumabu pod nadzorem pracowników służby zdrowia i obserwację pacjenta przez 2 godziny od podania pierwszej dawki i przez 30 minut po podaniu kolejnych dawek leku, a także przeszkolenie pacjenta na wypadek pojawienia się objawów w późniejszym okresie, już poza placówką służby zdrowia.

Przyszłość terapii omalizumabem

Obecnie omalizumab jest wykorzystywany do terapii ciężkiej niekontrolowanej astmy oskrzelowej również w Polsce. Terapia anti-IgE daje nadzieję na lepszą przyszłość dla chorych z ciężką niekontrolowaną astmą, na ich powrót do pełnej aktywności życiowej, w tym poprawę wydolności fizycznej, powrót do pracy zawodowej, a dla dzieci — na optymalny rozwój psychofizyczny. Jednak ze względu na cenę omalizumabu w naszym kraju otrzymuje go wciąż za mała grupa chorych.

Jednym z nowych na świecie kierunków badań klinicznych z omalizumabem są inne niż astma atopowa wskazania do jego zastosowania. Najwięcej jak dotąd badań przeprowadzono u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa. Interesującym pomysłem jest zastosowanie omalizumabu razem z immunoterapią swoistą w celu zwiększenia jej bezpieczeństwa i skuteczności. Zaobserwowano dobry efekt terapii omalizumabem w innych, trudno poddających się terapii jednostkach chorobowych o podłożu alergicznym, takich jak ciężkie AZS, przewlekła pokrzywka alergiczna czy alergie pokarmowe. Obserwowano również przypadki korzystnego wpływu omalizumabu na przebieg pokrzywki fizycznej, mastocytozy, w zespole Churg-Straussa czy w śródmiąższowym zapaleniu pęcherza moczowego. Aby jednak terapia omalizumabem stała się w tych przypadkach standardem, konieczne jest przeprowadzenie dużych badań klinicznych.

Piśmiennictwo

- Kupryś I., Kuna P. Regulation of immunoglobulin E synthesis. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 1997; 51: 651–682.
- Bozelka B.E., McCants M.L., Salvaggio J.E., Lehrer S.B. IgE isotype suppression in anti-epsilon-treated mice. *Immunology* 1982; 46: 527–532.
- Hamelmann E. The rationale for treating allergic asthma with anti-IgE. *Eur. Respir. Rev.* 2007; 16: 61–66.
- Bobrowska M., Stelmach I. Therapeutic possibilities and clinical effects of IgE level modulation in allergic diseases. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2004; 72: 70–74.
- Sarinho E., Cruz A.A. Anti-IgE monoclonal antibody for the treatment of the asthma and other manifestations related to allergic diseases. *J. Pediatr. (Rio. J.)* 2006; 82 (supl. 5): 127–132.
- Djukanović R., Wilson S.J., Kraft M. i wsp. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 583–593.
- MacGlashan D.W. Jr, Bochner B.S., Adelman D.C. i wsp. Down-regulation of FcεRI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J. Immunol.* 1997; 158: 1438–1445.
- Lin H., Boesel K.M., Griffith D.T. i wsp. Omalizumab rapidly decreases nasal allergic response and FcεRI on basophils. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113: 297–302.
- Chang T.W., Shiung Y.Y. Anti-IgE as a mast cell-stabilizing therapeutic agent. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117: 1203–1212.
- Saini S.S., MacGlashan D.W. Jr, Sterbinsky S.A. i wsp. Down-regulation of human basophil IgE and FcεRI alpha surface densities and mediator release by anti-IgE-infusions is reversible in vitro and in vivo. *J. Immunol.* 1999; 162: 5624–5630.
- Prussin C., Griffith D.T., Boesel K.M., Lin H., Foster B., Casale T.B. Omalizumab treatment downregulates dendritic cell FcεRI expression. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112: 1147–1154.
- Noga O., Hanf G., Kunkel G., Kleine-Tebbe J. Basophil histamine release decreases during omalizumab therapy in allergic asthmatics. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2007; 146: 66–70.
- Noga O., Hanf G., Brachmann I. i wsp. Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117: 1493–1499.
- www.novartis.pl. Charakterystyka produktu leczniczego Xolair.
- Bousquet J., Cabrera P., Berkman N. i wsp. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 2005; 60: 302–308.
- Walker S., Monteil M., Phelan K., Lasserson T.J., Walters E.H. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; CD003559.
- Chippis B., Buhl R., Beeh K.M., Fox H., Thomas K., Reisner C. Improvement in quality of life with omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006; 22: 2201–2208.
- Casale T.B., Condemi J., LaForce C. i wsp. Omalizumab Seasonal Allergic Rhinitis Trial Group. Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286: 2956–2967.
- Okubo K., Ogino S., Nagakura T., Ishikawa T. Omalizumab is effective and safe in the treatment of Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *Allergol. Int.* 2006; 55: 379–386.
- Chervinsky P., Casale T., Townley R. i wsp. Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91: 160–167.
- Vignola A.M., Humbert M., Bousquet J. i wsp. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* 2004; 59: 709–717.
- Krathen R.A., Hsu S. Failure of omalizumab for treatment of severe adult atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005; 53: 338–340.
- Lane J.E., Cheyney J.M., Lane T.N., Kent D.E., Cohen D.J. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with omalizumab. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006; 54: 68–72.
- Vigo P.G., Girgis K.R., Pfuetze B.L., Critchlow M.E., Fisher J., Husain I. Efficacy of anti-IgE therapy in patients with atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006; 55: 168–170.
- Forman S.B., Garrett A.B. Success of omalizumab as monotherapy in adult atopic dermatitis: case report and discussion of the high-affinity immunoglobulin E receptor, FcεRI. *Cutis* 2007; 80: 38–40.
- Belloni B., Ziai M., Lim A. i wsp. Low-dose anti-IgE therapy in patients with atopic eczema with high serum IgE levels. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120: 1223–1225.
- Spector S.L., Tan R.A. Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2007; 99: 190–193.
- Boyce J.A. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117: 1415–1418.
- Metz M., Bergmann P., Zuberbier T., Maurer M. Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008; 63: 247–249.
- Sands M.F., Blume J.W., Schwartz S.A. Successful treatment of 3 patients with recurrent idiopathic angioedema with omalizumab. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120: 979–981.
- Leung D.Y., Sampson H.A., Yunginger J.W. i wsp. Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 986–993.

32. Chang T.W., Wu P.C., Hsu C.L., Hung A.F. Anti-IgE antibodies for the treatment of IgE-mediated allergic diseases. *Adv. Immunol.* 2007; 93: 63–119.
33. Leynadier F., Doudou O., Gaouar H. i wsp. Effect of omalizumab in health care workers with occupational latex allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113: 360–361.
34. van der Ent C.K., Hoekstra H., Rijkers G.T. Successful treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis with recombinant anti-IgE antibody. *Thorax* 2007; 62: 276–277.
35. Carter M.C., Robyn J.A., Bressler P.B., Walker J.C., Shapiro G.G., Metcalfe D.D. Omalizumab for the treatment of unprovoked anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119: 1550–1551.
36. Giavina-Bianchi P., Giavina-Bianchi M., Agondi R., Kalil J. Administration of anti-IgE to a Churg-Strauss syndrome patient. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2007; 144: 155–158.
37. Winchester D.E., Jacob A., Murphy T. Omalizumab for asthma. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 1281–1282.
38. Ruppert A.M., Averous G., Stanciu D. i wsp. Development of Churg-Strauss syndrome with controlled asthma during omalizumab treatment. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121: 253–254.
39. Bargagli E., Madioni C., Olivieri C., Penza F., Rottoli P. Churg-Strauss vasculitis in a patient treated with omalizumab. *J. Asthma* 2008; 45: 115–116.
40. Lee J., Doggweiler-Wiygul R., Kim S., Hill B.D., Yoo T.J. Is interstitial cystitis an allergic disorder? A case of interstitial cystitis treated successfully with anti-IgE. *Int. J. Urol.* 2006; 13: 631–634.
41. Kuehr J., Brauburger J., Zielen S. i wsp. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109: 274–280.
42. Rolinck-Werninghaus C., Hamelmann E., Keil T. i wsp. The co-seasonal application of anti-IgE after preseasonal specific immunotherapy decreases ocular and nasal symptom scores and rescue medication use in grass pollen allergic children. *Allergy* 2004; 59: 973–979.
43. Kopp M.V., Brauburger J., Riedinger F. i wsp. The effect of anti-IgE treatment on in vitro leukotriene release in children with seasonal allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110: 728–735.
44. Kopp M.V., Mayatepek E., Engels E. i wsp. Urinary leukotriene E4 levels in children with allergic rhinitis treated with specific immunotherapy and anti-IgE (Omalizumab). *Pediatr. Allergy Immunol.* 2003; 14: 401–404.
45. Bez C., Schubert R., Kopp M. i wsp. Effect of anti-immunoglobulin E on nasal inflammation in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Clin. Exp. Allergy* 2004; 34: 1079–1085.
46. Kopp M.V., Stenglein S., Kamin W. i wsp. Omalizumab (Xolair) in children with seasonal allergic rhinitis: leukotriene release as a potential in vitro parameter to monitor therapeutic effects. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2007; 18: 523–527.
47. Casale T.B., Busse W.W., Kline J.N. i wsp. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117: 134–140.
48. Klunker S., Saggar L.R., Seyfert-Margolis V. i wsp. Combination treatment with omalizumab and rush immunotherapy for ragweed-induced allergic rhinitis: Inhibition of IgE-facilitated allergen binding. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120: 688–695.
49. Schulze J., Rose M., Zielen S. Beekeepers anaphylaxis: successful immunotherapy covered by omalizumab. *Allergy* 2007; 62: 963–964.
50. Kontou-Fili K. High omalizumab dose controls recurrent reactions to venom immunotherapy in indolent systemic mastocytosis. *Allergy* 2008; 63: 376–378.
51. Soriano Gomis V., Gonzalez Delgado P., Niveiro Hernandez E. Failure of omalizumab treatment after recurrent systemic reactions to bee-venom immunotherapy. *J. Investig. Allergol Clin. Immunol.* 2008; 18: 225–226.
52. Limb S.L., Starke P.R., Lee C.E., Chowdhury B.A. Delayed onset and protracted progression of anaphylaxis after omalizumab administration in patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120: 1378–1381.
53. Cox L., Platts-Mills T.A., Finegold I. i wsp. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force Report on omalizumab-associated anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120: 1373–1377.
54. Dreyfus D.H., Randolph C.C. Characterization of an anaphylactoid reaction to omalizumab. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006; 96: 624–627.
55. Price K.S., Hamilton R.G. Anaphylactoid reactions in two patients after omalizumab administration after successful long-term therapy. *Allergy Asthma Proc.* 2007; 28: 313–319.