

Zastosowanie omalizumabu w leczeniu poza astmą i pokrzywką

The use of omalizumab beyond asthma and urticaria

KAROL KEMPIŃSKI, MAREK NIEDOSZYTKO

Klinika Alergologii i Pneumonologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Omalizumab jest pierwszym immunomodulatorem zarejestrowanym do leczenia ciężkiej astmy alergicznej i przewlekłej pokrzywki. Efekt działania polega na inaktywacji przeciwciał IgE i mechanizmach do niej wtórnych. W związku z częstością występowania reakcji związanych z patomechanizmem opartym na limfocytach Th2 i IgE, jego zastosowanie może wykraczać daleko poza alergię.

W tym artykule podsumowujemy doświadczenia w użyciu omalizumabu w takich chorobach jak alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna, alergiczny nieżyt nosa, anafilaksja, alergiczna pokarmowa, atopowe zapalenie skóry, polipy nosa, eozynofilowe zapalenie przełyku, zapalenia spojówek i rogówki oraz innych.

Słowa kluczowe: omalizumab, anti-IgE, Xolair, ANN, AZS, ABPA, anafilaksja

Summary

Omalizumab is the first immunomodulator registered for the treatment of severe allergic asthma and chronic urticaria. The effect of omalizumab is achieved by IgE blockage and other secondary mechanisms resulting from this blockage. Due to the frequency of IgE- and Th2-dependent pathophysiologic reactions, its use might extend far beyond treatment of allergy.

In this article we summarize the experience of the use of omalizumab in a number of diseases such as bronchopulmonary aspergillosis, allergic rhinitis, anaphylaxis, food allergy, atopic dermatitis, nasal polyps, eosinophilic esophagitis, keratoconjunctivitis and others.

Keywords: omalizumab, anti-IgE, Xolair, allergic rhinitis, atopic dermatitis, ABPA, anaphylaxis

© *Alergia Astma Immunologia* 2015, 20 (4): 223-230

www.alergia-astma-immunologia.eu

Przyjęto do druku: 03.11.2015

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Lek. med. Karol Kempieński

Klinika Alergologii i Pneumonologii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk
tel. 58 349 16 25
e-mail: kemp@gumed.edu.pl

Wykaz skrótów:

ABPA – *allergic broncho-pulmonary aspergillosis* – alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna

AC – *allergic conjunctivitis* – alergiczne zapalenie spojówek

AERD – *aspirin-exacerbated respiratory disease* – choroba dróg oddechowych zaostrzona przez aspirynę

AKC – *allergic keratoconjunctivitis* – atopowe zapalenie spojówek i rogówki

ANCA – *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* – przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów

ANN – alergiczny nieżyt nosa

AZS – atopowe zapalenie skóry

BP – *bullous pemphigoid* – pemfigoid pęcherzowy

CHES – *chronic hyperplastic eosinophilic sinusitis* – przewlekłe hiperplastyczne eozynofilowe zapalenie zatok przynosowych

DBPCFC – *double blind placebo controlled food challenge* – podwójnie ślepa próba kontrolowana placebo z pokarmem

DNRMS – *daily nasal rescue medication score* – nosowy indeks zużycia leków ratunkowych

DNSSS – *daily nasal symptoms severity score* – nosowy indeks nasilenia objawów dziennych

DOCK8 – *dedicator of cytokinesis 8* – aktywator cytokiny 8

EAACI – *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* – Europejska Akademia Alergii i Immunologii Klinicznej

EGPA – *eosinophilic granulomatosis with polyangitis* – alergiczne ziarniniakowe zapalenie naczyń

EOM – *eosinophilic otitis media* – eozynofilowe zapalenie ucha środkowego

GMCSF – *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów

HIES – *hiper-IgE syndromes* – zespoły hiper-IgE

MMAS – *monoclonal mast-cell activation syndrome* – zespół klonalnej aktywacji mastocytów

OIT – *oral immunotherapy* – immunoterapia doustna

SCIT – *subcutaneous immunotherapy* – immunoterapia podskórna

SIT – *specific immunotherapy* – specyficzna immunoterapia

SLIT – *sublingual immunotherapy* – immunoterapia alergiczna

Wstęp

W miarę postępu wiedzy, patofizjologia chorób określanych jako alergiczne okazuje się być procesem wieloczynnikowym, obejmującym wiele obszarów odpowiedzi immunologicznej na potencjalny czynnik wywołujący. W patogenezie wielu chorób poza typowym czynnikiem immunologicznym podkreśla się rolę nadwrażliwości niealergiczej. Wiedza ta generuje również idee nowych podziałów od fenotypów klinicznych do tzw. endotypów patofizjologicznych pozwalających m.in. na usprawnienie odpowiedniego doboru terapii, przewidywanie odpowiedzi na leczenie oraz tworzenie biomarkerów laboratoryjnych w oparciu o kompleksowy mechanizm immunologiczny [1]. W tym rozumieniu przeciwciała IgE są kluczowe dla rozpoznania nadwrażliwości alergicznej IgE-zależnej, a podwyższony poziom specyficznych immunoglobulin IgE w surowicy wciąż pozostaje wykładnikiem wielu schorzeń o potencjalnym podłożu alergicznym.

IgE są produkowane przez limfocyty B pod wpływem interleukiny 4 i 13, które powodują tzw. przełączenie klas w kierunku IgE. Po przyłączeniu się IgE do receptora o wysokim powinowactwie (FceR1) na powierzchni mastocyta bądź bazofila, następuje wiązanie poprzeczne pomiędzy receptorami prowadzące do aktywacji tych komórek i uwolnienia wytworzonych mediatorów oraz produkcji cysteinylu-leukotrienów i cytokin prozapalnych. Aktywowane mastocyty wytwarzają m.in. interleukiny 3,4,5,13 oraz GM-CSF, które między innymi aktywują bądź rekrutują eozynofile [2].

Efekty immunologiczne działania omalizumabu leżące u podłoża opisanych poniżej efektów klinicznych nie są do końca poznane, wydają się bardziej złożone i wykraczające poza mechanizmy opisane powyżej, obejmujące elementy odpowiedzi typu Th1 czy Th17 [3].

Omalizumab jest humanizowanym przeciwciałem klasy IgG1 o masie cząsteczkowej 149 kDa złożonym z frakcji ludzkiej (95%) i mysiej (5%). Fragment immunoglobuliny mysiej jest fragmentem aktywnym, które wiąże się z domeną Ce3 wolnego łańcucha ciężkiego immunoglobuliny tuż przy fragmencie zdolnym do przyłączenia receptora o wysokim i niskim powinowactwie (FceR1, FceR2). Cząsteczka omalizumabu inaktywuje IgE wolne, zawieszane w surowicy lub płynach ustrojowych, lecz nie może połączyć się z immunoglobuliną związaną z błoną komórkową. Lek łączy IgE w formy tri- i hexamerów zmniejszając ilość niezwiązanych molekuł IgE i ostatecznie także zmniejszając liczbę receptorów FceR1 na powierzchni komórek efektorowych. W związku z tym omalizumab ogranicza zarówno wczesne jak i późne efekty działania IgE i jej receptora FceR1 na komórki zapalne zmniejszając ich reaktywność oraz liczbę w podścielisku [4,5].

Wczesne badania nad omalizumabem pokazały, że leczenie anti-IgE przekłada się na rezultaty kliniczne w każdym stadium zaawansowania astmy. Następuje redukcja objawów związanych ze skurczem oskrzeli, a także zmniejszenie liczby zaostrzeń oraz zużycie sterydów. Na podstawie badań III fazy określono używaną do dziś dawkę omalizumabu stosowaną podskórnie w zależności od wagi ciała i poziomu

STAT3 – *signal transducer and activator of transcription 3* – przekaźnik sygnału i aktywator transkrypcji 3

TYK2 – *tyrosine kinase 2* – kinaza tyrozynowa 2

VIT – *venom immunotherapy* – immunoterapia z jadem

VKC – *veral keratoconjunctivitis* – wiosenne zapalenie spojówek i rogówki

całkowitej puli IgE (0.016 mg/kg/IgE IU/ml) [6]. Lek został zarejestrowany w 2003 roku przez amerykańską *Food and Drug Administration* a w 2005 przez Europejską Agencję Leków jako terapia wspomagająca do leczenia ciężkiej, przewlekłej, IgE-zależnej astmy zarówno u dorosłych jak i dzieci powyżej 6 roku życia. Do leczenia kwalifikowani są chorzy ze stężeniem IgE pomiędzy 30 a 700 IU/ml oraz masą ciała nie większą niż 150kg [7].

Wg charakterystyki leku, nie wykazuje on działania i nie powinien być stosowany u chorych ze stężeniem IgE <30 IU/ml [7]. Nie mniej jednak, pod pewnymi warunkami, chorzy ze stężeniami IgE większymi bądź mniejszymi niż sugerowany w charakterystyce leku przedział, także mogą uzyskać korzyści z leczenia [8,9].

W 2014 roku w metaanalizie *The Cochrane Collaboration* obejmującej 6382 chorych na astmę, leczonych omalizumabem w 25 badaniach klinicznych, potwierdzono skuteczność omalizumabu w zakresie zmniejszenia liczby i ciężkości zaostrzeń, zmniejszenia zużycia glikokortykosteroidów w farmakoterapii, poprawy, jakości życia oraz zmniejszenia wszystkich działań niepożądanych terapii astmy przy zwiększeniu niepożądanych odczynów skórnych w miejscach wstrzyknięcia leku [10]. Coraz więcej doniesień pozytywnie opisuje skuteczność i bezpieczeństwo omalizumabu również u chorych, którzy nie spełniali wskazań rejestracyjnych, a leczeni byli z powodu astmy niealergiczej czy zawodowej [11].

Od 2006 roku kolejne doniesienia o pojedynczych przypadkach skutecznego leczenia pokrzywki przewlekłej omalizumabem doprowadziły do przeprowadzenia badań randomizowanych i rejestracji leku do leczenia przewlekłej pokrzywki spontanicznej w dawce 300mg podawanej podskórnie co 4 tygodnie [5,7]. Pomimo coraz większej ilości danych z kolejnych badań potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo [12] pozostają jednak wątpliwości co do stosunku korzyści do ryzyka działań niepożądanych, dawki leku czy częstości jego podawania [13,14].

Z pośród 139 badań klinicznych prowadzonych obecnie na świecie, 104 dotyczą leczenia pokrzywki i astmy omalizumabem. Pozostałe badania dotyczą stosowania leku w alergicznej aspergiliozie oskrzelowo-płucnej, anafilaksji idiopatycznej, toczeniu układowym, pemfigoidzie pęcherzowym, zespole hiper-IgE, atopowym zapaleniu skóry, alergii pokarmowej, przewlekłym zapaleniu górnych dróg oddechowych i polipach nosa, alergicznym nieżycie nosa, eozynofilowym zapaleniu oskrzeli, alergicznym zapaleniu spojówek, nadwrażliwości na leki onkologiczne, eozynofilowym zapaleniu błony śluzowej układu pokarmowego czy mastocytozie [15].

Celem poniższego podsumowania jest prezentacja wyników publikowanych badań nad użyciem omalizumabu w leczeniu chorób innych niż astma i pokrzywka. Za pomocą bazy publikacji PubMed dokonano możliwie pełnego przeglądu, wyboru i syntezy dostępnego piśmiennictwa na ten temat.

Wspomaganie immunoterapii i zapobieganie anafilaksji

Immunoterapia alergenowa (SIT) jest obarczona ryzykiem uogólnionych reakcji po podaniu leku, najczęściej jest to związane między innymi z brakiem kontroli astmy, szeroko pojętą niewłaściwą kwalifikacją chorych do immunoterapii, nieprzestrzeganiem warunków prawidłowego dawkowania i podawania leku [16,17].

Pozytywny wpływ omalizumabu na skuteczność i występowanie działań niepożądanych, niejednokrotnie wręcz warunkujący tolerancję immunoterapii, zarówno podskórnej (SCIT) jak i podjęzykowej (SLIT) i doustnej (OIT), jest przedmiotem coraz większej liczby opisów przypadków klinicznych [18-22].

W wielośrodkowym badaniu amerykańskim, randomizowanym, kontrolowanym placebo, badano grupę 248 chorych na astmę objawową, przewlekłą, słabo podlegającą kontroli przy leczeniu glikokortykosteroidami z współistniejącym alergicznym nieżytem nosa (ANN) spowodowanym alergią na kota, psa lub kurz domowy. Wykazano, że dodanie omalizumabu do terapii astmy umożliwia prowadzenie skutecznej i stosunkowo bezpieczniejszej SCIT z przynajmniej jednym z powyższych całorocznych alergenów powietrzno-pochodnych [23].

Podobne badanie przeprowadzono w populacji europejskiej chorych z ANN, uczulonych na pyłek trawy i sezonowo pojawiającymi się objawami astmy. 140 zrandomizowanych chorych uzyskało poprawę skuteczności SCIT z pyłkami traw, nie mniej jednak był to efekt przemijający [24,25].

Badanie prowadzone w populacji polskiej potwierdza miejsce omalizumabu jako czynnika umożliwiającego prowadzenie skutecznej i bezpiecznej immunoterapii alergenowej u dzieci ze słabo kontrolowaną astmą ciężką, która dotychczas była przeciwwskazaniem do terapii. U 17 dzieci prowadzono bezpieczną immunoterapię podczas leczenia astmy omalizumabem. Pięcioro z tej grupy wcześniej nie tolerowało SIT [26].

Schorzeniem wpływającym na bezpieczeństwo i skuteczność immunoterapii jest także mastocytoza. Jest ona niezależnym czynnikiem zwiększającym ryzyko reakcji anafilaktycznej w wyniku alergii na jad owadów, także w przebiegu immunoterapii z jadem (VIT), jak i wynikającej z niespecyficznej aktywacji komórek tucznych przez czynniki fizyczne [27,28].

Omalizumab jawi się jako skuteczny lek poprawiający bezpieczeństwo VIT u chorych na mastocytozę czy monoklonalny zespół aktywacji mastocytów (MMAS) [29,30]. Ogranicza również występowanie innych objawów mastocytozy takich jak niespokojona anafilaksja [31], objawy skórne i ze strony układu pokarmowego [32].

Terapia anty-IgE zapobiega idiopatycznym, alergicznym reakcjom uogólnionym, zarówno w przebiegu chorób z nadmierną aktywacją, bądź rozplemem komórek tucznych [33], lecz także kiedy nawracająca anafilaksja jest wywoływana niezidentyfikowanym lub trudnymi do uniknięcia czynnikami [34] np. wysiłkiem fizycznym [35].

Choroby dolnych dróg oddechowych

Poza astmą, mechanizm patofizjologiczny oparty na IgE, a zwłaszcza na zapaleniu eozynofilowym, występuje również w wielu innych schorzeniach obejmujących dolne drogi oddechowe.

Alergiczna aspergiloza oskrzelowo płucna (ABPA) jest chorobą w przebiegu kolonizacji *Aspergillus fumigatus* u cho-

rych z astmą (12,9% chorych) [36] lub mukowiscydozą (9% chorych) [37]. Choroba charakteryzuje się podwyższonym stężeniem całkowitej IgE oraz specyficznych IgE przeciwko *A. fumigatus* z naciekami w płucach oraz możliwymi rozstrzeniami oskrzeli centralnych, a także eozynofilią obwodową i obecnością precypityn (IgG) przeciwko antygenom *A. fumigatus* [36,37].

W dostępnej literaturze opisywane są liczne próby leczenia ABPA w mukowiscydozie. W 2013 badacze *Cochrane Database* opublikowali próbę metaanalizy tych doniesień. Jedyne badanie, które spełniło kryteria jakości *Cochrane* była próba obejmująca 14 chorych z mukowiscydozą, których w 2008 roku planowano leczyć 600 mg omalizumabu podawanym podskórnie przez 6 miesięcy. Wstępne wyniki wykazały znaczące pogorszenie przebiegu mukowiscydozy pod postacią zwiększenia liczby zakażeń dróg oddechowych, a także poważnych działań niepożądanych leku. Badanie zakończono w 2011 roku przed planowanym terminem [38]. Nadal pojawiają się doniesienia o pojedynczych pozytywnych doświadczeniach w leczeniu tej grupy chorych omalizumabem będąc dowodem na zapotrzebowanie na alternatywę do leczenia mukowiscydozy steroidami i lekami przeciwgrzybiczymi i na potrzebę dalszych badań [39,40].

U chorych na astmę i ABPA leczenie omalizumabem wydaje się być uzasadnione i bezpieczne, pozwala na poprawę kontroli choroby, zmniejsza zużycie steroidów i wykładniki stanu zapalnego [41,42]. Jednak jakość dowodów również i w tym przypadku wydaje się być niedostateczna.

Zespół Churga-Strauss, albo eozynofilowa ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (EGPA) charakteryzuje się obecnością czterech z sześciu poniższych kryteriów rozpoznania: astma, eozynofilia obwodowa (1500/ μ l w rozmazie krwi obwodowej), zapalenie zatok przynosowych, mononeuropatia (w tym wieloogniskowa) lub polineuropatia, zwiewne nacieki w płucach oraz potwierdzone histologicznie martwicze zapalenie małych i średnich naczyń z towarzyszącą eozynofilią w tkankach otaczających naczynie [43].

Związek omalizumabu z EGPA jest niepewny. W 1995 roku opisano serię przypadków opisujących wystąpienie EGPA po zastosowaniu omalizumabu w leczeniu astmy. Autorzy sugerują ujawnienie się zapalenia naczyń po zmniejszeniu dawek glikokortykosteroidów, które wcześniej ograniczały zapalenie, wobec czego chorzy leczeni z powodu astmy omalizumabem powinni być w trakcie kwalifikacji oceniani co do występowania kryteriów EGPA [44].

Kolejne opisywane przypadki wydają się potwierdzać tę teorię, jednak nie zawsze bilans leczenia anty-IgE u chorych z EGPA musi być negatywny [45,46]. W związku z tym postulowana jest przed kwalifikacją do leczenia omalizumabem ocena ryzyka wystąpienia zapalenia naczyń np. obecności przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów (ANCA) oraz w miarę możliwości rzetelne weryfikowanie kryteriów rozpoznania EGPA w trakcie leczenia, a w razie rozpoznania EGPA częsta ocena progresji i ostrożne zmniejszanie dawek steroidów [47].

Eozynofilowe zapalenie płuc (zespół Loefflera) jest chorobą o nieznanym etiologii charakteryzującą się nadmierną kumulacją eozynofili w tkance płucnej oraz eozynofilią obwodową i patognomicznymi zmianami w badaniach radiologicznych. Chorzy cierpią z powodu gorączki, potów nocnych, kaszlu i utraty masy ciała. Postać ostra charakteryzuje się gwałtownym przebiegiem prowadzącym do niewydolności oddechowej [48]. W 2012 roku opisano pierwszy przypadek efektywnego leczenia przewlekłego eozynofilowego zapalenia płuc przy pomocy omalizumabu uzyskując całkowitą

remisję trwającą 15 miesięcy [49]. W 2013 roku opisano podobny przypadek gdzie leczenie anty-IgE pozwoliło uzyskać ponad dwuletnią remisję choroby [50].

Choroby nosa i uszu

Alergiczny nieżyt nosa występuje u 30% dorosłych Polaków [51]. Aktualnie leczenie oparte jest głównie na unikaniu alergenów wywołujących, leczeniu przeciwhistaminowym, steroidach donosowych, leczeniu antyleukotrienowym oraz immunoterapii [52].

Od 1997 roku publikowane są badania efektywności terapii anty-IgE w ANN. Metaanaliza wszystkich dotychczas opublikowanych prób przeprowadzona przez Tsaoubouri i wsp. objęła 11 badań obejmujących grupę 2870 chorych na ANN. Zmniejszenie indeksu nasilenia objawów dziennych (DNSSS; $p=0,0001$) oraz indeksy dziennego zużycia leków ratunkowych (DNRMS; $p=0,01$) przy braku statystycznie istotnego wpływu na liczbę działań niepożądanych terapii. Część obserwacji wykazała również istotną poprawę jakości życia chorych [53].

W związku z tymi dowodami omalizumab wydaje się być alternatywnym leczeniem u chorych z umiarkowanym do ciężkiego ANN i udokumentowaną alergią, którzy niedostatecznie odpowiadają na leczenie konwencjonalne [54]. Korzyści mogą być znaczące również u chorych ze współistniejącymi ANN i astmą. Europejska Akademia Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI) dopuszcza stosowanie omalizumabu u dzieci z ANN i ciężką astmą w przypadku nieefektywności innego leczenia [55]. Dotychczasowy brak rejestracji omalizumabu w terapii ANN wynika najprawdopodobniej z nie dość pozytywnego stosunku korzyści i kosztów terapii.

Wykazano, że 50% chorych z ANN ma kliniczne bądź radiologiczne wykładniki przewlekłego zapalenia, a 25-58% chorych z przewlekłym zapaleniem górnych dróg oddechowych jest uczulonych na aeroalergeny. Przewlekłe zapalenie zatok można podzielić na wiele wariantów: związane z przewlekłą infekcją, nieeozynofilowe przewlekłe zapalenie, przewlekłe hiperplastyczne eozynofilowe zapalenie (CHES), alergiczne grzybicze zapalenie zatok przynosowych, choroba dróg oddechowych zaostrożona aspiryną i wiele innych. Każde z nich wymaga zindywidualizowanej terapii. CHES z obecnością, i o wiele rzadziej bez polipów nosa jest typowym przykładem zapalenia eozynofilowego. Często jest chorobą towarzyszącą astmie pogarszając jej przebieg [56].

W ostatnich latach publikowano wyniki leczenia przewlekłego nieżyty górnych dróg oddechowych omalizumabem, zarówno z polipami, jak i bez polipów nosa, także u chorych bez alergii w wywiadzie [11].

W 2012 roku Gevaert i wsp. zaprezentowali wyniki podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo dotyczącej leczenia omalizumabem u 24 chorych na astmę i polipy nosa o etiologii alergicznej i niealergicznej. Po 16 tygodniach leczenia, podczas których chorzy otrzymali 4 do 8 dawek omalizumabu dobranych na podstawie masy ciała i stężenia IgE w surowicy, wykazano redukcję w zakresie całkowitego indeksu endoskopowego polipów nosa (*total nasal endoscopic polyp score*) ($p=0,001$) potwierdzając wyniki za pomocą badania TK zatok przynosowych. Poprawa dotyczyła również jakości życia, objawów astmy, zmysłu zapachu, blokady nosa. Wyniki były podobne niezależnie od alergicznego podłoża zapalenia [57].

Mniej optymistyczne wyniki przedstawia randomizowane badanie obejmujące 14 chorych z przewlekłym zapaleniem nosa i zatok przynosowych, które wykazało jedynie niewielką

poprawę powietrzności zatok przynosowych i istotny wpływ na jakość życia chorych, bez wpływu na inne objawy czy życie leków w porównaniu z grupą kontrolną [58].

Z publikowanych dotąd badań trudno określić przydatność omalizumabu w leczeniu przewlekłego zapalenia górnych dróg oddechowych, jednak wydaje się uzasadnione dalsze badanie wpływu tej terapii u chorych z eozynofilowym wariantem zapalenia [56,59].

Eozynofilowe zapalenie ucha środkowego (EOM) jest uporczywym zapaleniem z obecnością bardzo lepkiego, żółtego wysięku o dużej zawartości eozynofilów. Niemal w 90% współtowarzyszy astmie. Często powikłane jest zapaleniem górnych dróg oddechowych. Najczęściej występuje u kobiet w piątej dekadzie życia. Może prowadzić do nagłej głuchoty [60]. Wyniki leczenia EOM omalizumabem sugerują skuteczność leku zarówno pod względem redukcji objawów klinicznych (wysięk) jak i biochemicznych (spadek poziomu eozynofilowego białka kationowego w surowicy) [11].

Choroby oka

Alergiczne zapalenie spojówek (AC) towarzyszy 30-71% chorych z ANN. U chorych powyżej 50 r.ż. częściej występują izolowane objawy ze strony oczu w porównaniu z młodszymi, u których częściej występują izolowane objawy ze strony nosa oraz wspólnie nosa i oczu [61]. Poprawa przebiegu AC po leczeniu omalizumabem jest współistniejącym pierwszorzędownym lub drugorzędowym punktem końcowym prób leczenia ANN. Wyniki tych prób wykazują również statystycznie istotną poprawę pod względem objawów jak i zapotrzebowania na leki [62,63].

Poza typowymi objawami zapalenia spojówek, atopowe zapalenie spojówek i rogówki (AKC) oraz wiosenne zapalenie spojówek i rogówki (VKC) przebiegają ze zniszczeniem spojówek i rogówki prowadząc do ślepoty. Leczenie tych schorzeń jest trudne a patofizjologia nie do końca poznana [61]. Od 2005 roku opisano 10 przypadków leczenia tych schorzeń omalizumabem. U większości z nich uzyskano znaczącą poprawę kliniczną [64-66].

Choroby skóry

W krajach uprzemysłowionych atopowe zapalenie skóry (AZS) dotyka 20-30% dzieci i 5-10% dorosłych. Pomimo to wiedza o patofizjologii AZS pozostaje niekompletna, lecz IgE wydaje się pełnić w niej jedną z kluczowych ról. Ciągłe brakuje satysfakcjonującego sposobu leczenia ciężkich postaci choroby [67].

Stężenie IgE u chorych z AZS jest zwykle wyższe niż u astmatyków, u których nie przekracza 1000 kU/L. Przysparza to kłopotów przy kwalifikacji do leczenia omalizumabem w związku z maksymalną dawką 450mg rekomendowaną dla astmy. Zwykle nie udaje się obniżyć stężenia IgE poniżej 10 ng/ml, przy czym obserwowano u chorych z AZS obniżenie innego rodzaju cytokin prozapalnych biorących udział w endotypie odpowiedzi Th2.

Prawdopodobnie te warunki powodują zróżnicowaną odpowiedź na omalizumab u chorych z AZS. Odpowiedź na leczenie u chorych z potwierdzoną mutacją filagryny jest niewielka lub jej brak [68].

Lane i wsp. wykazali poprawę kliniczną umożliwiającą zakończenie terapii steroidami, u trzech chorych z opornym na leczenie AZS po 6 miesiącach stosowania anty IgE [69], co potwierdzono w kilku innych badaniach [68]. Opublikowano również wyniki leczenia 11 chorych którym podawano 150mg omalizumabu dwa razy w miesiącu. Trzech

chorych nie odczuło poprawy, a u dwóch zanotowano nasilenie zmian skórnych [70]. Brak efektu klinicznego wykazało również pierwsze podwójnie ślepe, randomizowane badanie, kontrolowane placebo obejmujące 20 chorych z AZS, leczonych przez 16 tygodni omalizumabem i obserwowanych przez kolejne 4 tygodnie [71].

Obiecujące są wyniki łączenia kilku leków biologicznych w leczeniu AZS. Pozytywne efekty kliniczne obserwowano łącząc terapię omalizumabem z rituximabem (anty CD20) [72], dożylnym podaniem immunoglobulin [73] czy poddając chorych wcześniejszej immunoabsorpcji IgE [74].

Pemfigoid pęcherzowy (BP) to przewlekła nabyta choroba skóry, gdzie przyczyną powstawania zmian pęcherzowych jest występowanie w surowicy chorych osób autoprzeciwciał (IgG antyBP230; antyBP180) skierowanych przeciw białkom zawartym w hemidesmosomach i keratynocytach błony podstawnej skóry. U 70% chorych występuje również podwyższony poziom IgE w surowicy, a u 25% można wykazać obecność IgE w wycinkach błony podstawnej skóry. Standardowym leczeniem jest immunosupresja [75].

Od 2009 roku opisywane są kolejne próby wprowadzenia omalizumabu do leczenia BP [11]. W 2014 roku u 6 chorych leczonych omalizumabem uzyskano możliwość zmniejszenia dawek leków immunosupresyjnych, zmniejszenie ilości pęcherzy i nasilenia świądu a przed wszystkim spadek eozynofilii, autorzy sugerują że gwałtowna poprawa niekorespondująca ze spadkiem przeciwciał antyBP klasy IgG, może wynikać z dużej roli specyficznych autoprzeciwciał w klasie IgE co wraz z wynikami ich obserwacji uzasadnia dalsze stosowanie anty IgE w leczeniu BP [76].

Zespoły hiper-IgE (HIES) są grupą pierwotnych niedoborów odporności związanych z wysokim stężeniem IgE w surowicy krwi, nawracającymi infekcjami skóry, egzemą i zakażeniami dróg oddechowych. Mutacje genu STAT3 skutkują klasycznym obrazem choroby Hioba natomiast mutacje i delecje genów DOCK8 i TYK2 dają nieco odmienny obraz choroby opisany po raz pierwszy w 2004 roku, związany z m.in. z występowaniem alergii pokarmowej niemal u wszystkich chorych [77]. Opisano dwa przypadki poprawy przebiegu choroby po zastosowaniu omalizumabu [66].

Alergia pokarmowa i eozynofilowe choroby układu pokarmowego

W większości przypadków efekt leczenia alergii pokarmowej za pomocą omalizumabu oceniany jest u chorych, u których wskazaniem do leczenia anty-IgE były inne schorzenia. Rafi i wsp. w 2010 roku opisał wyniki leczenia anty-IgE u 22 astmatyków w wieku od 4 do 66 lat, z alergią na różne owoce i warzywa, mleko, mięsa, owoce morza, ryby oraz jaja. Chorzy wybrani byli z 82 chorych na astmę leczonych omalizumabem. U wszystkich leczonych wykazano poprawę tolerancji po ponownym narażeniu na pokarmy wywołujące objawy [78].

W leczeniu alergii pokarmowej dotyczącej ok. 10% dzieci w krajach uprzemysłowionych coraz większą rolę odgrywa desensytyzacja i immunoterapia doustna (OIT) w związku z możliwością podawania dużych dawek alergenu potrzebnych do wywołania tolerancji pokarmów. W dużej liczbie przypadków bezpieczeństwo chorych ogranicza zastosowanie tej metody. W latach 2011-2013 u dzieci z alergią na mleko (11 chorych) i orzeszki ziemne (13 chorych) omalizumab

stosowany był stosownie do wagi i stężenia IgE przez 9-12 tygodni przed fazą wstępną OIT, co pozwoliło na bezpieczniejsze przeprowadzenie u większości dzieci. Skuteczność desensytyzacji potwierdzono DBPCFC. Obecnie prowadzone jest wieloośrodkowe badanie randomizowane (*Peanut Reactivity Reduced by Oral Tolerance in an anti-IgE Clinical Trial; PRROTECT*) mające na celu potwierdzenie użyteczności terapii anty IgE w leczeniu alergii pokarmowej [79].

Alergia na pokarmy występuje u 25-75% chorych leczonych z powodu eozynofilowego zapalenia przełyku, nie mniej jednak patomechanizm zapalenia eozynofilowego w tym przypadku pozostaje niejasny i wydaje się wykraczać poza klasyczne mechanizmy nadwrażliwości. Leczenie anty IgE w tego typu schorzeniach jest kontrowersyjne. W pojedynczych przypadkach wykazywano poprawę samopoczucia chorych. Badania prospektywne, randomizowane nie wykazują zmian w porównaniu z placebo [11,68].

Inne zastosowania omalizumabu

AERD (*aspirin exacerbated respiratory disease*) jest przewlekłą chorobą przebiegającą z postępującym i nawrotnym zapaleniem zatok przynosowych, polipami nosa, astmą i nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy. W 2010 roku Bobolea i wsp. w trakcie leczenia omalizumabem 18-letniej chorej na AERD, zauważyli poza poprawą ze strony układu oddechowego także negatywnizację objawów nadwrażliwości na niesterydowe środki przeciwzapalne [80]. W kolejnych latach opisywano kolejne udane próby leczenia anty IgE uzyskując całkowitą [81] bądź częściową remisję objawów AERD [82]. W 2015 roku udokumentowano przypadek leczenia AERD z przewlekłą pokrzywką gdzie zastosowanie omalizumabu umożliwiło przeprowadzenie bezpiecznej i skutecznej desensytyzacji kwasem acetylosalicylowym [83]. Ciągłe brakuje badań prospektywnych, randomizowanych ukierunkowanych na efektywność omalizumabu w AERD.

Omalizumab jako lek potencjalnie wpływający na choroby przebiegające z udziałem IgE i eozynofilii stosowany był w leczeniu kilku chorób o podobnym mechanizmie, co opisywano w pojedynczych pracach kazuistycznych.

Opisywano stosowanie omalizumabu w nadwrażliwości na insulinę i karboplatynę oraz w alergii na lateks, a także idiopatycznym, nawracającym obrzęku krtani czy też rzadkich schorzeniach skóry takich jak choroba Kimura czy pokrzywki wywoływane czynnikami fizycznymi [11,66].

Podsumowanie

Omalizumab jest pierwszym immunomodulatorem zarejestrowanym do leczenia chorób alergicznych. W związku z częstotą występowania reakcji związanych patomechanizmem opartym na limfocytach Th2 i IgE, jego zastosowanie może wykraczać daleko poza alergię. Z drugiej strony złożoność zapalenia alergicznego daje pole do zastosowań wielu innych leków biologicznych. Ograniczeniami wydają się być przede wszystkim koszty terapii i czas potrzebny do wykazania rzetelnych dowodów na bezpieczne i skuteczne dawkowanie leczenia. Jednak rola omalizumabu w terapii chorób alergicznych wydaje się już dzisiaj być nie do przecenienia.

Tabela I. Efekty zastosowania omalizumabu poza astmą i pokrzywką

Wskazanie	Rodzaj dowodu	Efekt leczenia
Wspomaganie immunoterapii	badania randomizowane [23-25]	poprawa skuteczności i bezpieczeństwa SIT
Mastocytoza	przypadki kliniczne [29-32]	poprawa bezpieczeństwa VIT, ograniczenie objawów mastocytozy
Anafilaksja idiopatyczna ABPA i mukowiscydoza	przypadki kliniczne [33-35] badania randomizowane [38]	zapobieganie incydentom anafilaksji pogorszenie przebiegu mukowiscydozy
ABPA i astma	przypadki kliniczne [41,42]	poprawa kontroli choroby, zmniejszenie zużycia leków, redukcja stanu zapalnego
EGPA	przypadki kliniczne [44-46]	możliwe ujawnienie choroby pod wpływem leczenia astmy omalizumabem
Eozynofilowe zapalenie płuc	przypadki kliniczne [49,50]	długotrwała remisja choroby
ANN	metaanaliza badań randomizowanych [53]	zmniejszenie indeksu objawów, zużycia leków oraz poprawa jakości życia
CHES	badania randomizowane [57,58]	poprawa powietrzności zatok przynosowych, poprawa jakości życia, redukcja objawów
EOM	przypadki kliniczne [11]	redukcja objawów
AC	badania randomizowane [62,63]	redukcja objawów i zużycia leków
AKC, VKC	przypadki kliniczne [64-66]	poprawa kliniczna
AZS	badanie randomizowane [71]	brak poprawy klinicznej
BP	przypadki kliniczne [76]	poprawa kliniczna, zmniejszenie dawek leków
HIES	przypadki kliniczne [66]	poprawa kliniczna
Alergia pokarmowa	badania nierandomizowane [78,79]	poprawa tolerancji pokarmów, poprawa bezpieczeństwa desensytyzacji i OIT
Eozynofilowe zapalenie przelyku	badanie randomizowane [68]	brak poprawy klinicznej
AERD	przypadki kliniczne [80-83]	poprawa tolerancji salicylanów, redukcja objawów

Piśmiennictwo

- Agache I, Sugita K, Morita H i wsp. The complex type 2 endotype in allergy and asthma: from laboratory to Bedside. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015; 15: 29.
- Chung KF. Targeting the interleukin pathway in the treatment of asthma. *Lancet* 2015; 386: 1086-96.
- Yalcin AD. An Overview of the effects of anti-IgE therapies. *Med Sci Monit* 2014; 20: 1691-9.
- Djukanovic R, Wilson SJ, 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: 583-93.
- Francés L, Leiva-Salinas M, Silvestre JF. Omalizumab in the treatment of chronic urticaria. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105: 45-52.
- Holgate ST, Djukanović R, Casale T, Bousquet J. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 408-16.
- XOLAIR® Charakterystyka Produktu Leczniczego akt. 12/2014 <http://www.ema.europa.eu>
- Ankerst J, Nopp A, Johansson SG i wsp. Xolair is effective in allergics with a low serum IgE level. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 152: 71-4.
- Maselli DJ, Singh H, Diaz J, Peters JI. Efficacy of omalizumab in asthmatic patients with IgE levels above 700 IU/ml: a retrospective study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 110: 457-61.
- Normansell R, Walker S, Milan SJ i wsp. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD003559.
- El-Qutob D. Off-Label Uses of Omalizumab. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015 (w druku).
- Maurer M. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013; 368: 924-35.
- Greaves MW. Omalizumab for chronic spontaneous urticaria: a boon for sufferers, but there are unanswered questions. *Br J Dermatol* 2015; 173: 320-32.
- Gönül M, Özenergün Bittacı A, Ergin C. Omalizumab-induced triphasic anaphylaxis in a patient with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; doi: 10.1111/jdv.13439
- Clinical Trials.gov A service of the U.S. National Institutes of Health akt. kwiecień 2015.
- Kannan JA, Epstein TG. Immunotherapy safety: what have we learned from surveillance surveys? *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13: 381-8.

17. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, Bernstein DI. AAAAA and ACAA1 surveillance study of subcutaneous immunotherapy, Year 3: what practices modify the risk of systemic reactions? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 110: 274-8.
18. Stelmach I, Sztafińska A, Woicka-Kolejwa K, Jerzyńska J. Omalizumab in the prevention of anaphylaxis during immunotherapy: a case report. *Postep Derm Alergol* 2014; 31: 191-3.
19. Palgan K, Bartuzi Z, Gotz-Zbikowska M. Treatment with a combination of omalizumab and specific immunotherapy for severe anaphylaxis after a wasp sting. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2014; 27: 109-12.
20. Wieczorek D, Kapp A, Wedi B. Intolerance of specific immunotherapy with Hymenoptera venom: jumping the hurdle with omalizumab. *Hautarzt* 2014; 65: 791-5.
21. Larenas-Linnemann D, Wahn U, Kopp M. Use of omalizumab to improve desensitization safety in allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 937.
22. Takahashi M, Taniuchi S, Soejima K i wsp. Successful desensitization in a boy with severe cow's milk allergy by a combination therapy using omalizumab and rush oral immunotherapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2015; 11: 18.
23. Massanari M, Nelson H, Casale T i wsp. Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 383-9.
24. Kopp MV, Hamelmann E, Zielen S i wsp. Combination of omalizumab and specific immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis and co-morbid seasonal allergic asthma. *Clin Experimental Allergy* 2009; 39: 271-9.
25. Kopp MV, Hamelmann E, Bendiks M i wsp. Transient impact of omalizumab in pollen allergic patients undergoing specific immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 427-33.
26. Stelmach I, Majak P, Jerzyńska J i wsp. Children with severe asthma can start allergen immunotherapy after controlling asthma with omalizumab: a case series from Poland. *Arch Med Sci* 2015; 11: 901-4.
27. Górska A, Niedożytko M, Lange M i wsp. Risk factors for anaphylaxis in patients with mastocytosis. *Pol Arch Med Wewn* 2015; 125: 46-53.
28. Bonadonna P, Lombardo C, Zanotti R. Mastocytosis and allergic diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014; 24: 288-97.
29. Da Silva MN, Randall KL. Omalizumab mitigates anaphylaxis during ultrarush honey bee venom immunotherapy in monoclonal mast cell activation syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1: 687-8.
30. Sokol KC, Ghazi A, Kelly BC, Grant JA. Omalizumab as a desensitizing agent and treatment in mastocytosis: a review of the literature and case report. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 266-70.
31. Carter MC, Robyn JA, Bressler PB i wsp. Omalizumab for the treatment of unprovoked anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1550-1.
32. Lieberoth S, Thomsen SF. Cutaneous and gastrointestinal symptoms in two patients with systemic mastocytosis successfully treated with omalizumab. *Case Rep Med* 2015; doi: 10.1155/2015/903541.
33. Kibsgaard L, Skjold T, Deleuran M i wsp. Omalizumab induced remission of idiopathic anaphylaxis in a patient suffering from indolent systemic mastocytosis. *Acta Derm Venereol* 2014; 94: 363-4.
34. Lee J. Successful prevention of recurrent anaphylactic events with anti-immunoglobulin E therapy. *Asia Pac Allergy* 2014; 4: 126-8.
35. Bray SM, Fajt ML, Petrov AA. Successful treatment of exercise-induced anaphylaxis with omalizumab. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 109: 281-2.
36. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. Aspergillus hypersensitivity and allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with bronchial asthma: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 936-44.
37. Maturu VN, Agarwal R. Prevalence of Aspergillus sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2015; doi: 10.1111/cea.12595.
38. Jat KR, Walia DK, Khairwa A. Anti-IgE therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 9: CD010288. doi: 10.1002/14651858.CD010288.pub2.
39. Beam KT, Coop CA. Steroid sparing effect of omalizumab in seropositive allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy Rhinol (Providence)* 2015; 6: 143-5.
40. Tanou K, Zintzaras E, Kaditis AG. Omalizumab therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis: a synthesis of published evidence. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49: 503-7.
41. Voskamp AL, Gillman A, Symons K i wsp. Clinical efficacy and immunologic effects of omalizumab in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3: 192-9.
42. Collins J, deVos G, Hudes G i wsp. Allergic bronchopulmonary aspergillosis treated successfully for one year with omalizumab. *J Asthma Allergy* 2012; 5: 65-70.
43. Noth I, Strek ME, Leff AR. Churg-Strauss syndrome. *The Lancet* 2003; 361: 587-94.
44. Churg A, Brallas M, Cronin SR, Churg J. Formes frustes of Churg-Strauss syndrome. *Chest* 1995; 108: 320-3.
45. Iglesias E, Camacho Lovillo M, Delgado Pecellín I i wsp. Successful management of Churg-Strauss syndrome using omalizumab as adjuvant immunomodulatory therapy: first documented pediatric case. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49: 78-81.
46. Spina MF, Miadonna A. Role of omalizumab and steroids in Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 600-1.
47. Cisneros C, Wong DA, Miller MK, Lawrence-Miyasaki L. Churg-Strauss syndrome in a patient treated with omalizumab. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013; 23: 504-21.
48. Gajewski P i wsp. Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych 2015. Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015: 745.
49. Kaya H, Gümüş S, Uçar E i wsp. Omalizumab as a steroid-sparing agent in chronic eosinophilic pneumonia. *Chest* 2012; 142: 513-6.
50. Domingo C, Pomares X. Can omalizumab be effective in chronic eosinophilic pneumonia? *Chest* 2013; 143: 274.
51. Samoliński B, Raciborski F, Lipiec A i wsp. Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce. *Alergologia Polska* 2014; 1: 10-18.
52. Brożek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE i wsp. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision. *JACI* 2010; 126: 466-76.
53. Tsaouri S, Tseretopoulou X, Priftis K, Ntzani EE. Omalizumab for the treatment of inadequately controlled allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 332-40.
54. Ciprandi G, Marseglia GL, Castagnoli i wsp. From IgE to clinical trials of allergic rhinitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2015; 10: 1-13.
55. Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM i wsp. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2013; 68: 1102-16.
56. Kennedy JL, Borish L. Chronic sinusitis pathophysiology: the role of allergy. *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27: 367-71.

57. Gevaert P, Calus L, Van Zele T i wsp. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 110-6.
58. Pinto JM, Mehta N, DiTineo M i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2010; 48: 318-24.
59. Evans MO, Coop CA. Novel treatment of allergic fungal sinusitis using omalizumab. *Allergy Rhinol* 2014; 5: 172-4.
60. Jino Y. Eosinophilic otitis media: a new middle ear disease entity. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008; 8: 525-30.
61. Leonardi A, Castegnaro A, Valerio AL i wsp. Epidemiology of allergic conjunctivitis: clinical appearance and treatment patterns in a population-based study. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015; 15: 482-8.
62. Okubo S, Ogino S, Nagakura T, Ishikawa T. Omalizumab is effective and safe in the treatment of Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *Allergology Int* 2006; 55: 379-86.
63. Ogino S, Nagakura T, Okubo K i wsp. Re-treatment with omalizumab at one year interval for Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis is effective and well tolerated. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 149: 239-45.
64. Camille T, Doan S, Neukirch C, Aubier M. Omalizumab for severe atopic keratoconjunctivitis. *BMJ Case Rep* 2010; 2010: bcr0420102919.
65. De Klerk TA, Sharma V, Arkwright PD i wsp. Severe vernal keratoconjunctivitis successfully treated with subcutaneous omalizumab. *J AAPOS* 2013; 17: 305-6.
66. Sanchez J, Ramirez R, Diez S i wsp. Omalizumab beyond asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012; 40: 306-15.
67. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2008; 358: 1483-94.
68. Stokes JR, Casale TB. The Use of anti-IgE therapy beyond allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3: 162-6.
69. Lane JE, Cheyney JM, Lane TN i wsp. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with omalizumab. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 68-72.
70. 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: 1223-5.
71. Heil PM, Maurer D, Klein B i wsp. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinic course – a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8: 990-8.
72. Sánchez-Ramón S, Eguíluz-Gracia I, Rodríguez-Mazariego ME i wsp. Sequential combined therapy with omalizumab and rituximab: a new approach to severe atopic dermatitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013; 23: 190-6.
73. Toledo F, Silvestre JF, Muñoz C. Combined therapy with low-dose omalizumab and intravenous immunoglobulin for severe atopic dermatitis report of four cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 1352-7.
74. Zink A, Gensbaur A, Zirbs M i wsp. Targeting IgE in severe atopic dermatitis with a combination of immunoabsorption and omalizumab. *Acta Derm Venereol* 2015; doi: 10.2340/00015555-2165.
75. Lo Schiavo A, Ruocco E, Brancaccio G i wsp. Bullous pemphigoid: etiology, pathogenesis, and inducing factors: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013; 31: 391-9.
76. Yu KK, Crew AB, Messingham KA i wsp. Omalizumab therapy for bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 468-74.
77. Farmand S, Sundin M. Hyper-IgE syndromes: recent advances in pathogenesis, diagnostics and clinical care. *Curr Opin Hematol* 2015; 22: 12-22.
78. Rafi A, Do LT, Katz R i wsp. Effects of omalizumab in patients with food allergy. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31: 76-83.
79. Umetsu DT, Rachid R, Schneider LC. Oral immunotherapy and anti-IgE antibody treatment for food allergy. *World Allergy Organ J* 2015; 8: 20.
80. Bobolea I, Barranco P, Fiandor A i wsp. Omalizumab: a potential new therapeutic approach for aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20: 446-53.
81. Aksu K, Kurt E. Aspirin tolerance following omalizumab therapy in a patient with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013; 41: 208-10.
82. Yalcin AD, Uçar S, Gumuslu S i wsp. Effects of omalizumab on eosinophil cationic peptide, 25-hydroxyvitamin-D, IL-1 β and sCD200 in cases of Samter's syndrome: 36 months follow-up. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2013; 35: 524-7.
83. Guillén D, Bobolea I, Calderon O i wsp. Aspirin desensitization achieved after omalizumab treatment in a patient with aspirin-exacerbated urticaria and respiratory disease. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015; 25: 133-5.