

# Gydymo omalizumabu veiksmingumas tarp pacientų, sergančių lėtine spontanine dilgėline

EFFICACY OF OMALIZUMAB TREATMENT FOR PATIENTS WITH CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA

MARGARITA PAULAUSKIENĖ, IEVA BAJORIŪNIENĖ, JŪRATĖ STAIKŪNIENĖ,  
EDITA GASIŪNIENĖ, SIMONA KAŠINSKAITĖ, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ  
LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

**Santrauka. Įvadas.** Lėtinė spontaninė dilgėlinė yra daugiau nei šešias savaites trunkanti liga, pasireiškianti išbėrimais pūkslėmis ir (arba) angioedema. Daliai sergančiųjų standartinis gydymas antihistaminiais vaistais yra neveiksmingas net skiriant keturis kartus didesnę nei vaisto apraše rekomenduojama dozę. Omalizumabas – monokloninis antikūnas prieš imunoglobuliną E (anti-IgE), pastarųjų metų klinikinių tyrimų duomenimis, yra veiksmingiausias III pakopos vaistas, skirtas atsparios antihistaminiais vaistams lėtinės spontaninės dilgėlinės gydymui. **Tikslas** – įvertinti omalizumabo veiksmingumą malšinant lėtinės spontaninės dilgėlinės simptomus. **Metodika.** Atlikta 22 asmenų, sergančių antihistaminiais vaistams atsparia aktyvia lėtine spontanine dilgėline, kurie buvo tirti ir gydyti Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Imunologijos ir alergologijos klinikoje, retrospektyvioji duomenų analizė. Ligos aktyvumas ir gydymo omalizumabu poveikis vertinti pagal dilgėlinės aktyvumo balą (UAS7). **Rezultatai.** Teigiamas gydymo poveikis pasiektas (dilgėlinės aktyvumo balas sumažėjo >50 proc.) 18 pacientų (81,8 proc.), septyniems pacientams (31,8 proc.) simptomų sumažėjimas stebėtas jau po pirmos vaisto injekcijos, aštuoniems asmenims (47,1 proc.) iš visų baigusiujų 6 mėn. gydymo kursą dėl pasikartojančių intensyvių dilgėlinės simptomų vaisto vartojimas buvo atnaujintas. **Išvados.** Gydymas omalizumabu žymiai sumažino ligos aktyvumą. Atsinaujinus lėtinės spontaninės dilgėlinės simptomams po sėkmingo gydymo omalizumabu, vėl pratęstas gydymas šiuo vaistu buvo veiksmingas ir saugus.

**Reikšminiai žodžiai:** lėtinė spontaninė dilgėlinė, angioedema, omalizumabas.

**Summary. Background.** Chronic spontaneous urticaria is defined as itchy hives, lasting for 6 and more weeks, with or without angioedema. Part of the patients do not have a response to a standard therapy with H1 antihistamines even taking four times their licensed doses. Omalizumab is a monoclonal anti-IgE antibody, recommended as a most effective III step treatment for chronic, antihistamines resistant spontaneous urticaria. **Aim.** To evaluate effectiveness of omalizumab in chronic spontaneous urticaria. **Methods.** In this article we present a retrospective analysis of 22 patients with an antihistamine resistant chronic spontaneous urticaria, treated with omalizumab in Department of Immunology and Allergology of Hospital of Lithuania University of Health Sciences Kauno klinikos. Activity of the disease was evaluated using urticaria activity score (UAS7) before and after treatment with omalizumab. **Results.** Reduction of chronic urticaria symptoms (urticaria activity score decreased more than 50 percent) was observed in 18 patients (81.8%), seven patients (31.8%) had decreased symptoms after first injection of omalizumab, eight of the patients (47.1%) who had finished 6 month treatment course, had renewal of urticaria symptoms and the treatment was continued. **Conclusion.** Omalizumab markedly reduce urticaria activity in patients with antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria. Omalizumab did not lose effectiveness after its reintroduction in treatment of relapsed chronic spontaneous urticaria.

**Key words:** chronic spontaneous urticaria, angioedema, omalizumab.

## ĮVADAS

Lėtinė spontaninė dilgėlinė – apie 3 proc. populiacijos pasireiškianti liga, varginanti pacientus ilgiau nei šešias savaites trunkančiu niežuliu su pūkslėmis ir (arba) angioedema, nesant kitų šiuos požymius provokuojančių išorinių veiksnių [1]. Lėtinė ligos eiga blogina pacientų

gyvenimo kokybę, mažina darbingumą ir sukelia socioekonomines problemas [2]. Antros kartos antihistamininiai vaistai yra pirmojo pasirinkimo vaistai ir laikomi „auksiniu standartu“ gydant lėtinę spontanine dilgėlinę. Keturis kartus didesnė nei nurodyta vaistų apraše antihistamininių vaistų dozė yra antros eilės gydymas, kurį

rekomenduoja Tarptautinės dilgėlinės gydymo gairės [3], tačiau ne visuomet efektyviai sumažina ligos simptomus – niežulį ir pūkšlių susidarymą. Tarptautinės gydytojus specialistus vienijančios organizacijos sutaria, kad pastarųjų metų klinikinių tyrimų duomenys yra pakankami įrodyti biologinės terapijos omalizumabu gydomąjį poveikį [3]. Monokloninio antikūno prieš imunoglobuliną E (anti-IgE) veiksmingumą ir saugumą, gydant sunkios eigos ir gydymui antihistamininiais vaistais atsparią lėtinę spontaninę dilgėlinę, patvirtina atlikti klinikiniai tyrimai [4–6].

Šiuo metu Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų (toliau – Kauno klinikų) Imunologijos ir alergologijos klinikoje omalizumabu gydoma daugiau kaip dvidešimt pacientų, sergančiųjų lėtine spontanine dilgėline. Tenka pripažinti, kad dauguma iki šiol atliktų klinikinių tyrimų analizuoja vaisto veiksmingumą, tačiau apie optimalią gydymo trukmę, gydymo atnaujinimą pasikartojus simptomams arba ilgalaikį vaisto vartojimą duomenų vis dar stinga. Lietuvoje gydymo omalizumabu išlaidų kompensavimo tvarka patvirtinta 2016 m., tad patirtis, gydant pacientus šiuo vaistu, itin vertinga. Straipsnyje analizuojami 22 pacientų, kuriems skiriamas arba buvo skirtas omalizumabas, duomenys bei pateikiama literatūros apžvalga.

## METODAI

Retrospektyviai analizuoti lėtine spontanine dilgėline sergančių ir omalizumabu gydytų pacientų ambulatorinių kortelių duomenys. Į tyrimą įtraukti 22 pacientai tirti ir gydyti Kauno klinikų Imunologijos ir alergologijos klinikoje nuo 2016 m. spalio iki 2018 m. vasario, kuriems nustatyta antihistaminiais vaistams atspari lėtinė spontaninė dilgėlinė ir taikytas gydymas omalizumabu, leidžiant po 300 mg į poodį kas keturias savaites 6 mėn. Kai kuriems iš tyrimo dalyvavusių pacientų gydymas omalizumabu buvo veiksmingas, tačiau po 6 mėn. kurso nustatytas ligos atsinaujinimas, todėl gydymas vaistu pratęstas. Vertinti duomenys apie ligos trukmę, simptomus provokuojančius veiksnius bei gretutines ligas, įprastinio gydymo antihistamininiais vaistais poveikį, laboratorinių ir instrumentinių tyrimų rezultatai. Duomenų analizė atlikta naudojantis „MS Exel 2013“ programa. Ligos sunkumas, aktyvumas prieš gydymą omalizumabu bei gydymo poveikis vertintas standartiškai, pagal EAACI/GA2LEN/EDF/WAO rekomendacijas [1, 3], naudojant Dilgėlinės aktyvumo skalę (angl. *Urticaria Activity Score*, UAS7). Pacientai savaitę laiko iki skirto gydymo omalizumabu, o vėliau po paskutinės vaisto injekcijos vertino niežėjimo intensyvumą bei per parą susidarančių pūkšlių kiekį balais nuo 0 iki 3 (1 lentelė). Maksimali balų suma – 42. Surinkus 0–6 balus, liga vertinta

**1 lentelė. Lėtinės dilgėlinės aktyvumo vertinimas (sumuojama kasdien, 7 dienas)**

Vertinimo balai	Pūkšlės	Niežulys
0	Nėra	Nėra
1	<20 pūkšlių per 24 val.	Lengvas
2	20–50 pūkšlių per 24 val.	Vidutinio intensyvumo
3	>50 pūkšlių per 24 val.	Intensyvus

**2 lentelė. Gretutinės ligos, nustatytos sergantiesiems lėtine spontanine dilgėline**

Gretutinės ligos	Atvejų skaičius
Autoimuninis tiroiditas	7
Arterinė hipertenzija	1
Nutukimas	1
Antinksčių funkcijos nepakankamumas	1
Atopinis dermatitas	1
Reumatoidinis artritas	1
Vitiligo	1

kaip gerai kontroliuojama ir neaktyvi, 7–15 balų suma atitiko lengvą, 16–27 – vidutinio sunkumo, o 28–42 – sunkią ligos eigą.

## REZULTATAI

Vidutinis sergančiųjų amžius buvo 50 metų (jauniausias – 31 metų, vyriausias – 79 metų). Iš viso penki vyrai ir 17 moterų. Trumpiausia ligos trukmė iki omalizumabo skyrimo buvo 2 mėn., ilgiausia – 20 metų (lėtinė intermituojanti ligos eiga). Daugumai pacientų lėtinė spontaninė dilgėlinė pasireiškė kartu su angioedema ( $n = 14$ , tai sudarė 63,6 proc.). Iš visų 22 omalizumabu gydytų pacientų 17 (77,2 proc.) buvo gydomi ilgiau nei 6 mėn. Vienam iš gydytų pacientų jokio klinikinio poveikio nenustatyta net po ketvirtos vaisto dozės, todėl gydymas omalizumabu nutrauktas nebaigus gydymo kurso. Likusiems penkiems pacientams gydymas pradėtas mažiau nei prieš 6 mėn., todėl gydymo kursas dar nepasibaigęs.

Dažniausia gretutinė patologija, kuri buvo nustatyta sergantiesiems lėtine spontanine dilgėline, buvo autoimuninis tiroiditas ( $n = 6$ ). Vienas tiriamasis sirgo ir kitomis autoimuninėmis kilmės ligomis: reumatoidiniu artritu, vitiligo. Vienam tiriamajam dėl nuolatinio geriamųjų gliukokortikoidų poreikio ir ilgos ligos trukmės (>20 metų) buvo išsivystęs antrinis antinksčių žievės pažeidimas. Devyniems pacientams kitų gretutinių ligų nenustatyta. Išsami gretutinių ligų analizė pateikiama 2 lentelėje.

Įtariant autoimuninę ligos kilmę, prieš skiriant bi-

# Moksliniai darbai ir apžvalgos

**3 lentelė. Sergančiųjų lėtine dilgėline demografiniai, laboratoriniai bei ligos aktyvumo duomenys**

Eil. Nr.	Amžius (m.)	Lytis	Angioedema	Ligos trukmė (m.)	Anti-TPO kU/l	ANA	IgE (kU/l)	Autologinis serumo mėg.	Omalizumabo dozės	UAS 7 Iki gyd.	UAS 7 Po gyd.
1	43	mot.	Taip	>20	N	2+	3	N	8	36	20
2	79	mot.	Taip	18	4,88	1+	N	N	7	30	14
3	45	vyr.	Taip	4	<3	1+	29,8	Abejotinas	6	38	2
4	59	mot.	Taip	17	13,82	Neig.	N	Teig.	4	40	40
5	38	mot.	Taip	10	<3	Neig.	76,1	Neig.	10	40	7
6	70	vyr.	Ne	48	N	N	196,4	N	12	30	10
7	73	mot.	Taip	5	N	N	N	N	2	30	20
8	72	mot.	Taip	9	N	N	N	N	6	25	1
9	29	mot.	Ne	9	N	N	N	N	6	40	4
10	45	mot.	Taip	12	<3	2+	3	N	6	38	10
11	45	vyr.	Taip	12	3	Neig.	240,4	N	9	30	5
12	61	mot.	Ne	2	560,36	2+	22,2	N	2	38	20
13	31	mot.	Ne	6	18,83	Neig.	N	N	2	42	1
14	36	mot.	Taip	6	3	Neig.	N	Neig.	6	20	0
15	38	vyr.	Taip	5	<3	1+	14,4	Neig.	6	20	2
16	36	mot.	Taip	6	1000	1+	117,5	N	8	28	0
17	49	mot.	Taip	10	N	N	N	N	8	28	2
18	72	mot.	Taip	4	N	Neig.	94	N	6	30	2
19	49	mot.	Ne	36	N	N	277,5	N	8	36	10
20	41	mot.	Taip	24	27,1	N	N	N	4	7	2
21	54	mot.	Ne	2	<3	2+	N	Teig.	6	32	4
22	38	vyr.	Ne	4	N	N	N	Neig.	6	42	10

N – neatlikta, ANA – antikūnai prieš branduolio antigenus, Anti-TPO – antikūnai prieš skydliaukės peroksidazę, IgE – imunoglobulinas E, UAS7 – dilgėlinės aktyvumo balas (per 7 dienas).

ologinę terapiją omalizumabu, atlikti autoimuniteto tyrimai: antikūnų prieš branduolio antigenus (ANA), antikūnų prieš skydliaukės peroksidazę (anti-TPO) ir autologinio serumo mėginiai. Teigiamas ANA rastas 61,5 proc. pacientų, ryškus anti-TPO padidėjimas – dviem pacientams, teigiami autologinio serumo mėginiai nustatyti dviem tirtiems pacientams. Laboratorinių tyrimų rezultatai pateikiami 3 lentelėje.

Visi pacientai, kuriems buvo skirtas gydymas omalizumabu, savo ligą vadino blogai kontroliuojama, nepriklausomai nuo vartojamos keturis kartus didesnės nei rekomenduojama vaistinio preparato aprašė antihistaminio vaisto dozės. Devyniems pacientams (40,9 proc.) prireikė periodinio gydymo sisteminiais gliukokortikoidais (20–50 mg per parą geriamojo prednizolono ne ilgiau kaip 10 dienų).

Bendrojo IgE kiekis prieš omalizumabo skyrimą

buvo ištirtas 11 pacientų, daugumai jų šis rodiklis buvo normalus (vidutinis Ig E kiekis 78,16 kU/l).

Skiriant standartinę omalizumabo dozę, daliai pacientų simptomų sumažėjimas (ypač niežėjimo bei angioedemos) nustatytas jau po pirmos vaisto injekcijos (n = 7; 31,8 proc.). Iki gydymo omalizumabu liga pagal UAS7 dažniausiai buvo vertinama kaip aktyvi (balų vidurkis – 31,8, standartinis nuokrypis – 8,4), po gydymo arba pradėjus gydymą omalizumabu, ligos aktyvumo vertinimo balas buvo žymiai mažesnis (8,5 balų, standartinis nuokrypis – 9,4). Nustatytas reikšmingas (p<0,01) dilgėlinės aktyvumo balo sumažėjimas po omalizumabo skyrimo.

Aštuoniems pacientams (47,1 proc.) iš visų baigusiu jų 6 mėn. gydymo kursą (n = 17), dėl pasikartojančių intensyvių dilgėlinės simptomų gydymas omalizumabu buvo pratęstas dar 6 mėn.

Teigiamas gydymo poveikis pasiektas (dilgėlinės aktyvumo vertinimo balas sumažėjo >50 proc.) 18 pacientų (81,8 proc.), tačiau beveik pusei iš jų, nutraukus gydymą, nustatytas simptomų atsinaujinimas.

Kitų reakcijų, išskyrus vietines reakcijas vaisto suleidimo vietoje (paraudimas arba nežymus patinimas, išnykstantys savaime per 24 val.), mūsų gydytiems pacientams nenustatyta.

Išsamūs pacientų demografiniai, laboratoriniai bei ligos aktyvumo duomenys pateikiami 3 lentelėje.

## LITERATŪROS APŽVALGA IR REZULTATŲ APTARIMAS

Visoms dilgėlinės formoms būdingi tie patys klinikiniai požymiai: niežtintis išbėrimas pūkslėmis ir (arba) angioedema (1 pav.). Liga diagnozuojama pagal klinikinius požymius, o klasifikuojama pagal ligos trukmę ir simptomus provokuojantį veiksnį. Dažniausią dilgėlinės formą – ūminę dilgėlinę gali sukelti įvairūs veiksniai: vaistai, maistas arba maisto priedai, kontaktinės medžiagos, infekcijos ir kt. Dilgėlinės simptomai atsiranda dėl putliųjų ląstelių degranuliacijos veikiant vienam iš minėtų veiksnių. Degranuliuojant putliosios ląstelės, išsiskiria mediatoriai: histaminas, trombocitus aktyvuojantis veiksnys, triptazė, leukotrienai, prostaglandinai, chemokinai. Šie mediatoriai dirgina juntamuosius nervus, sukelia vazodilataciją, plazmos ekstravazaciją, skatina uždegimo ląsteles kauptis pažeidimo židinyje. Dėl šių patologiinių mechanizmų atsiranda pūkslės ir angioedema. Lėtinės spontaninės dilgėlinės kilmė, kitaip nei ūminės, dažniausiai (30–45 proc. atvejų) yra autoimuninė ir siejama su imunoglobulino (Ig) G klasės antikūnais prieš IgE receptorių alfa subvienetus. Net 55 proc. lėtine dilgėline sergančių pacientų šios ligos kilmė kol kas neišaiškinta, numanoma, jog ją sukelia nežinomi autoantikūnai arba serumo veiksniai [1]. Daugumai mūsų tiriamųjų taip pat įtarta autoimuninė dilgėlinės kilmė. Literatūros duomenimis, lėtinė spontaninė dilgėlinė dažniausiai pasireiškia suaugusiems asmenims ir dažniau diagnozuojama moterims nei vyrams. Šiame tyrime didžiąją dalį pacientų taip pat sudarė vidutinio amžiaus moterys.

Lėtinės spontaninės dilgėlinės gydymas yra pakopinys. Pirmiausia skiriami sedacijos nesukeliantys antihistamininiai vaistai įprastomis dozėmis (I gydymo pakopa). Jei poveikis nepakankamas, rekomenduojama šių vaistų dozę didinti iki keturių kartų (II gydymo pakopa) [3]. Po 1–4 savaičių, išliekant aktyviai ligai, rekomenduojama pridėti omalizumabą (III gydymo pakopa), skiriant standartinę 300 mg dozę į poodį kas keturias savaites. III fazės klinikiniuose tyrimuose 300 mg omalizumabo dozė buvo efektyvi ir gerai toleruojama gydant daugiau nei 700 pacientų [4–6]. Omalizumabas yra monokloninis antikūnas, selekty-



1 pav. Lėtinė spontaninė dilgėlinė. (nuotrauka iš Klinikos archyvo. Paciento sutikimas gautas)

viai besijungiantis prie IgE sunkiosios grandinės C3 domeno ir slopinantis IgE prisijungimą prie receptorių, esančių ant putliųjų ląstelių ir bazofilų paviršiaus. Receptorių kiekis ant ląstelių laipsniškai ima mažėti. Slopinama šių ląstelių degranuliacija bei uždegimo mediatorių išskyrimas. Įdomu tai, jog vaisto dozės parinkimas, gydant lėtine spontanine dilgėline sergančius pacientus, nepriklauso nuo bendrojo IgE kiekio kraujo serume [4]. Analizuodami mūsų gydytų pacientų atvejus nepastebėjome, kad bendrojo IgE kiekis serume būtų susijęs su ligos aktyvumu arba nulemtų skirtingą gydymo omalizumabu atsaką. Nepasiekus gydymo poveikio per 6 mėn. gydymo omalizumabu, rekomenduojama apsvarstyti kitas gydymo galimybes, pvz., ciklosporino, metotreksato, dapsono, sulfasalazino skyrimą [1, 3, 7].

Literatūros duomenimis, autoimuninė ligos kilmė siejama su autoantikūnais prieš skyd liaukės audinį (apie 30 proc. atvejų), taip pat gali būti susijusi su vitiligo, reumatoidiniu artritu, *Helicobacter pylori* arba kitomis infekcijomis [7]. Mūsų tirtiems pacientams dažniausiai nustatytas autoimuninis tiroiditas.

Išanalizavus mūsų surinktus duomenis galima teigti, jog kaip ir kituose tyrimuose, daugumai pacientų gydymas omalizumabo 300 mg doze sumažino ligos aktyvumą. Sėkmingai sumažinti simptomai: niežėjimas, išbėrimas pūkslėmis bei retesni angioedemos epizodai pagerino pacientų gyvenimo kokybę.

Optimali gydymo omalizumabu trukmė vis dar yra diskusijų objektas. Klinikinių tyrimų duomenys rodo, jog, nutraukus gydymą monokloniniu antikūnu, simptomai gali atsinaujinti, netgi suintensyvėti. Viename iš jų tyrėjai pademonstravo rezultatus, parodydami ankstyvą ligos atsinaujinimą 23 iš 25 asmenų, praėjus 2–8 savaitėms po sėkmingo gydymo omalizumabu pabaigos, bei vėlyvą ligos atsinaujinimą 2 iš 25 asmenų,

# Moksliniai darbai ir apžvalgos

praėjus 4–7 mėn. po sėkmingo gydymo omalizumabu pabaigos [8]. Mūsų tyrime ligos atsinaujinimas nustatytas aštuoniems pacientams (3 sav.–2 mėn. laikotarpiu po sėkmingo gydymo omalizumabu kurso). Atnaujinus omalizumabo skyrimą ligos atkryčius patyrusiems pacientams, poveikis paprastai būna greitas ir geras [9, 10]. Mūsų tyrime dalyvavusiems pacientams, kuriems po nutraukto gydymo omalizumabu nustatytas ligos simptomų suaktyvėjimas, pratęsus šio medikamento vartojimą vėl pastebėtas mažėjantis ligos aktyvumas.

## IŠVADOS

Lėtinės spontaninės dilgėlinės, atsparios antihistamininiams vaistams, gydymas omalizumabu žymiai sumažina ligos aktyvumą, simptomų: niežėjimo, pūkšlių susidarymo ir angioedemos dažnį. Pusei pacientų, nutraukus 6 mėn. skirtą gydymą dėl teigiamo omalizumabo poveikio, simptomai vėl atsinaujina, todėl gydymo omalizumabu pratęsimas yra naudingas, o šalutinių vaisto poveikių neišryškėja.

*Gauta 2018 03 23*

*Priimta 2018 04 04*

## LITERATŪRA

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014; 69(7):868–87.
2. Ivanskiy I, Sand C, Thomsen SF. Omalizumab for chronic urticaria: A case series and overview of the literature. *Case Rep Dermatol*. 2012; 4(1):19–26.
3. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. The 2017 Revision and Update. *Allergy*. 2018. [Epub ahead of print].
4. Maurer M, Rosén K, Hsieh H-J, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013; 368(10):924–35.
5. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob JJ, Bülbül Baskan E, Bradley MS, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 Antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol*. 2015; 135(1):67–75.
6. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132(1):101–9.
7. Šitkauskienė B, Blažienė A, Bylaitė-Bučinskienė M, Chomičienė A, Staikūnienė J, Valiukevičienė S. Dilgėlinės rekomendacijos: klasifikacija, diagnostika ir gydymas 2015 m. Lietuvos alergologų ir klinikinių imunologų bei dermatovenerologų sutarimas. Kaunas; 2015.
8. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol*. 2014; 150(3):288–90.
9. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci*. 2014; 73 (1):57–62.
10. Giménez-Arnau AM. Omalizumab for treating chronic spontaneous urticaria: an expert review on efficacy and safety. *Expert Opin Biol Ther*. 2017; 17(3):375–38.