

# Omalizumabas: sunkios alerginės astmos gydymo galimybės

OMALIZUMAB: SEVERE ALLERGIC ASTHMA TREATMENT OPTION

DEIMANTĖ HOPPENOT

LSMU MA Pulmonologijos klinika

**Santrauka.** Omalizumabas – tai monokloninis antikūnas, kuris selektyviai jungiasi prie žmogaus imunoglobulino E (IgE) ir neleidžia jam prisijungti prie didelio ir mažo afiniteto IgE receptorių, esančių ląstelių – taikinių paviršiuje. Klinikiniais tyrimais įrodyta, kad omalizumabas pagerina astmos kontrolę, sumažina šios ligos paūmėjimų dažnį, gliukokortikoidų (GK) poreikį bei sulėtina kvėpavimo takų remodeliacijos vystymąsi. Be to, omalizumabas yra veiksmingas tiek esant dideliame, tiek mažam eozinofilų kiekiui kraujyje. Skirtingų tyrimų rezultatai ir klinikinė patirtis rodo, jog ilgalaikis gydymas omalizumabu yra veiksmingas ir saugus.

**Reikšminiai žodžiai:** sunki alerginė astma, IgE, omalizumabas, paūmėjimas.

**Summary.** Omalizumab is a monoclonal antibody against immunoglobulin E (IgE) which prevents free IgE from interacting with the high and low affinity IgE receptors on effector cells. Results of various studies proved that omalizumab improves asthma control, reduces exacerbations, corticosteroids use and have the potential to reduce airway remodeling. Moreover, effectiveness of omalizumab is similar in high and low eosinophil subgroups. The clinical efficacy and safety of omalizumab are documented in many clinical trials.

**Key words:** severe allergic asthma, IgE, omalizumab, exacerbation.

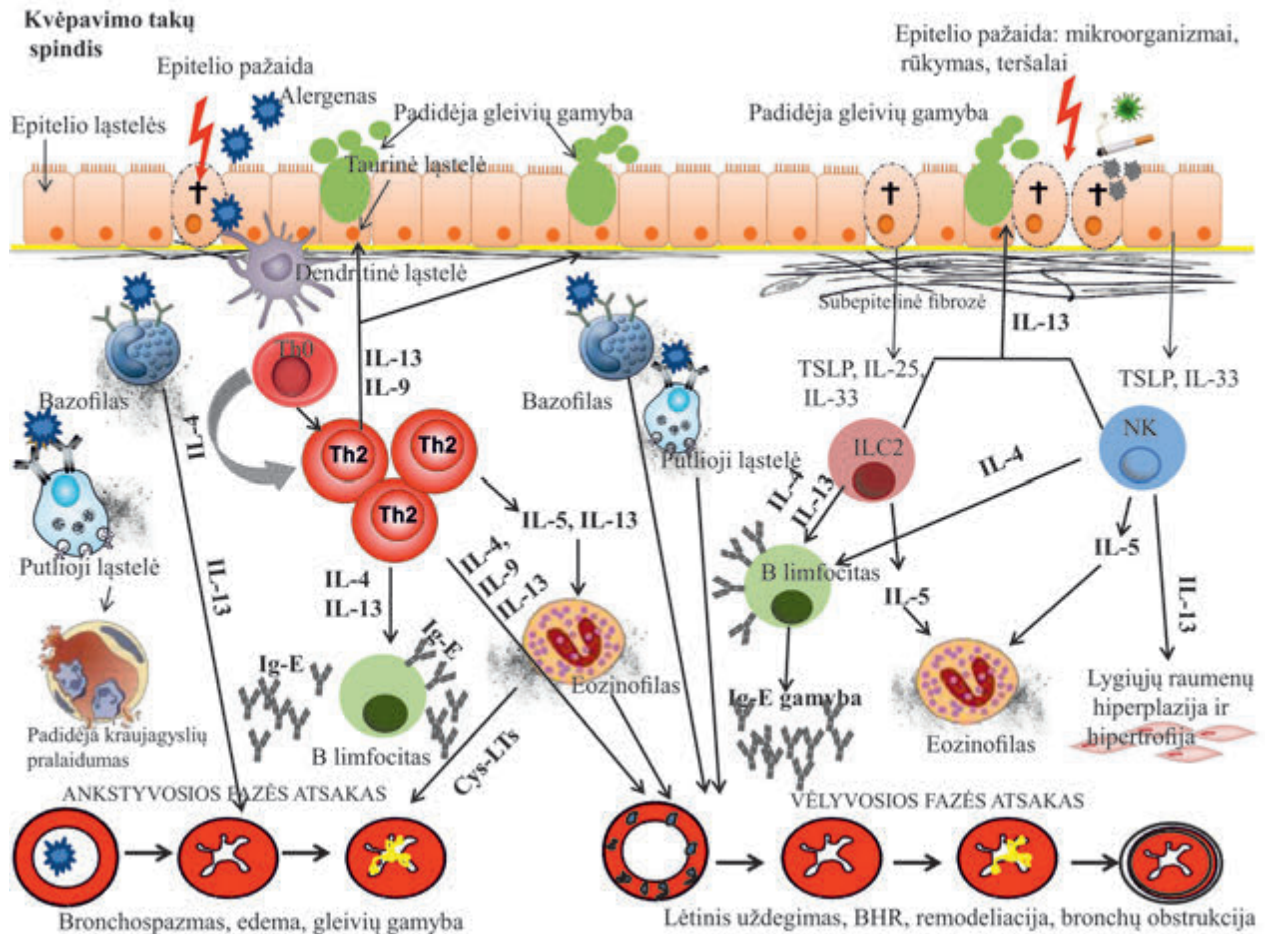
### IVADAS

Sunki astma – tai astma, kurios gydymui per praėjusius metus buvo reikalinga 4–5 gydymo pakopa pagal GINA (angl. *Global Initiative for Asthma*) arba per praėjusius metus  $\geq 50$  proc. laiko buvo vartojami sisteminiai gliukokortikoidai (GK) tam, kad astma būtų kontroliuojama, arba, nepaisant šio gydymo, astma išliko nekontroliuojama [1]. Tai sudėtinga ir nevienalytė liga, kuriai būdingi skirtingi fenotipai, iš kurių dažniausi sunkios alerginės bei sunkios eozinofilinės astmos [2, 3]. Manoma, kad apie 70 proc. sergančiųjų astma yra alergiški [4]. Pastaraisiais metais ne tik keitėsi sunkios astmos samprata, tačiau į klinikinę praktiką įdiegti nauji vaistai sunkiai astmai gydyti. Omalizumabas (Xolair®) yra žmogui pritaikytas monokloninis imunoglobulino E (IgE) antikūnas (anti-IgE) ir sergantiesiems sunkia alergine astma skiriamas kaip pridedamasis vaistas.

### ALERGINĖS ASTMOS PATOGENEZĖ IR OMALIZUMABO VEIKIMO MECHANIZMAS

Padidėjusio jautrumo imuninė reakcija yra alerginės astmos patogenezės pagrindas. Ankstyvos fazės kvėpavimo takų uždegimas, į įsijautrinusius kvėpavimo takus patekus alergenui, paprastai išsivysto per keletą minučių. Aktyvintos putliosios ląstelės ir bazofilai yra svarbiausi šios fazės uždegimo veiksniai. Įsijautrinusių asmenų minėtos ląstelės turi alergenui specifinių IgE

klasės antikūnų ir didelio afiniteto receptorių antikūno Fc fragmentui (FcεRI). Pakartotinai patekęs alergenas susijungia su IgE ir FcεRI molekulių kompleksu, aktyvina ląsteles ir sukelia jų degranuliaciją, mediatorių išsiskyrimą ir naujų aktyviųjų medžiagų gamybą, dėl to padidėja kraujagyslių sienelės pralaidumas ir į alergeno sukeltą uždegimo židinių kvėpavimo takuose priplūsta uždegiminių ląstelių. Taip pasireiškia vėlyvosios fazės uždegimo kvėpavimo takuose požymiai, kur pagrindinės ląstelės yra eozinofilai bei 2-o tipo T ląstelės pagalbininkės (Th2 limfocitai). Įrodyta, kad vėlyvosios fazės uždegimo metu Th2 limfocitų gaminamas interleukinas-4 (IL-4) skatina B limfocitus gaminti IgE klasės antikūnus, kurie, prisijungę prie putliųjų ląstelių, taip pat skatina mediatorių išsiskyrimą iš šių ląstelių ir sukelia nuolatinį kvėpavimo takų uždegimą, tuo tarpu IL-5 sąlygoja eozinofilų ir bazofilų telkimąsi iš kraujo į kvėpavimo takus ir taip palaiko alergeno sukeltą uždegimą [5, 6]. Jei sąlytis su alergenu yra dažnas arba nuolatinis, vystosi lėtinis kvėpavimo takų uždegimas. Jo metu į kvėpavimo takus iš kraujo susitelkia daugybė įgimto ir įgyto imuniteto ląstelių. Alergeno sukulto lėtinio uždegimo metu pažeidžiami visi kvėpavimo takų sluoksniai: ilgainiui vystosi epitelio struktūriniai pokyčiai, subepitelinė fibrozė, padaugėja taurinių ląstelių, hipertrofuoja bronchų lygieji raumenys ir t. t. [6] (1 pav.).

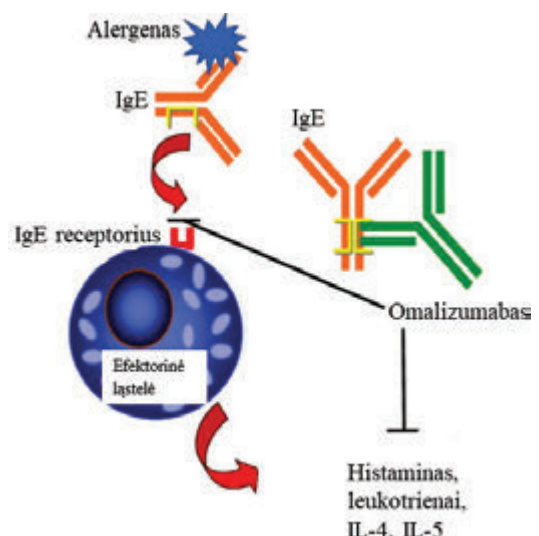


1 pav. Alerginės astmos vystymosi mechanizmai [5, 6]

Į kvėpavimo takus ne pirmą kartą patekęs alergenas susijungia su IgE ir FcεRI ant putliųjų ląstelių ir bazofilų paviršiaus, dėl to jos degranuliuoja, išsiskiria daug uždegimą skatinančių mediatorių, o tai sąlygoja bronchų lygiųjų raumenų susitraukimą, padidėjusią gleivių sekreciją bei gleivinės paburkimą (ankstyvos fazės atsaką). Šie mediatoriai taip pat padidina kraujagyslių sienelės pralaidumą ir skatina uždegimo ląstelių priplūdimą į kvėpavimo takus (vėlyvos fazės kvėpavimo takų uždegimo pradžia). Aktyvuoti Th2 limfocitai kartu su ILC2 ląstelėmis išskiria IL-4, IL-5, IL-9 bei IL-13, kurie skatina IgE gamybą, eozinofilų bei kitų uždegimo ląstelių migraciją į alergeno sukeltą uždegimo vietą. Ilgainiui pažeidžiamas kvėpavimo takų epitelis, vystosi bronchų hiperreaktyvumas, hipersekrecija ir remodeliacija.

Satrumpos: Th – limfocitai pagalbininkai, TSLP – užkrūčio stromos limfopoetinas, IL – interleukinas, IgE – imunoglobulinas E, FcεRI – didelio afiniteto receptoriaus antikūno Fc fragmentui, Cys-LTs – cisteinil-leukotrienai, NK – natūralūs kiliai, ILC2 – antrojo tipo įgimtos limfoidinės ląstelės, BHR – bronchų hiperreaktyvumas.

Gydymas omalizumabu atvėrė individualizuoto sunkios astmos gydymo eros pradžią. Omalizumabas yra pirmas rekombinantinės DNR technologijos būdu gautas žmogui pritaikytas monokloninis antikūnas, kuris selektyviai jungiasi su žmogaus IgE ir neleidžia jam jungtis su didelio afiniteto FcεRI receptoriais, esančiais putliųjų, dendritinių ląstelių, bazofilų, makrofagų, B limfocitų ir kitų ląstelių paviršiuje (2 pav.). Taip sumažėja alerginę kaskadą galinčio sukelti laisvojo IgE kiekis ir IgE receptorių raiška bazofiluose bei alergine astma sergančių pacientų trachėjos ir bronchų pogleivio liaukinėse ląstelėse. Taip pat sumažėja IL-4 ir IL-5 gamyba Th2 limfocituose ir antrojo tipo įgimtose limfoidinėse ląstelėse (ang. *Innate Lymphoid Cells 2*, ILC2), nulemianti sumažėjusią eozinofilų migraciją ir išgyvenamumą. Astma sergančiųjų dendritinių ląstelių paviršiuje yra daugiau FcεRI palyginus su sveikais



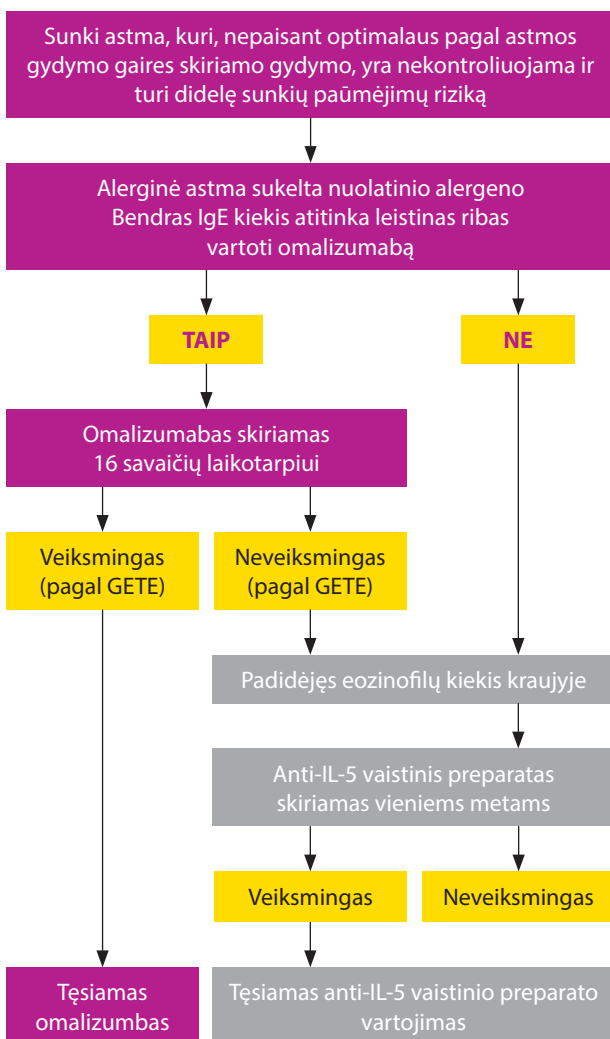
2 pav. Omalizumabo veikimo mechanizmas [7]

# Farmakoterapija

žmonėms. Tokios dendritinės ląstelės, esant virusinei infekcijai, dažnai pilnai neapsaugo kvėpavimo takų, dėl to pasireiškia astmos paūmėjimas. Omalizumabas mažina sergančiųjų sunkia astma dendritinių ląstelių paviršiuje esančių FcεRI receptorių raišką ir taip pagerina imuninį atsaką į virusinę infekciją bei apsauguoja nuo astmos paūmėjimo [6]. Gydant omalizumabu, mažėja IgE, IL-4 ir IL-5, dėl to sumažėja B limfocitų, bazofilų, Th2 limfocitų bei eozinofilų aktyvumas. Tyrimais įrodyta, kad anti-IgE sąlygoja mažesnę putliųjų ląstelių aktyvumą, todėl, gydant omalizumabu, jau po 16 savaičių paprastai užblokuojamas tiek ankstyvosios, tiek vėlyvosios fazės kvėpavimo takų uždegimas ir pagerinama simptomų kontrolė [7]. Taigi, užblokavus IgE, visa uždegiminė alerginės astmos kaskada sustabdoma anksti ir daugelyje grandžių.

## SUNKIOS ASTMOS GYDymo TIKSLAI IR GALIMYBĖS

Sunkia astma sergantys pacientai dažniausiai gydomi didelių dozių įkvepiamojo GK (IGK) ir ilgo veikimo



3 pav. Sunkios astmos gydymo biologiniais vaistais galimybės (adaptuota pagal Bousquet ir kt.) [12]

β2 agonisto deriniu. Šiems pacientams dažnai pririekia trumpalaikių geriamųjų GK (GKK) kursų arba jie gydomi papildomai skiriant mažas palaikomąsias GKK dozes. Sunkia astma sergančių pacientų liga dažnai išlieka nekontroliuojama nepaisant sudėtinio gydymo plano, gretutinių ligų gydymo bei provokuojančių ir ligą sunkinančių veiksnių vengimo [1]. Manoma, kad sergančiojo sunkia astma priskyrimas kuriam nors fenotipui ir individualaus gydymo parinkimas pagerina astmos eigą bei sumažina vaistų nepageidaujamą poveikį. Pagrindinis tikslas, gydant tokią ligą, yra paūmėjimų ir skubių hospitalizacijų retinimas. Nauji moksliniai atradimai medicinoje leido papildyti suaugusiųjų sunkios astmos gydymą klinikinėje praktikoje biologiniais vaistais: omalizumabu (anti-IgE), mepolizumabu (monokloniniu IL-5 antikūnu (anti-IL-5), reslizumabu (anti-IL-5), benralizumabu (monokloniniu antikūnu prieš IL-5 receptoriaus alfa šaką (anti-IL-5Rα)) ir taip pagerinti sunkios astmos kontrolę bei sumažinti paūmėjimų dažnį. Tačiau klinikinėje praktikoje, gydant sunkia astma sergantį pacientą, neretai iškyla klausimas, kurį vaistą pasirinkti pirmiau? Remiantis Europos Respiratologų draugijos ir Lietuvos Suaugusiųjų sunkios astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijomis [1, 2], pirmiausiai kiekvienu atveju būtina įvertinti, ar astma susijusi su alergenu, kokia yra bendra IgE koncentracija, paciento kūno svoris, eozinofilų kiekis periferiniame kraujyje ir t. t. Apibendrinus mokslinius duomenis, pirmojo pasirinkimo vaistas, gydant sunkią alerginę astmą, vis tik turėtų būti anti-IgE. Jei pacientas yra alergiškas ir eozinofilų skaičius kraujyje didesnis nei 300/μL, tokiu atveju sunkios astmos gydymas turėtų būti pradamas taip pat skiriant omalizumabą [8, 9] (3 pav.). Nenustačius alergijos ir esant eozinofilų kiekiui kraujyje ≥300/μL, rekomenduojama sunkios astmos gydymą papildyti anti-IL5 arba anti-IL-5Rα [9].

## OMALIZUMABO KLINIKINIS POVEIKIS

Omalizumabo klinikinis poveikis ištirtas tiek trumpos, tiek ilgos trukmės atsitiktinių imčių ir realaus gyvenimo sąlygomis vykusiuose klinikuose tyrimuose [11–20], tad šiuo metu omalizumabas yra bene plačiausiai ištirtas ir jo veiksmingumas bei saugumas yra geriausiai įrodyti palyginus su kitais sunkiai astmai gydyti skirtais biologiniais vaistais.

Įvairių klininių tyrimų duomenimis, omalizumabas efektyviai retina sunkios astmos paūmėjimus [11–20]. 28 savaičių trukmės, atsitiktinės atrankos, dvigubai aklame, placebo kontroliuojamame INNOVATE (angl. *IN*vestigatio*N* of *O*malizumab in *S*evere *A*sthma *T*reatment) klinikuose tyrimo dalyvavo 419 sunkia alergine astma sergančių pacientų. Tyrimo rezultatai parodė, kad omalizumabo grupėje pacientai patyrė 26,2 proc. mažiau kliniškai reikšmingų astmos paū-

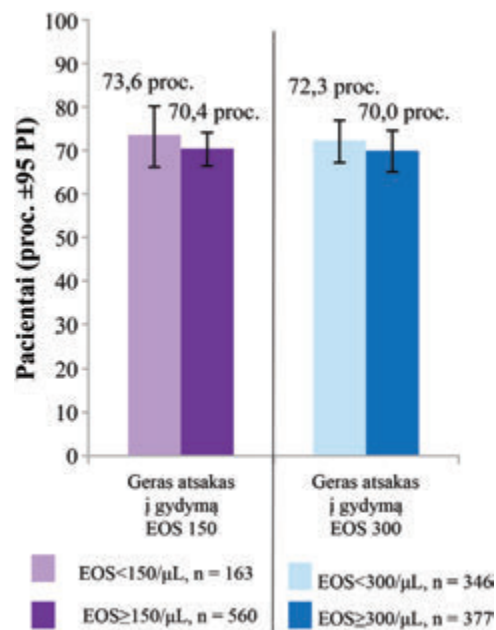
# Farmakoterapija

mėjimų ( $p = 0,042$ ) bei 50 proc. mažiau sunkių astmos paūmėjimų ( $p = 0,002$ ) lyginant su placebo grupe [13]. EXTRA tyrime buvo vertintas ilgalaikis omalizumabo veiksmingumas ir saugumas. Jame dalyvavo 12–75 metų 850 sunkia persistuojančia astma sergančių pacientų. Šio tyrimo metu nustatyta, kad omalizumabas patikimai sumažino astmos paūmėjimų skaičių pacientams, kurių kraujyje nustatytas didelis eozinofilų skaičius, padidėjusi iškvėpto azoto monoksido frakcija ir serumo periostino koncentracija ( $p = 0,005$ ) [11].

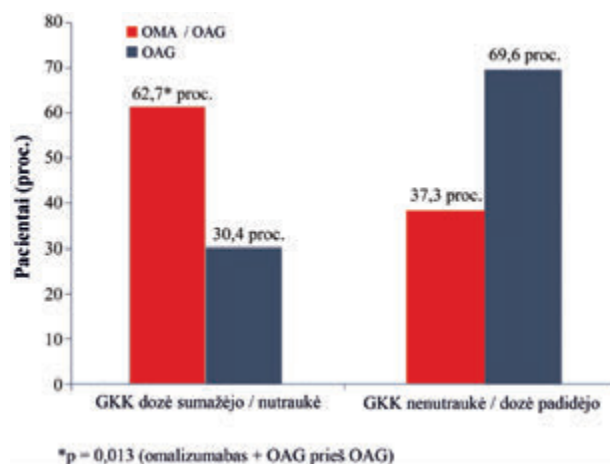
IGK dozė sergantiems astma yra individuali, tačiau sunkia astma sergantiems pacientams veiksmingos tik didelės šių vaistų dozės. Tam, kad pasiektų ir išlaikytų astmos kontrolę, sergantieji sunkia astma dažnai turi vartoti GGK. Pastarieji, kaip žinia, gali sukelti daug nepageidaujamų reiškinių: kaulų lūžius, kataraktą, svorio prieaugį, cukrinį diabetą, arterinę hipertenziją. Svorio prieaugis ateityje gali taip pat sunkinti astmos kontrolės palaikymą. EXALT (angl. *Xolair for Asthma as Leading Treatment*) atsitiktinių imčių tyrimo pogrupių analizė leido įvertinti omalizumabo, pridėto prie optimalaus astmos gydymo (OAG), poveikį GGK dozės pokyčiams. 32 savaites trukusiame tyrime 12–75 metų sergantieji sunkia nekontroliuojama alergine astma buvo gydomi omalizumabu ir OAG ( $n = 59$ ) arba tik OAG ( $n = 23$ ). Nustatyta, kad GGK dozės pokytis buvo reikšmingai didesnis omalizumabo ir OAG grupėje palyginus su OAG grupe ( $p = 0,002$ ). Omalizumabo ir OAG grupėje 62,7 proc. pacientų pavyko sumažinti GGK dozę arba net nutraukti jų vartojimą, palyginus su 30,4 proc. pacientų, vartojusių tik OAG ( $p = 0,013$ ) [21] (5 pav.). Kito placebo kontroliuojamo, dvigubai aklo tyrimo rezultatai parodė, kad gydant omalizumabu, vidutiniškai reikėjo mažesnės IGK dozės palyginti su placebo ( $p < 0,001$ ). Į šį tyrimą įtraukti 525 sunkia alergine astma sergantys ir IGK gydomi pacientai, jo metu IGK visai nutraukė net 106 iš 268 omalizumabu gydytų pacientų ir tik 49 pacientai iš 257 placebo grupės ( $p < 0,001$ ) [17].

## OMALIZUMABO EFEKTYVUMAS ESANT SKIRTINGAM EOZINOFILŲ SKAIČIUI KRAUJYJE

Omalizumas netiesiogiai sumažina IL-5 kiekį, o tai gali būti susiję su mažesniu eozinofilų aktyvumu gydant šiuo vaistu. Neseniai paskelbta penkių atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų analizė parodė, kad omalizumabas susijęs su reikšmingu periferinio kraujo eozinofilų kiekio sumažėjimu [22]. Anksčiau minėtame didelės imties EXTRA tyrime buvo vertinamas periferinio kraujo eozinofilų skaičius, siekiant numatyti gydymo omalizumabu veiksmingumą. Paaiškėjo, kad omalizumabas patikimai sumažino astmos paūmėjimų skaičių tiems pacientams, kurių eozinofilų skaičius kraujyje buvo didesnis [11]. Naujausias realaus gyvenimo sąlygomis atliktas STELLAIR (angl. *Next Steps*



4 pav. Omalizumabas sumažino sunkios astmos paūmėjimus nepriklausomai nuo eozinofilų skaičiaus [20]



5 pav. Omalizumabas sumažino geriamųjų gliukokortikoidų poreikį sergantiems sunkia alergine astma [21]

*Toward personalized care: Evaluating responders to XoLAIR® treatment in patients with severe allergic asthma*) klinikinis tyrimas vertino gydymo omalizumabu atsaką sergantiems sunkia astma, atsižvelgiant į eozinofilų skaičių prieš gydymą [20]. Tai buvo didelės imties, daugiacentrinis, retrospektyvusis stebėsenos tyrimas, kurio rezultatai parodė, kad omalizumabas buvo vienodai veiksmingas gydant sunkią alerginę astmą nepriklausomai nuo kraujo eozinofilų skaičiaus (4 pav.) bei IgE koncentracijos [20].

## GYDymo OMALIZUMABU PATIRTIS

Omalizumabas bene vienintelis turi ne vieną trumpą (iki 52 savaičių) ir ilgą trukmę (daugiau nei dveji metai) jo klinikinį veiksmingumą įrodantį tyrimą. Tarptautinis „eXpeRIence“ registras prieš keletą metų

pateikė dvejus metus trukusio atviro klinikinio tyrimo rezultatus, kurie parodė, kad, gydant omalizumabu ilgiau nei metus, astmos paūmėjimų dažnis sumažėja [23]. Kitame didelės imties tyrime omalizumabo veiksmingumas ir saugumas vertintas sunkia astma sergančius pacientus gydant penkerius metus [24]. Šio tyrimo duomenys parodė, kad ilgą laiką gydant omalizumabu sunkia alergine astma sergančius pacientus sumažėja hospitalizacijų (80,7 proc.) ir vizitų į Skubiosios pagalbos skyrius (48,5 proc.) skaičius. Nustatyta, kad ilgalaikis papildomas gydymas omalizumabu užtikrina geresnę astmos kontrolę ( $p < 0,0001$ ), žymiai sumažina FeNO kiekį iškvėptame ore ( $p = 0,0067$ ) ir žymiai pagerina kvėpavimo funkciją. Be to, tyrimas parodė, jog 76,6 proc. omalizumabu gydytiems pacientams pavyko sumažinti GGK dozę, o pats vaistas buvo gerai toleruojamas ir saugus. Į kitą ilgą trukmės – 4 metų realaus gyvenimo sąlygomis Pietryčių Viduržemio jūros regione (Kipre ir Kretoje) atliktą tyrimą įtraukta 60 sergančiųjų sunkia alergine astma, kurių gydymui papildomai buvo skiriamas omalizumabas [25]. Tyrimo metu nustatyta, kad ilgalaikis gydymas omalizumabu reikšmingai sumažino sunkios astmos paūmėjimų dažnį, pagerino astmos kontrolę ir plaučių funkciją (tiek forsuo to iškvėpimo tūrį per pirmąją sekundę, FEV<sub>1</sub>, tiek forsuo to gyvybinę plaučių talpą, FVC) bei sumažino IGK dozę jau ketvirtą gydymo mėnesį.

## APIBENDRINIMAS

Omalizumabas yra pirmojo pasirinkimo veiksmingas ir saugus pridėtinis biologinės terapijos vaistas sunkiai alerginei astmai gydyti, nepriklausomai nuo eozinofilų skaičiaus. Tad, gydant sunkią eozinofilinę alerginę astmą pirmojo pasirinkimo biologinės terapijos vaistas, turėtų būti taip pat anti-IgE. Užblokavus IgE, visa uždegiminė alerginės astmos kaskada sustabdoma anksti ir daugelyje grandžių, todėl mažėja sunkios astmos paūmėjimų dažnis, gliukokortikoidų dozės ir gerėja astmos kontrolė bei gyvenimo kokybė.

*Straipsnis remiamas SIA „Novartis Baltics“*

*Lietuvos filialo 04/2018*

B11804816647

## LITERATŪRA

1. Bieksienė K, Malakauskas K, red. Danila E, Zablockis R, Blažienė A, Miliauskas S, ir kt. Lietuvos suaugusiųjų sunkios astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos 2017. Pulmonologija ir alergologija. 2017; 1(1):8-16. Prieiga per internetą: <http://www.pulmoalerg.lt>
2. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J. 2014; 43(2):343-73.
3. Reddel HK, Bateman E, Becker A, Boulet LP, Cruz AA, Drazen JM, et al. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. Eur Respir J. 2015; 46(3):622-39.
4. Froidure A, Mouthuy J, Durham SR, Chanez P, Sibille Y, Pilette C. Asthma phenotypes and IgE responses. Eur Respir J. 2016; 47(1): 304-19.
5. Domingo C. Overlapping Effects of New Monoclonal Antibodies for Severe Asthma. Drugs. 2017;77(16):1769-87.
6. Palomares O, Mübeccel A, Martín-Fontecha M, Akdis CA. Mechanisms of immune regulation in allergic diseases: the role of regulatory T and B cells. Immunol Rev. 2017; 278(1):219-36.
7. Kopp M. Omalizumab: Anti-IgE therapy in allergy. Curr Allergy Asthma Rep. 2011; 11(2):101-6.
8. Papathanassiou E, Loukides S, Bakakos P. Severe asthma: anti-IgE or anti-IL-5? Eur Clin Respir J. 2016; 3:31813.
9. Bousquet J, Brusselle G, Buhl R, Busse WW, Cruz AA, Djukanovic R, et al. Care pathways for the selection of a biologic in severe asthma. Eur Respir J. 2017; 50(6).pii:1701782.
10. Xolair® preparato charakteristikų santrauka. Prieiga per internetą: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
11. Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 187(8):804-11.
12. Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, Humbert M, Rabe KF, Smith N, et al. Persistence of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. Allergy. 2011; 66(5):671-8.
13. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. Allergy. 2005; 60(3):309-16.
14. Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. Allergy. 2004; 59(7):701-8.
15. Busse WW, Massanari M, Kianifard F, Geba GP. Effect of omalizumab on the need for rescue systemic corticosteroid treatment in patients with moderate-to-severe persistent IgE-mediated allergic asthma: a pooled analysis. Curr Med Res Opin. 2007; 23(10):2379-86.
16. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedgecock S, Blogg M, et al. Efficacy and tolerability of antiimmunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. Allergy. 2004; 59(7):709-17.
17. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. J Allergy Clin Immunol. 2001; 108(2):184-90.
18. Soler M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces et al. exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. Eur Respir J. 2001; 18(2):254-61.
19. Holgate ST, Chuchalin ST, Hebert J, Lötvall J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of a recombinant antiimmunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. Clin Exp Allergy. 2004; 34(4):632-8.
20. Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. Eur Respir J. 2018. In press. doi.org/10.1183/13993003.02523-2017.
21. Siergiejko Z, Swiebocka E, Smith N, Peckitt C, Leo J, Peachey G, et al. Oral corticosteroid sparing with omalizumab in severe allergic (IgE-mediated) asthma patients. Curr Med Res Opin. 2011; 27(11):2223-8.
22. Massanari M, Holgate ST, Busse WW, Jimenez P, Kianifard F, Zeldin R. Effect of omalizumab on peripheral blood eosinophilia in allergic asthma. Respir Med. 2010; 104(2):188-96.
23. Braunstahl GJ, Chen CW, Maykut R, Georgiou P, Peachey G, Bruce J. XpeRience registry: the 'real-world' effectiveness of omalizumab in allergic asthma. Respir Med. 2013; 107(8):1141-51.
24. Mansur AH, Srivastava S, Mitchell V, Sullivan J, Kasujee I. Longterm clinical outcomes of omalizumab therapy in severe allergic asthma: Study of efficacy and safety. Respir Med. 2017; 124(1):36-43.
25. Tzortzaki EG, Andreas K, Dimitrios L, Lemessios M, Markatos M, Adamidi T, et al. Long-term omalizumab treatment in severe allergic asthma: The South-Eastern Mediterranean "real-life" experience. Pulm Pharmacol Ther. 2011; (25):77-82.