

# Vyhodnocení účinnosti léčby anti-IgE monoklonální protilátkou nejen u těžkého alergického astmatu

**Jaromír Bystroň, Beata Hutýrová**

Oddělení alergologie a klinické imunologie, Fakultní nemocnice Olomouc

Ústav imunologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

Autoři předkládají souhrn současných zkušeností s léčbou anti-IgE protilátkou (omalizumabem) na svém pracovišti a v České republice. Uvádějí výsledky studií, ve kterých byl omalizumab použit k léčbě jiných alergických onemocnění než jen těžkého průduškového astmatu a doplňují poznatky zaznamenané u pacientů sledovaných v registru CAR (Czech Anti-IgE Registry) v České republice.

**Klíčová slova:** omalizumab, alergie, CAR – Czech anti-IgE register.

## Evaluation of efficacy of anti-IgE monoclonal antibody treatment not only in severe allergic asthma

The authors provide a summary of their current experience with anti-IgE antibody (omalizumab) treatment at their workplace as well as in the Czech Republic. They report the results of studies in which omalizumab was used to treat allergic conditions other than severe bronchial asthma, and present findings recorded in patients monitored in the Czech Anti-IgE Registry (CAR) in the Czech Republic.

**Key words:** omalizumab, alerhy, CAR – Czech anti-IgE register.

## Úvod

V roce 2006 byla v České republice u prvních 6 pacientů s těžkým astmatem oficiálně zahájena léčba monoklonální protilátkou proti molekule IgE (přípravek omalizumab – Xolair). V roce 2009 na základě dohody s VZP o financování této léčby ve vyjmenovaných centrech bylo možno zahájit léčbu již u 111 pacientů. Do konce roku 2015 bylo v registru CAR 310 pacientů. V letech 2011–2012 byly kolektivně publikovány první výsledky vyplývající z registru CAR (1) a na našem pracovišti jsme vyhodnocovali zvláště vliv omalizumabu na průběh jiných alergických projevů než jen astmatu (2, 3, 4). Od roku 2015 je schválena léčba omalizumabem v ČR i u chronické spontánní kopřivky, která (k překvapení nás – alergologů/klinických

imunologů) přísluší jen vybraným centrům dermatologické odbornosti.

Vzhledem k tomu, že v České republice byla přijata velmi přísná kritéria pro zařazení pacientů s těžkým astmatem do terapie omalizumabem, je úspěšnost odpovědi pacientů na léčbu velmi vysoká (v registru CAR registrujeme více jak 85 % responderů na léčbu) – dle poznatků z mezinárodních odborných konferencí se jedná snad o nejlepší výsledky v Evropě.

Léčba probíhá ve vyjmenovaných centrech (vesměs ve fakultních a krajských nemocnicích) za spolupráce alergologa a pneumologa. Léčebná dávka je závislá na hmotnosti pacienta a celkové hladině IgE (t. č. průměrná dávka 300 mg/dávku/měsíc = 18 000 Kč). Plná úhrada ze zdravotního pojištění je poskytována vyjmenovaným zaříze-

ním – centrům aplikace – u pacientů s těžkým perzistujícím alergickým astmatem starších 10 let, kteří splňují všechna následující kritéria:

- mají v průběhu posledního roku dokumentované minimálně dvě těžké exacerbace astmatu navzdory vysokým dávkám inhačních kortikosteroidů a dlouhodobě působících beta-2-agonistů nebo trvalé či intermitentní léčbě perorálními kortikosteroidy,
- dodržují zákaz kouření,
- mají pozitivní kožní testy nebo reaktivitu in vitro na celoroční vzdušný alergen,
- vstupní sérová hladina celkového IgE u nich dosahuje minimálně 30 a maximálně 700 UI/ml (v současnosti až 1 500 UI/ml),
- mají sníženou funkci plic (FEV-1 pod 80 %) – v současnosti již jen orientační ukazatel.

Léčba je přerušena u pacientů, u kterých se neprokáže adekvátní odezva na terapii do 16 týdnů.

## Efekt léčby omalizumabem u těžkého průduškového astmatu

Z registrovaných 310 pacientů bylo vyhodnoceno 229 nemocných po 12 měsících terapie. Byl vyhodnocen efekt léčby omalizumabem na klinické projevy bronchiálního astmatu a dalších komorbidit – alergické rinitidy (n = 203), atopické dermatitidy (n = 67), potravinové alergie (n = 58) a chronické kopřivky (n = 14).

Po 12 měsících léčby omalizumabem došlo k signifikantnímu zlepšení kontroly astmatu (p < 0,001), poklesu počtu systémových kortikosteroidů aplikovaných z důvodu exacerbace astmatu (p < 0,001) a snížení průměrné denní dávky systémových kortikosteroidů (p < 0,001) (Teřl, Růžičková a spol. – data připravená k publikaci). Jedná se o významné úspěchy této léčby a dokládají, že účinnost musíme spatřovat především ve zmírnění typických alergických potíží. Vyjádření pacientů po jednorozhodné léčbě Xolaiem zní až operetně nadšeně. Např. vyjádření jednoho pacienta: „Přestávám hlídat čas a začínám žít“ nebo jiné pacientky: „30 let před Xolaiem bylo strašných“ (3).

Právě zkušenosti získané na prvních dvou stovkách pacientů nás přesvědčují, že biologická léčba anti-IgE protilátkou může být velmi blahodárná nejen u „typicky alergického“ astmatu, ale i u dalších „typických alergických onemocnění“. Je velmi příjemné poslouchat od pacientů, že přestože v dřívějším období měli těžké až anafylaktické reakce na bodnutí hmyzem, tak při léčbě anti-IgE, přestože byli v průběhu léta hmyzem bodnuti, tak se u nich objevila jen běžná místní kožní reakce, kterou ošetřili jen podáním antihistaminika. Nebo pacientka s anafylaktickými reakcemi na léky a potraviny si uvědomila, že může konzumovat ovoce, které předtím nemohla vůbec vzít do úst, nebo automechanik, který nemohl opravovat interiéry

aut klientů, kteří vozili v automobilech své kočičky či psí miláčky. Při léčbě anti-IgE neměl s touto alergickou manifestací potíže, a to již po několika aplikacích uvedené léčby. Tyto zkušenosti jsme získali v průběhu léčby od našich pacientů, ale jsou dokladovány i kontrolovanými studiemi u jiných alergických onemocnění mimo průduškové astma.

## Efekt léčby omalizumabem u ostatních alergických projevů

Ve skupině 310 pacientů s těžkým perzistujícím alergickým bronchiálním astmatem zařazených do CAR byly zjištěny projevy alergické rinitidy u 269 pacientů (86,3%), atopické dermatitidy u 86 pacientů (27,7%), potravinové alergie u 81 pacientů (26,1%) a chronické kopřivky u 17 jedinců (5,5%). Ze skupiny 229 pacientů, kteří byli léčeni omalizumabem a hodnoceni po 12 měsících terapie, se vyskytovala vstupně u 203 jedinců alergická rinitida (88,6%), u 67 pacientů atopická dermatitida (29,2%), u 58 jedinců potravinová alergie (25,3%) a u 14 nemocných chronická kopřivka (6,1%).

V podskupině pacientů s alergickou rinitidou došlo po 12 měsících léčby omalizumabem k vymizení příznaků alergické rýmy u 38 (18,7%) jedinců, ke zlepšení u 129 (63,5%) nemocných, zhoršení symptomů u 1 (0,5%) pacienta a u 32 (15,8%) jedinců se příznaky nezměnily. Projevy atopické dermatitidy úplně ustoupily u 24 (35,8%) pacientů, zlepšily se u 31 (46,3%) jedinců, byly beze změny u 9 (13,4%) nemocných a zhoršily se u 2 (3,0%) pacientů. Při hodnocení příznaků potravinové alergie udávalo kompletní ústup 23 (39,7%) pacientů, částečné zlepšení 16 (27,6%) nemocných a u 18 (31,0%) jedinců nedošlo k žádné změně. Žádný s pacientů s potravinovou alergií neudával zhoršení symptomů. Chronická kopřivka při léčbě omalizumabem vymizela u 5 (35,7%) nemocných a zlepšila se u 7 (50,0%) pacientů. K žádným změnám projevů chronické kopřivky nedošlo u 1 (7,1%) jedince a taktéž u 1 (7,1%) pacienta se symptomy zhoršily. Výsledky hodnocení vlivu léčby oma-

lizumabem na tyto komorbidity jsou uvedeny v tabulce 1.

## Alergická rinitida a nazální polypóza

Vzhledem k blízkému vztahu alergické rinitidy a astmatu se předpokládá účinnost omalizumabu i v léčbě konkomitantní alergické rýmy u pacientů s astmatem. Pozitivní efekt léčby omalizumabem jsme pozorovali u 82,2% pacientů s alergickou rinitidou zařazených v CAR (zlepšení u 63,5% nemocných, úplné vymizení příznaků rinitidy u 18,7% pacientů).

Pozitivní vliv léčby omalizumabem na alergickou rinitidu byl prokázán i v četných studiích (např. 8). Metaanalýza 11 studií zahrnujících 2 870 pacientů se středně těžkou a těžkou alergickou rinitidou léčených omalizumabem pro nedostatečnou kompenzaci onemocnění klasickou léčbou, prokázala statisticky signifikantní snížení denního nazálního symptomového skóre (-0,67, p < 0,0001), potřeby úlevové léčby a zlepšení kvality života nemocných (6).

Méně jednoznačný je efekt omalizumabu u chronické rinosinuitidy s/bez nazálních polypů. Recentní studie Cusacka et al. prokázala významné zlepšení příznaků konkomitantní rinosinuitidy u pacientů s těžkým bronchiálním astmatem léčeným omalizumabem (28 z 37 nemocných bylo zlepšeno s průměrným zlepšením symptomů dle subjektivního hodnocení pacientů o 5 bodů na kvalitativní analogové škále 0–10) (9). Chronická rinosinuitida s nosní polypózou je často asociovaná s astmatem, intolerancí kyseliny acetylsalicylové a vyskytuje se u atopických i neatoických jedinců. Společným jmenovatelem astmatu i nosní polypózy je lokální tvorba IgE, eozinofilní zánět a tvorba Th2 cytokinů (9). U chronické rinosinuitidy s nosní polypózou již více studií prokázalo účinnost léčby omalizumabem (9, 10, 11, 12). Studie Gevaerta et al. zkoumala 24 pacientů s alergickým i nealergickým astmatem a nazálními polypy, u kterých prokázala významný pokles skóre nazálních polypů potvrzený endoskopicky a zobrazovacími metodami (CT) u pacientů léčených omalizumabem ve srovnání s placebem (13). Omalizumab měl pozitivní vliv na symptomy pacientů (nazální kongesce, přední rhinorea, anosmie, dušnost) a kvalitu života nezávisle na alergické etiologii onemocnění. Podobné výsledky byly zjištěny u pacientů s těžkým astmatem a nazálními polypy léčených omalizumabem i v dalších studi-

**Tab. 1.** Vliv 12měsíční léčby omalizumabem na symptomy vyjmenovaných alergických onemocnění

Symptomy		bez výskytu	zlepšení	beze změny	zhoršení	neuvedeno
alergická rinitida	n = 203	18,7% (38)	63,5% (129)	15,8% (32)	0,5% (1)	1,5% (3)
atopická dermatitida	n = 67	35,8% (24)	46,3% (31)	13,4% (9)	3,0% (2)	1,5% (1)
potravinová alergie	n = 58	39,7% (23)	27,6% (16)	31,0% (18)	0	1,7% (1)
chronická kopřivka	n = 14	35,7% (5)	50,0% (7)	7,1% (1)	7,1% (1)	0

Pozn.: v závorce jsou uvedeny absolutní četnosti pacientů

ích (14, 15, 16). Anti-IgE léčba u 8 astmatiků po endoskopické polypektomii snížila závažnost recidiv nazálních polypů. Jiná studie, ve které byli zařazeni 3 pacienti se Samterovým syndromem (bronchiální astma, nosní polypóza, intolerance kyseliny acetylsalicylové), nepotvrdila vliv léčby omalizumabem na nosní polypózu u těchto nemocných (17, 18). Výsledky další studie s omalizumabem u chronické rinosinusitidy byly také negativní, což však mohlo být způsobeno zařazením i pacientů s chronickou rinosinusitidou bez nazálních polypů (19). I z těchto poznatků vyplývá důležitost pečlivé selekce pacientů se zvýšenou lokální tvorbou IgE v dýchacích cestách. Dosavadní studie s nemocnými s nazálními polypy naznačují, že z anti-IgE léčby mají největší pravděpodobnost profitovat pacienti, kteří mají současně i alergické bronchiální astma (9, 15, 18).

#### Kombinace omalizumabu a specifické alergenové imunoterapie

Na základě poznatků z řady randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných (RDBPC), multicentrických studií se ukazuje, že kombinace specifické alergenové imunoterapie (SIT) s omalizumabem významně zlepšuje toleranci, bezpečnost a účinnost léčby SIT (5). Efektivita kombinované léčby SIT a omalizumabu je mnohem vyšší než samotné SIT. Jedním z příčin je možnost dosáhnout vyšších kumulativních dávek SIT u pacientů se špatnou tolerancí a závažnějšími nežádoucími účinky SIT (5).

Ve studii Koppa et al. zahrnující 140 pacientů se sezónní alergickou rinokonjunktivitidou a alergickým bronchiálním astmatem byla prokázána u nemocných léčených kombinací omalizumabu a SIT významná redukce symptomů o 39 % ve srovnání s pacienty s monoterapií SIT. Bylo zjištěno snížení závažnosti příznaků, zlepšení kontroly astmatu a kvality života v případě astmatu i rinokonjunktivitidy (20). Další studie, do které bylo zařazeno 248 pacientů s perzistujícím astmatem nekontrolovaným terapií inhalačními kortikoidy léčených SIT s celoročními inhalačními alergeny, prokázala při současné léčbě omalizumabem (ve srovnání s placebem) významné snížení výskytu systémových nežádoucích účinků SIT a zároveň zvýšení počtu pacientů, kteří dosáhli cílových udržovacích dávek SIT (21). I u dětí a dospívajících se sezónní alergickou rinitidou léčených SIT byla prokázána

bezpečnost a výborná tolerance kombinace SIT s omalizumabem, která snižovala výskyt lokálních i systémových nežádoucích účinků (22).

Dále byly publikovány práce zabývající se SIT při alergii na jed blanokřídlého hmyzu. Několik kazuistických sdělení dokumentovalo pozitivní přínos omalizumabu v prevenci anafylaktických reakcí na SIT s jedem včely, který je obecně hůře tolerován ve srovnání s jedem vosy (5).

#### Kožní nemoci

Jedinou kožní nemocí, pro kterou je v současnosti schválena léčba omalizumabem, je chronická spontánní kopřivka. Účinnost anti-IgE léčby pro tuto diagnózu byla prokázána v několika RDBPC studiích zahrnujících téměř 1 200 pacientů (23, 24). Ve studiích bylo zkoušeno různé dávkování omalizumabu v rozsahu od 75 mg do 600 mg s trváním léčby do 24 týdnů. Podávání omalizumabu 300 mg po 4 týdnech bylo prokázáno jako nejefektivnější a vedlo k významnému snížení symptomů (pruritus), počtu urtikariálních pomfů, zlepšení kvality života pacientů a snížení dávky antihistaminik. Úplný ústup projevů kopřivky byl ve studiích popsán u 34–44 % jedinců, kompletní nebo téměř kompletní remise symptomů byla zjištěna u 52–66 % pacientů léčených 300 mg omalizumabu á 4 týdny. U pacientů v registru CAR jsme zaznamenali zlepšení příznaků kopřivky po 12 měsících léčby omalizumabem u 50 % nemocných. Kompletní remise chronické kopřivky byla přítomná u 35,7 % jedinců, což odpovídá literárním údajům.

Postavení omalizumabu v léčbě atopické dermatitidy není tak jednoznačné jako u chronické kopřivky. Ačkoliv atopická dermatitida bývá asociována s vysokými hladinami sérového IgE, úloha IgE v patogeneze tohoto onemocnění není zatím úplně objasněna. Atopická dermatitida se vyskytuje i u pacientů bez prokázané atopie, kde se uplaňují non-IgE zprostředkované patogenetické mechanismy. V souboru pacientů registru CAR udávalo zlepšení projevů atopické dermatitidy 46,3 % jedinců a 35,8 % nemocných nemělo žádné projevy kožní nemoci po 12 měsících léčby omalizumabem. Dosud publikované studie s anti-IgE léčbou u atopické dermatitidy mají ambivalentní výsledky. Některé prokázaly benefit léčby omalizumabem u atopické dermatitidy (25, 26, 27), zatímco jiné ho nepotvrdily (28, 29). Metaanalýza 15 studií zkoumajících vliv omalizumabu na atopickou dermatitidu zjistila

vynikající klinickou odpověď u 43 % pacientů, u 27,2 % byla odpověď uspokojivá a u 30,1 % nemocných byly klinické změny nevýznamné nebo došlo ke zhoršení kožních změn (30). Multivariační logistická regrese prokázala, že vynikající klinická odpověď byla významně asociována se sérovými hladinami IgE nižšími než 700 IU/ml ve srovnání s pacienty s vyšší sérovou koncentrací IgE (30). Možným důvodem selhání anti-IgE léčby v uvedených studiích je nízké dávkování omalizumabu, který „inaktivuje“ IgE tvorbou imunokomplexů a záleží na poměru molekul omalizumabu a IgE. Novým přístupem v léčbě atopické dermatitidy s velmi vysokými hladinami sérového IgE by proto mohla být kombinace extrakorporeální IgE imunoadsorpce s léčbou anti-IgE monoklonální protilátkou. Tento způsob léčby byl aplikován ve studii Zinka et al. u 10 pacientů s těžkou atopickou dermatitidou se sérovými hladinami IgE > 3 500 kU/l. Pacienti podstoupili imunoadsorpci 2 až 4 konsektivní dny v závislosti na bazální hladině celkového IgE, po které následovalo podávání 450 mg omalizumabu á 2 týdny po dobu 24 týdnů. U všech pacientů došlo k poklesu hladin volného IgE s klinickým zlepšením hodnoceným poklesem symptomového skóre (31). Další příčinou nedostatečného účinku terapie omalizumabem u atopické dermatitidy by mohla být komplexní imunitní dysregulace způsobená non-IgE mediovanými patogenetickými mechanismy. Pacienti s primární poruchou kožní bariéry s mutací genu pro filaggrin mají menší pravděpodobnost profitovat z léčby omalizumabem ve srovnání s nemocnými s mutacemi jiných genů (32).

#### Potravinová alergie

Potravinová alergie se stává významným problémem, který postihuje téměř 10 % dětí v industrializovaných krajích (33). V souboru pacientů z CAR zlepšení symptomů potravinové alergie udávalo 27,6 % nemocných, u 39,7 % pacientů došlo k úplnému vymizení projevů potravinové alergie. Ve srovnání s ostatními sledovanými onemocněními jsme u potravinové alergie pozorovali nejvyšší podíl pacientů (31 %), u kterých nedošlo ke změně symptomatologie při léčbě omalizumabem. Možným vysvětlením by mohla být neúčinnost omalizumabu u potravinové alergie mediované non-IgE mechanismem.

Kromě eliminační diety a symptomatické léčby vzniklé alergické reakce nebyla dosud dostupná žádná efektivní léčba potravinové alergie. V případě alergie na burský ořech s anafylaxií byla prokázána účinnost léčby omalizumabem a zvýšení tolerance na burský ořech u některých jedinců (34). V posledních letech je zkoumána možnost využití orální imunoterapie (OIT) k dosažení tolerance potravinových alergenů. Omalizumab je jednou z nejslibnějších terapeutických možností léčby potravinové alergie, která umožňuje použití zrychlených protokolů eskalace dávky potravinových alergenů u OIT (35, 36). Omalizumab snižuje riziko vzniku anafylaktických reakcí indukovaných OIT (33). Několik studií zkoumalo kombinaci omalizumabu s OIT burským ořechem a v současnosti jsou prováděné větší randomizované placebem kontrované studie k ověření efektivity této léčebné modality (10, 36). Vzhledem k častému výskytu alergie na kravské mléko zejména u dětí je dále intenzivně zkoumaná OIT kravským mlékem. Pilotní studie s 11 dětmi s alergií na kravské mléko léčených OIT kravským mlékem demonstrovala benefit léčby omalizumabem před zahájením a během eskalační fáze OIT (36). 9 z 11 dětí tolerovalo denní příjem 800 mg (což odpovídá 240 ml/den) kravského mléka i po ukončení léčby omalizumabem, 1 dítě 4000 mg a u 1 pacienta došlo k selhání léčby. Rozsáhlejší RDBPC studie Wooda et al. prokázala u 57 pacientů s alergií na bílkovinu kravského mléka signifikantní snížení výskytu nežádoucích reakcí při OIT kravským mlékem u jedinců léčených omalizumabem ve srovnání s placebem, ale omalizumab neměl vliv

na efektivitu léčby (37, 38). Studie fáze I Begina et al. zkoumala bezpečnost a toleranci OIT simultánním podáváním až 5 různých potravinových alergenů a omalizumabu 8 týdnů před a 8 týdnů po zahájení iniciačního rush OIT protokolu u pacientů s polyvalentní potravinovou alergií. Tato studie taktéž potvrdila pozitivní vliv omalizumabu na snížení počtu a závažnosti alergických reakcí během OIT (39). K potvrzení těchto závěrů jsou nutné další rozsáhlejší studie fáze II.

Další formou potravinové alergie, u které by mohl mít omalizumab pozitivní efekt, jsou eozinofilní gastrointestinální syndromy. V souboru 9 pacientů s eozinofilní gastroenteritidou po 16týdenním podávání omalizumabu došlo nejenom k redukci symptomů, ale taktéž ke snížení počtu eozinofilů v periferní krvi i tkáni duodena a žaludečního antra (40). Rocha et al. publikovali kazuistiku dvou pacientů s potravinovou alergií a eozinofilní ezofagitidou, u kterých léčba omalizumabem významně zlepšila symptomy i kvalitu života, ale nedošlo ke změně endoskopického a histologického nálezu (41).

#### Jiné nemoci

V kazuistických sděleních i menších souborech pacientů byl popsán efekt anti-IgE léčby omalizumabem u dalších IgE zprostředkovaných nemocí, ale i u chorob s neznámou patogenezí (5). U alergické bronchopulmonální aspergilózy komplikující průběh bronchiálního astmatu nebo cystické fibrózy bylo pozorováno zlepšení stavu nemocných při léčbě omalizumabem, která měla i kortikoidy šetřící efekt (5, 10, 42). V placebem kontrolované studii se 12 zdravot-

níky s alergií na latex byla při léčbě omalizumabem prokázána redukce konjunktivální a kožní reaktivity na latex (43). Dále byl pozitivní vliv omalizumabu zjištěn u alergické keratokonjunktivitidy, hyper-IgE syndromu, intersticiální cystitidy, bulózního pemfigoidu a eozinofilní pneumonie (5, 10).

#### Závěr

Léčba anti-IgE protilátkou (omalizumabem) přináší velmi dobré výsledky u pacientů s těžkým alergickým astmatem. Vede ke stabilizaci jejich zdravotního stavu, významně snižuje četnost a závažnost infekcí dýchacích cest a tím vede ke zlepšení kvality života. Vede ke snížení spotřeby čerpané zdravotní péče ze zdravotního pojištění i z kapes pacientů (snížení spotřeby antibiotik a dalších léků ke zvládnání infekcí, snížení potřeby hospitalizací a návštěv zdravotnických zařízení). Toto jsou významné úspěchy této léčby a dokládají, že účinnost musíme spatřovat především ve zmírnění typických alergických potíží.

**Na základě těchto zkušeností se nabízí překvalifikovat indikace použití léčby anti-IgE na všechna závažná alergická onemocnění (s potvrzeným IgE mechanismem) nereagující na současnou dostupnou anti-alergickou léčbu** (nejen astma, ale i angioedém, ekzém, těžké formy alergické rýmy či víceorgánové manifestace alergie) nebo jako součást úvodní léčby alergiků před plným navozením efektu alergenové imunoterapie (např. u pacientů s těžkými alergiemi na jed blanokřídlého hmyzu nebo inhalačními alergiemi v prvních 3–6 měsících alergenové imunoterapie).

#### LITERATURA

- Kolektiv autorů: Efektivita omalizumabu v léčbě těžkého alergického astmatu v České republice – výsledky registru CAR (Czech Anti-IgE Registry). XVII. kongres České a Slovenské pneumologické a ftizeologické společnosti. Praha: Trios, 2011. 2011, Supl., s. 33. ISBN: 978–80–87118–04–7. *Studia pneumologica et phthiseologica*. 2011, Supl. (XVII. kongres České a Slovenské pneumologické a ftizeologické společnosti: Plzeň, 23.–25. 6. 2011), s. 33.
- Bystroň J. Účinnost léčby anti-IgE monoklonální protilátkou nejen u těžkého alergického astmatu (problémy, skutečnost, naděje). *Alergie*. 2011; 4(13): 264–267. ISSN: 1212–3536; 1212–687X (elektronická verze).
- Bystroň J. Biologická léčba u těžkého perzistujícího astmatu – co nám naznačují kazuistiky. *Kazuistiky v alergologii, pneumologie a ORL*. 2010; 1(7): 20–24.
- Bystroň J. Léčba anti-IgE: mýty, skutečnost, naděje. *Klinická imunologie a alergologie*. 2011; 1(21): 29–30. ISSN: 1335–0013.
- Incorvaia C, Mauro M, Russello M, Formigoni C, Riarío-Sforza GG, Ridolo E. Omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody: state of the art. *Drug Des Devel Ther* 2014; 8: 197–207.
- Tsabori S, Tseretopoulou X, Priftis K, Ntzani EE. Omalizumab for the treatment of inadequately controlled allergic rhinitis: a systemic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2014; Pract 3: 332–340.
- Cusack RP, Sahadevan A, Lane SJ. Qualitative effects of omalizumab on concomitant IgE-mediated disease in a severe asthmatic population: a real life observational study. *QJM* 2016; 1–4.
- Casale TB, Condemi J, LaForce C, et al. Omalizumab Seasonal Allergic Rhinitis Trial Group. Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286: 2956–2967.
- Bachert C, Zhang L, Gevaert P. Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: Focus on nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(6): 1431–1440.
- El-Qutob D. Off-Label Uses of Omalizumab. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016; 50(1): 84–96.
- Guglielmo M, Gulotta C, Mancini F, Sacchi M, Tarantini F. Recalcitrant nasal polyposis: achievement of total remission following treatment with omalizumab. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2009; 19(2): 158–159.
- Grundmann SA, Hemfort PB, Luger TA, Brehler R. Anti-IgE (omalizumab): a new therapeutic approach for chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(1): 257–258.
- Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, Hellings P, Brusselle G, De Bacquer D, van Cauwenberge P, Bachert C. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(1): 110–116.
- Vennera Mdel C, Picado C, Mullaol J, Alobid J, Bernal-Sprekelsen M. Efficacy of omalizumab in the treatment of nasal polyps. *Thorax* 2011; 66(9): 824–825.
- Tajiri T, Matsumoto H, Hiraumi H, Ikeda H, Morita K, Izuhara K, et al. Efficacy of omalizumab in eosinophilic chronic rhinosinusitis patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 110(5): 387–388.
- Penn R, Mikula S. The role of anti-IgE immunoglobulin therapy in nasal polyposis: a pilot study. *Am J Rhinol* 2007; 21(4): 428–432.
- Yalcin AD, Uçar S, Gumuslu S, Strauss LG. Effects of omalizumab on eosinophil cationic peptide, 25-hydroxyvitamin-D, IL-1β and sCD200 in cases of Samter's syndrome:



- 36 months follow-up. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2013; 35(4): 524–527.
18. Yalcin AD. An overview of the effects of anti-IgE therapies. *Med Sci Monit* 2014; 20: 1691–1699.
19. Pinto JM, Mehta N, DiTineo M, Wang J, Baroody FM, Naclerio RM. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2010; 48: 318–324.
20. Kopp MV, Hamelmann E, Zielen S, Kamin W, Bergmann KC, Sieder C, Stenglein S, Seyfried S, Wahn U; DUAL study group. Combination of omalizumab and specific immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis and co-morbid seasonal allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2009; 39(2): 271–279.
21. Massanari M, Nelson H, Casale T, et al. Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 383–389.
22. Kamin W, Kopp MV, Erdnuess F, Schauer U, Zielen S, Wahn U. Safety of anti-IgE treatment with omalizumab in children with seasonal allergic rhinitis undergoing specific immunotherapy simultaneously. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010; 21: 160–165.
23. Vestergaard C, Deleuran M. Chronic spontaneous urticaria: latest developments in aetiology, diagnosis and therapy. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015; 6(6): 304–313.
24. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, Agarwal S, Doyle R, Canvin J, Kaplan A, Casale T. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013; 368(10): 924–935.
25. Sheinkopf LE, Rafi AW, Do LT, Katz RM, Klaustermeyer WB. Efficacy of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study. *Allergy Asthma Proc*. 2008; 29: 530–537.
26. Belloni B, Ziai M, Lim A, Lemercier B, Sbornik M, Weidinger S, et al. Low-dose anti-IgE therapy in patients with atopic eczema with high serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1223–1225.
27. Kim DH, Park KY, Kim BJ, Kim MN, Mun SK. Antiimmunoglobulin E in the treatment of refractory atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2013; 38: 496–500.
28. Heil PM, Maurer D, Klein B, Hultsch T, Stingl G. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course – randomized, placebo-controlled and double-blind pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010; 8: 990–998.
29. Krathen RA, Hsu S. Failure of omalizumab for treatment of severe adult atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 338–340.
30. Wang HH, Li YC, Huang YC. Efficacy of omalizumab in patients with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2016; S0091–6749(16)30615–30617.
31. Zink A, Gensbaur A, Zirbs M, Seifert F, Suarez IL, Mourantchian V, Weidinger S, Mempel M, Ring J, Ollert M. Targeting IgE in Severe Atopic Dermatitis with a Combination of Immunoabsorption and Omalizumab. *Acta Derm Venereol* 2016; 96(1): 72–76.
32. Hotze M, Baurecht H, Rodriguez E, Chapman-Rothe N, Ollert M, Fölster-Holst R, et al. Increased efficacy of omalizumab in atopic dermatitis patients with wild-type filaggrin status and higher levels of phosphatidylcholines. *Allergy* 2014; 69: 132–135.
33. Umetsu DT, Rachid R, Schneider LC. Oral immunotherapy and anti-IgE antibody treatment for food allergy. *World Allergy Organ J* 2015; 8(1): 20.
34. Leung DY, Sampson HA, Yunginger JW, Burks AW Jr, Schneider LC, Wortel CH, et al. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med* 2003; 348(11): 986–993.
35. Bauer RN, Manohar M, Singh AM, Jay DC, Nadeau KC. The future of biologics: applications for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 312–323.
36. Schneider LC, Rachid R, LeBovidge J, Blood E, Mittal M, Umetsu DT. A pilot study of omalizumab to facilitate rapid oral desensitization in high-risk peanut-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132(6): 1368–1374.
37. Nadeau K, Schneider L, Hoyte E, Borras I, Umetsu D. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127: 1722–1724.
38. Wood RA, Kim JS, Lindblad R, Nadeau K, Henning AK, Dawson P, Plaut M, Sampson HA. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137(4): 1103–1110.
39. Bégin P, Dominguez T, Wilson SP, Bacal L, Mehrotra AB, Trela A, Tavassoli M, Hoyte E, O'Riordan G, Blakemore A, Seki S, Hamilton RG, Nadeau KC. Phase 1 results of safety and tolerability in a rush oral immunotherapy protocol to multiple foods using Omalizumab. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014; 10(1): 7.
40. Foroughi S, Foster B, Kim N, Bernardino LB, Scott LM, Hamilton RG, Metcalfe DD, Mannon PJ, Prussin C. Anti-IgE treatment of eosinophil-associated gastrointestinal disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(3): 594–601.
41. Rocha R, Vitor AB, Trindade E, Lima R, Tavares M, Lopes J et al. Omalizumab in the treatment of eosinophilic esophagitis and food allergy. *Eur J Pediatr* 2011; 170(11): 1471–1474.
42. Collins J, Devos G, Hudes G, Rosenstreich D. Allergic bronchopulmonary aspergillosis treated successfully for one year with omalizumab. *J Asthma Allergy* 2012; 5: 65–70.
43. Leynadier F, Doudou O, Gaouar H, Le Gros V, Bourdeix I, Guyomarch-Cocco L, Trunet P. Effect of omalizumab in health care workers with occupational latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(2): 360–361.