

# การรักษาโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ด้วย *anti-IgE monoclonal antibody*

จิระพงษ์ อังคะธา พ.บ., ว.ว. โสิต นาลิก ลาริงซ์วิทยา\*

## บทคัดย่อ

โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้เป็นปัญหาสำคัญของประชากรไทยโดยเฉพาะในเด็กและผู้อาศัยอยู่ในเขตเมืองเนื่องจากโรคนี้มีผลต่อกิจกรรมต่าง ๆ ในชีวิตประจำวัน เช่น การเรียน การทำงาน และการนอนหลับ เป็นต้น การรักษาโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ ได้แก่ การหลีกเลี่ยงสารก่อภูมิแพ้ การรักษาด้วยยาชนิดต่าง ๆ และการรักษาโดยวิธีภูมิคุ้มกันบำบัด โดยมีการศึกษาถึงยาที่ยับยั้งกระบวนการเกิดโรคตั้งแต่นั้นได้แก่ anti-IgE ซึ่งเป็นยาในกลุ่มใหม่ มีกลไกการออกฤทธิ์โดยยับยั้งไม่ให้ IgE ทำปฏิกิริยากับ mast cell ใช้รักษาอาการของโรคภูมิแพ้ต่าง ๆ เช่น โรคที่รุนแรงที่ควบคุมด้วยยาปัจจุบันไม่ได้ผล และมีการศึกษาใหม่ ๆ พบว่า anti-IgE สามารถรักษาและควบคุมอาการของโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ได้ โดยอาจใช้ anti-IgE อย่างเดียว หรือใช้ร่วมกับการทำภูมิคุ้มกันบำบัดก็ได้ ซึ่งสามารถรักษาได้ผลดีทั้ง perennial allergic rhinitis และ seasonal allergic rhinitis

## Abstract

### Anti-IgE Monoclonal Antibody for Treatment of Allergic Rhinitis

Girapong Ungkhara MD

Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine Vajira Hospital, University of Bangkok Metropolis

Allergic rhinitis is one of the important problems in Thailand especially to children and adults living in urban area. The condition impacts the patient's daily activities such as working, studying, sleeping, and etc. Treatments for allergic rhinitis are avoiding allergic agent(s), medical treatment, and immunotherapy. Previous studies reported on the activity of anti-IgE agent, a monoclonal antibody, on several allergic diseases including severe asthma which failed other medical treatments. The drug acts by prevention binding of IgE to its receptor on mast cell surface. Hence, the allergic reaction is blocked at its early phase. Recent studies reported that anti-IgE agent alone or in combination with immunotherapy can effectively treat or control both forms of perennial and seasonal allergic rhinitis.

**Keywords:** allergic rhinitis, anti-IgE monoclonal antibody, immunotherapy

\* ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยกรุงเทพมหานคร

## บทนำ

โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ (allergic rhinitis) เป็นโรคที่พบได้บ่อยและเป็นปัญหาทั่วโลก อุบัติการณ์ทั่วโลกพบประมาณร้อยละ 10-30 ของประชากรทั่วไป<sup>1</sup> สำหรับประเทศไทยมีรายงานพบได้ร้อยละ 20 ของประชากรทั้งหมด<sup>2</sup> จัดเป็นโรคทางเดินหายใจชนิดเรื้อรังที่พบบ่อย<sup>3</sup> มีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย<sup>4,5</sup> และเป็นปัญหาสำคัญของประชากรไทยโดยเฉพาะในเด็กและผู้ป่วยเขตเมือง<sup>6</sup>

เนื่องจากโรคนี้ก่อให้เกิดผลกระทบต่อชีวิตประจำวัน เช่น การเรียน การทำงาน และการนอนหลับ ทำให้คุณภาพชีวิตแยลงส่งผลกระทบต่อภาวะทางเศรษฐกิจทั้งทางตรงและทางอ้อม<sup>7,8</sup> ดังนั้นโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้จึงมีความสำคัญเป็นปัญหาสุขภาพของประชาชน และเป็นปัญหาสาธารณสุขในระยะยาวด้วย เนื่องจากโรคนี้ทำให้เกิดโรคแทรกซ้อนตามมาอีก เช่น หอบหืด ไช้น้ำมูก และนอนกรน เป็นต้น

โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ เป็นโรคที่เกิดจากปฏิกิริยา hypersensitivity (ภาวะภูมิไวเกิน) ต่อสิ่งกระตุ้น โดยจัดแบ่งได้ตาม Gel and Coombs เป็น type I IgE mediated hypersensitivity reaction<sup>9</sup> ปฏิกิริยาภูมิแพ้จะเกิดได้ต้องมี การนำสารก่อภูมิแพ้เข้าร่างกายผ่านทางจมูก ทั่ว ก้นหลาย ๆ ครั้ง ทำให้มีการสร้าง antibody ขึ้น เมื่อสารก่อภูมิแพ้เข้าสู่ร่างกายทางการหายใจ จะถูกจับโดย antigen presenting cell ซึ่งจะนำสารก่อภูมิแพ้ไปทำปฏิกิริยากับ B cell lymphocyte มีการสร้าง antibody ขึ้น เมื่อมีสารก่อภูมิแพ้เข้าสู่ร่างกายอีกครั้ง จะเข้าไปทำปฏิกิริยากับ antibody ที่อยู่บนผิวของ mast cell หรือ basophil ทำให้มีการหลั่งสารต่าง ๆ ที่ทำให้เกิดอาการของโรคภูมิแพ้ เช่น histamine, prostaglandins, leukotrienes ทำให้เกิดอาการต่าง ๆ เช่น คัดจมูก คันจมูก จาม มีน้ำมูกไหล โดยแบ่งอาการออกเป็น 2 ระยะ คือระยะเฉียบพลัน (acute phase) เกิดภายในไม่กี่นาที หลังปฏิกิริยา antigen antibody reaction และระยะหลัง (late phase) ซึ่งจะมีอาการ 4-6 ชั่วโมง หลังปฏิกิริยา<sup>9</sup>

การรักษาโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ ได้แก่ การหลีกเลี่ยงสารก่อภูมิแพ้ การรักษาด้วยยาชนิดต่าง ๆ การรักษาโดยวิธี immunotherapy และการค้นหาต้นเหตุในการเกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้ เพื่อยับยั้งปฏิกิริยาดังแต่เริ่มต้น โดย antibody ที่เกิดขึ้นเมื่อสารก่อภูมิแพ้เข้าสู่ร่างกาย คือ IgE ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญในกระบวนการเกิดโรคภูมิแพ้ จึงมีการศึกษากันอย่างกว้างขวางถึงบทบาทของ IgE ต่อภาวะภูมิแพ้ (allergy) จนถึงปัจจุบันนี้ได้มีการพัฒนาจนสามารถสร้าง monoclonal antibody ต่อ IgE เพื่อนำมาใช้ในการรักษาโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้

## ปฏิกิริยาของ IgE ต่อภาวะภูมิแพ้

การที่ IgE เกี่ยวข้องกับการเกิดจมูกอักเสบภูมิแพ้ นั้นอธิบายได้จากบทบาทของ IgE ต่อปฏิกิริยาภูมิแพ้ พบว่ากลไกกระตุ้นให้มีการสร้าง IgE จะเป็นจุดเริ่มต้นของการเกิดโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ โดยเริ่มจากปฏิกิริยาระหว่างสารก่อภูมิแพ้ (allergen) และการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อสารก่อภูมิแพ้ที่ผ่านเข้าไปที่เยื่อจมูก สารก่อภูมิแพ้จะถูกจับกินโดยเซลล์บางชนิด ได้แก่ dendritic cell หรือ macrophage ซึ่งจะทำหน้าที่นำเสนอสารก่อภูมิแพ้เป็น peptide สั้น ๆ และ ไปกระตุ้น T cell ผ่านสัญญาณระหว่าง CD4+ T cell และ major histocompatibility complex (MHC) II ร่วมกับการกระตุ้นสัญญาณ co-stimulating molecule ได้แก่ B7 และ CD28 ซึ่งถ้าเป็นปฏิกิริยาที่เกิดในคนที่ไม่มีพันธุกรรมโรคภูมิแพ้จะมีการกระตุ้น T cell ชนิด Th2 ให้สร้าง cytokine ต่าง ๆ เช่น interleukin IL-4, IL-5 และ IL-13 โดยที่ IL-4 และ IL-13 จะกระตุ้นให้ B cell สร้าง IgE antibody ผ่านกระบวนการของ IL-4, IL-4R $\alpha$  ส่งต่อสัญญาณเข้าไปที่นิวเคลียสเพื่อกำกับให้มีการสร้าง IgE จากการเกิด E-mRNA transcription และพบว่า antigen-specific IgE จะไปจับกับตัวรับชนิด high-affinity receptor (Fc $\epsilon$ RI) ซึ่งอยู่บนผิว basophil และ mast cell ด้วยส่วนของ Fc ตรงตำแหน่ง CE3 เมื่อร่างกายได้รับการก่อภูมิแพ้ซ้ำจะเข้าจับกับ Fab ของ IgE จำนวน 2 โมเลกุลบนผิว mast cell (crosslinking) ทำให้ mast cell หลั่งสารต่าง ๆ ที่ก่อให้เกิดการอักเสบ ได้แก่ histamine, leukotriene, cytokine และ neural protease เป็นต้น ทำให้ผู้ป่วยเกิดการบวมของเยื่อจมูก มีเสมหะมาก มีการกระตุ้นให้เกิดการจาม และก่อให้เกิดการอักเสบในเยื่อจมูก มีเซลล์ต่าง ๆ เข้ามาที่เยื่อจมูกขึ้น เช่น eosinophil, T cell และ monocyte/macrophage เป็นต้น<sup>10</sup>

IgE จึงเป็นตัวสำคัญต่อการเกิดการอักเสบเรื้อรังของจมูกในผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ การเกิดภาวะหลอดลมไวเกินและเกิดการอุดกั้นของหลอดลมในผู้ป่วยโรคหืด การหาวิธีการยับยั้งการสร้าง IgE น่าจะเป็นหนทางใหม่ในการรักษา ซึ่งวิธีที่จะลดหรือยับยั้งการสร้างได้ คือ การควบคุมการสื่อสารระหว่าง T และ B cell ผ่าน cytokine สำคัญ เช่น IL-4 และ IL-13 หรืออีกวิธีก็คือ การลดปริมาณ free IgE ในเลือดด้วยสาร anti-IgE (ได้แก่ recombinant protein/peptide, monoclonal anti-human IgE หรือ anti-Fc $\epsilon$ RI) ซึ่งสาร anti-IgE จะไปจับกับ IgE ในเลือด ทำให้ปริมาณ free IgE ในเลือดลดลง นอกจากนี้ anti-IgE จะทำให้การกระตุ้นผ่านตัวรับ IgE ลดลง แล้วนำมาทำเป็นวัคซีน เพื่อกระตุ้นให้เกิด anti-IgE auto-antibody ดังนั้นการให้ anti-IgE จึงเป็นเรื่องที่กำลังได้รับความสนใจในงานวิจัยต่าง ๆ ในการนำมาทำเป็นวัคซีน

## ตารางที่ 1 การศึกษา anti-IgE ในผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้

ปีที่ รายงาน	ผู้ นิพนธ์	รูปแบบการวิจัยและ การแบ่งกลุ่ม	ระยะเวลา ที่รักษา (สัปดาห์)	ตัววัดที่สำคัญ	ผลการรักษา
2001	Casale และคณะ <sup>14</sup>	RCT 536 ราย เป็น SAR นาน 12-75 ปี 129 ใ้ anti-IgE 300 มก. 134 ใ้ anti-IgE 150 มก. 137 ใ้ anti-IgE 50 มก. 136 ใ้ placebo	12	- คะแนนอาการทาง จมูกลดลง - การใช้ยา antihistamine ลดลง - คะแนนคุณภาพ ชีวิตเพิ่มขึ้น	- กลุ่มใ้ anti-IgE 300 มก. ดีกว่า placebo (p=0.002) - กลุ่มใ้ anti-IgE 300 มก. ดีกว่า placebo (p=0.001) - กลุ่มใ้ anti-IgE 300 มก. ดีกว่า placebo (p=0.008)
2002	Kuehr และคณะ <sup>16</sup>	RCT 221 ราย เป็น SAR นาน 6-17 ปี 54 ใ้ SIT Birch + placebo 55 ใ้ SIT Birch + anti-IgE 53 ใ้ SIT grass + placebo 59 ใ้ SIT grass + anti-IgE	24	- คะแนนอาการทาง จมูกลดลง	- การใช้ anti-IgE ร่วมกับ SIT ลดอาการผู้ป่วยไ้ร้อยละ 48 (p < 0.001) เมื่อเทียบกับ การใช้ SIT อย่างเดียว
2003	Chervinsky และคณะ <sup>15</sup>	RCT 289 ราย เป็น PAR นาน 12-70 ปี 144 ใ้ anti-IgE 145 ใ้ placebo	16	- คะแนน อาการทาง จมูกลดลง - การใช้ antihistamine ลดลง - คะแนนคุณภาพ ชีวิตเพิ่มขึ้น	- กลุ่มใ้ anti-IgE ดีกว่า placebo (p < 0.001) - กลุ่มใ้ anti-IgE ดีกว่า placebo (p < 0.05) - กลุ่มใ้ anti-IgE ดีกว่า placebo (p=0.001)
2004	Vignola และคณะ <sup>13</sup>	RCT 405 ราย เป็น PAR 12-74 ปี 209 ใ้ anti-IgE 196 ใ้ placebo	28	- คะแนนอาการ ทางจมูก	- ค่าคะแนนรวมของอาการ เทียบกับ placebo ลดลง (p < 0.001)

RCT = randomized controlled trial, SAR = seasonal allergic rhinitis, SIT = specific immunotherapy, PAR = perennial allergic rhinitis

การใช้ anti-IgE รักษา IgE mediated disease เริ่มมีตั้งแต่ ปี ค.ศ. 1987 โดย anti-IgE จะออกฤทธิ์จับแน่นกับ receptor ที่จำเพาะของ IgE ที่อยู่รอบ mast cell, basophil และ membrane boundary (mIgE) บน IgE-expression B cell เท่านั้น<sup>11</sup> ซึ่ง anti-IgE จะจับกับ high affinity FcεRI ของ IgE ในระบบไหลเวียนของเลือดและทำให้ระดับ IgE ร้อยละ 84-99 ลดลง<sup>12</sup> ทำให้ผู้ป่วยมีปริมาณ IgE ลดลงมาก และไม่ก่อให้เกิดปฏิกิริยา anaphylaxis นอกจากนี้ยังลดประสิทธิภาพของกระบวนการ

การ antigen-presenting cell ด้วย เพราะลดปริมาณของ FcεRI และ FcεRII ซึ่งจะทำการอักเสบจากภูมิแพ้ลดลงได้มากที่สุด การใช้ anti-IgE ในผู้ป่วยที่มีหอบหืดร่วมกับจมูกอักเสบภูมิแพ้ ในการศึกษาแบบ randomized control trial (RCT) ในผู้ป่วย 405 ราย พบว่า anti-IgE ทำให้ symptom scores ของทั้งสองโรคดีขึ้น และเมื่อวัดคุณภาพชีวิตทุก 8 สัปดาห์ จะพบว่าผู้ป่วยจะมีคุณภาพชีวิตดีขึ้นหลังใ้ anti-IgE<sup>13</sup> anti-IgE สามารถทำให้ระดับ free IgE ในเลือดลดลงและสามารถลด

ตารางที่ 2 ขนาดยา omalizumab ตามน้ำหนักตัวและระดับของ IgE ในเลือด

ระดับของ IgE (IU/ml)	ขนาดยา omalizumab (มก./ครั้ง) ตามน้ำหนักตัว (กก.)									
	> 20-25	> 25-30	> 30-40	> 40-50	> 50-60	> 60-70	> 70-80	> 80-90	> 90-125	> 125-150
≥ 30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
> 100-200	150	150	150	300	300	300	300	300		
> 200-300	150	150	225	300	300					
> 300-400	225	225	300							
> 400-500	225	300								
> 500-600	300	300								
> 600-700	300									

อาการของผู้ป่วย seasonal allergic rhinitis ในการศึกษาแบบ RCT ในผู้ป่วย 536 ราย<sup>14</sup> และมีการศึกษาแบบ RCT ในผู้ป่วย perennial allergic rhinitis 289 ราย โดยดู mean daily nasal severity score หลังได้รับยาพบว่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญ และพบว่าทำให้คุณภาพชีวิตดีขึ้นหลังได้รับ anti-IgE<sup>15</sup> (ตารางที่ 1)

การศึกษาแบบ RCT ในการรักษาโรคภูมิแพ้ในเด็ก 221 ราย (อายุ 6-17 ปี) พบว่าการให้ anti-IgE ร่วมกับ immunotherapy ได้ผลการรักษาดีกว่าการใช้ immunotherapy อย่างเดียว โดยทำให้อาการหลังรักษา 24 สัปดาห์ดีขึ้นกว่ากลุ่มไม่ได้รับยา<sup>16</sup> (ตารางที่ 1) anti-IgE ทำให้การทำงานของ FcεRI และ IgE ลดลงทำให้เกิด immune tolerance ระหว่างที่ทำ immunotherapy จึงเหมาะสำหรับการรักษาผู้ป่วยที่ต้องการเพิ่ม immunotherapy ให้ขึ้นถึงระดับ maintenance dose อย่างรวดเร็ว<sup>17</sup>

### ข้อบ่งชี้ในการใช้ anti-IgE

Anti-IgE ที่มีใช้กับผู้ป่วยในทางคลินิก ได้แก่ omalizumab ซึ่งมีข้อบ่งชี้การใช้ในยุโรปคือ ใช้สำหรับเด็กโตและผู้ใหญ่ อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 12 ปี ที่มีอาการ severe persistent allergic asthma ที่ไม่สามารถควบคุมอาการโดยการให้ high dose inhaled steroid with long acting beta agonist สำหรับข้อบ่งชี้ในการใช้ anti-IgE ในประเทศไทยใช้สำหรับรักษาโรคหืดในผู้ใหญ่และเด็กอายุ 6 ปี ขึ้นไป ที่มีอาการปานกลางถึงรุนแรง และไม่สามารถควบคุมได้ด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดสูด โดยสามารถลดอุบัติการณ์ของอาการหืดกำเริบในผู้ป่วยเหล่านี้ได้ แต่ในประเทศไทยการใช้สำหรับโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ แม้ว่าจะมีประสิทธิภาพในการรักษา แต่ยังไม่เหมาะจะนำมาใช้ เนื่องจากยามีราคาค่อนข้างสูง

### ขนาดของยาที่ใช้

ขนาดของ omalizumab ที่ให้ขึ้นกับน้ำหนักและระดับของ IgE ในเลือดโดยให้อย่างน้อย 0.016 มก./กก./IgE (IU/ml) โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 4 สัปดาห์และให้ได้ทุก 2 หรือ 4 สัปดาห์<sup>18</sup> (ตารางที่ 2)

ผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุดของ anti-IgE คือ ผื่นที่ผิวหนัง (urticaria) และอาจมี ปวดศีรษะ ติดเชื้อในทางเดินหายใจส่วนบน โพรงอากาศข้างจมูกอักเสบ nasopharyngitis<sup>19</sup> และมีรายงานเกิด anaphylaxis ได้ 1:1723 รายที่รักษา

### สรุป

Anti-IgE monoclonal antibody มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ และโรคหืดจากภูมิแพ้ได้ดี โดยมีข้อบ่งชี้ทั้งในและต่างประเทศ สำหรับโรคหอบหืดที่มีอาการรุนแรงและไม่สามารถควบคุมได้ด้วยยาปัจจุบัน แต่เนื่องจากราคาขายที่ค่อนข้างสูง จึงยังเป็นปัญหาที่ต้องคำนึงถึงความคุ้มค่าในการนำมาใช้รักษาโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ แม้ว่ากลไกของยาจะเข้าไปปรับปรุงกลไกการเกิดโรคภูมิแพ้ในระยะเริ่มต้นเพื่อลดการเกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้ในโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ได้ก็ตาม

### เอกสารอ้างอิง

1. Dykewicz MS, Fineman S. Executive Summary of Joint Task Force Practice Parameters on diagnosis

- and management of rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81(5 Pt 2): 463-8.
2. Bunnag C, Jareoncharsri P, Voraprayoon S, Prasansuk S. A survey of allergic rhinitis in Thais. *Siriraj Hosp Gaz* 1995; 47: 1027-31.
  3. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. ARIA in the pharmacy: management of allergic rhinitis symptoms in the pharmacy. *Allergy* 2004; 59: 373-87.
  4. Bunnag C, Leurmarnkul W, Jareoncharsri P, Tunsuriyawong P, Assanasen P, Pawankar R. Quality of life assessment in Thai patients with allergic rhinoconjunctivitis using the SF-36 questionnaire (Thai version). *Rhinology* 2005; 43: 99-103.
  5. Bunnag C, Leurmarnkul W, Jareoncharsri P, Tunsuriyawong P, Assanasen P, Pawankar R. Quality of life impairment due to allergic rhinoconjunctivitis: comparison of the SF-36 and the rhinoconjunctivitis quality of life (Rcq-36) questionnaire in Thai patients. *J World Allergy Org* 2005; 17: 186-92.
  6. Trankultivakorn M, Sangsupawanich P, Vichyanond P. Time trends of the prevalence of asthma, rhinitis and eczema in Thai children-ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) phase three. *J Asthma* 2007; 44: 609-11.
  7. Dykewicz MS. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(2 Suppl): S520-9.
  8. Berger WE. Allergic rhinitis in children: diagnosis and management strategies. *Paediatr Drugs* 2004; 6: 233-50.
  9. Bernstein JA. Allergic and mixed rhinitis: epidemiology and natural history. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31: 365-9.
  10. Baroody FM. Allergic rhinitis: broader disease effects and implications for management. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 128: 616-31.
  11. Chang TW. The pharmacological basis of anti-IgE therapy. *Nat Biotechnol* 2000; 18: 157-62.
  12. MacGlashan DW Jr, Bochner BS, Adelman DC, Jardieu PM, Togias A, McKenzie-White J, et al. Down-regulation of Fc(epsilon)RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol* 1997; 158: 1438-45.
  13. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedgecock S, Blogg M, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* 2004; 59: 709-17.
  14. Casale TB, Condemi J, LaForce C, Nayak A, Rowe M, Watrous M, et al. Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286: 2956-67.
  15. Chervinsky P, Casale T, Townley R, Tripathy I, Hedgecock S, Fowler-Taylor A, et al. Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 160-7.
  16. Kuehr J, Brauburger J, Zielen S, Schauer U, Kamin W, Von Berg A, et al. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 274-80.
  17. Parks KW, Casale TB. Anti-immunoglobulin E monoclonal antibody administered with immunotherapy. *Allergy Asthma Proc* 2006; 27(2 Suppl 1): S33-6.
  18. Hochhaus G, Brookman L, Fox H, Johnson C, Matthews J, Ren S, et al. Pharmacodynamics of omalizumab: implications for optimised dosing strategies and clinical efficacy in the treatment of allergic asthma. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 491-8.
  19. D'Amato G, Perticone M, Bucchioni E, Salzillo A, D'Amato M, Liccardi G. Treating moderate-to-severe allergic asthma with anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab). An update. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2010; 42: 135-40.