

Antiinmunoglobulina E, un anticuerpo monoclonal, en el tratamiento de las enfermedades respiratorias

P. Cabrera-Navarro

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas. España.

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal que interrumpe la reacción alérgica, independientemente de cuál sea el alérgeno, bloqueando la inmunoglobulina E (IgE) libre, de forma que le impide unirse a sus receptores celulares y poner en marcha la cascada de mediadores de la inflamación alérgica. Además, presenta otros efectos biológicos de especial interés, como disminuir la expresión de los receptores de membrana para la IgE y la infiltración eosinófila bronquial. Los ensayos clínicos han demostrado su utilidad clínica en la mayoría de las enfermedades alérgicas, junto con una gran seguridad terapéutica. No obstante, su alto precio hace que se reserve para los casos de asma de mayor gravedad y mala respuesta al tratamiento convencional.

Palabras clave: Asma. Anti-IgE. Omalizumab. Anticuerpos monoclonales.

Introducción

La respuesta inmunológica de las células T *helper* 2 (Th2) se caracteriza por inducir, de forma conjunta y por medio de interleucinas (IL), una reacción humoral con sobreproducción de inmunoglobulina E (IgE) y una reacción celular de predominio eosinófilo. Éste es el mecanismo básico de la defensa inmunológica frente a parásitos. De una forma patológica, la misma respuesta Th2, con su conjunto IgE/eosinofilia, es responsable del desarrollo de enfermedades respiratorias de carácter atópico como la rinitis, el asma o la aspergilosis broncopulmonar alérgica¹⁻³. Este tipo de reacción también se ha descrito en diversos modelos animales⁴.

Así pues, los esfuerzos de la investigación terapéutica frente a las enfermedades alérgicas se han dirigido bien a neutralizar las señales que impiden la producción eosinófila, bien a neutralizar la IgE libre. La primera de

Anti-Immunoglobulin E, a Monoclonal Antibody to Treat Respiratory Disorders

Omalizumab is a monoclonal antibody that interrupts allergic reaction—irrespective of the nature of the allergen—by blocking free immunoglobulin E (IgE). The IgE is thus prevented from attaching to cell receptors and setting in motion an allergic cascade of inflammatory mediators. Other interesting biological effects of omalizumab are that it downregulates IgE receptor expression on cell membranes and reduces bronchial eosinophilic infiltration. Clinical trials have demonstrated omalizumab's efficacy and safety in treating most allergic disorders. However, given its high cost, omalizumab is generally reserved for more severe cases of asthma and for asthma that responds poorly to conventional treatments.

Key words: Asthma. Anti-immunoglobulin E. Omalizumab. Monoclonal antibodies.

estas posibilidades se ha investigado con anticuerpos monoclonales anti-IL-5, la señal prioritaria para la producción, quimiotaxis e inhibición de la apoptosis celular de los eosinófilos. Desafortunadamente, aunque la inhibición de la IL-5 controló la población de eosinófilos, no afectó a la hiperrespuesta bronquial de los enfermos de asma, por lo que su beneficio terapéutico se ha considerado limitado⁵.

La otra diana a la que se ha dirigido la biología molecular para controlar el asma es la IgE. El omalizumab (rhuMAB-E25), un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE, se ha comercializado en varios países como fármaco antiastmático. Se trata del primer anticuerpo monoclonal que se comercializa para el tratamiento del asma⁶.

La terapéutica con anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales son muy precisos en sus objetivos e identifican: proteínas séricas, marcadores celulares y agentes patógenos. Por ello han conquistado como reactivos un papel relevante en la investigación molecular. Su precisión es tal que se han conocido como “balas mágicas”, y han llegado a servir como vehículos de agentes terapéuticos contra el cáncer. La res-

Correspondencia: Dr. P. Cabrera-Navarro.
Servicio de Neumología.

Hospital Universitario Dr. Negrín.

Barranco de la Ballena, s/n.

35020 Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas. España.

Correo electrónico: pcabnav@gobiernodecanarias.org

Recibido: 6-5-2005; aceptado para su publicación: 7-6-2005.

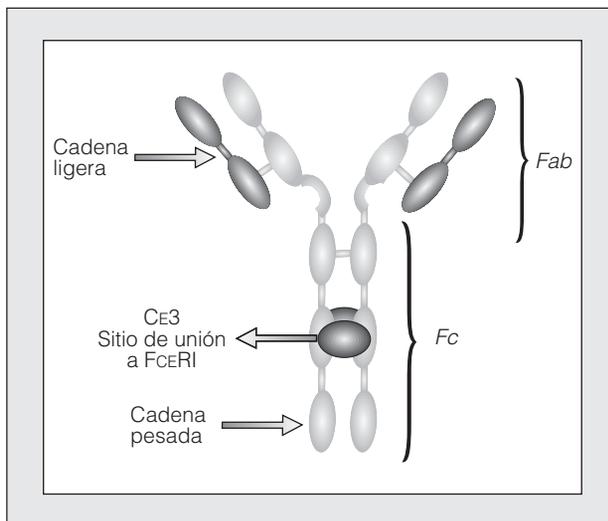


Fig. 1. Esquema de la estructura de la inmunoglobulina E (IgE) humana. La región *Fab* es la parte variable de la molécula en la que reside su capacidad de reconocimiento del alérgeno específico; la región *Fc* es parte común de la IgE donde reside el dominio Cε3 para su unión a los receptores de la membrana celular. Obsérvese que este dominio se expresa a ambos lados de la molécula.

puesta habitual en la formación de anticuerpos es de carácter policlonal, lo que implica que frente al agente extraño se forman diferentes anticuerpos que reconocen diferentes partes de la estructura molecular del agente (determinantes antigénicos o epitopos), pero cada uno de esos anticuerpos procede de un clon celular determinado de células B. Así pues, ante un agente extraño, múltiples clones de linfocitos B participan en la respuesta inmunológica normal, reconociendo cada uno de ellos una parte concreta del agente. Los anticuerpos monoclonales se consiguen seleccionando un clon de células B que produce un anticuerpo específico que sólo reacciona con un determinante antigénico del agente extraño. Esta especificidad disminuye las reacciones frente a epitopos comunes que se expresan en diferentes moléculas y que darían lugar a reactividades cruzadas⁷.

El aislamiento de un clon de linfocitos B permite producir un anticuerpo monoclonal. Sin embargo, el cultivo de las células B apenas se puede mantener pocos días en el laboratorio. Por ello se han desarrollado técnicas que permiten tener un cultivo celular "inmortal", bien por transformación vírica de las células B aisladas y/o fusión de las mismas con células neoplásicas monoclonales de mieloma múltiple. El cultivo celular resultante se conoce como "hibridoma" y constituye una fuente inagotable de anticuerpos monoclonales⁸.

Aunque la elevación de la IgE sérica se ha ligado siempre al asma asociada a atopía, en menor cuantía pero de forma significativa también se incrementa en los asmáticos no alérgicos⁹. Su producción por los linfocitos B se induce por la acción de la IL-4 e IL-13, procedente de las células Th2 activadas.

La estructura de la IgE la componen 2 cadenas pesadas y 2 cadenas ligeras; la zona donde se sitúan estas últimas se conoce como región *Fab* y constituye el área variable de la inmunoglobulina y la zona de reconoci-

miento del alérgeno. La región constante, conocida como *Fc*, está constituida exclusivamente por las cadenas pesadas; en ella se aloja el dominio Cε3, punto de unión de la IgE con los receptores específicos de la membrana de diferentes estirpes celulares (fig. 1). Mastocitos y basófilos tienen en su superficie receptores de alta afinidad para la IgE (FcεRI), mientras que eosinófilos y linfocitos B están dotados de receptores de baja afinidad (FcεRII, también conocidos como CD23).

La IgE libre tiene una vida media muy corta, en gran medida por ligarse rápidamente a los receptores celulares, motivo por el cual resulta muy activa biológicamente aun en muy bajas concentraciones.

La activación alérgica de la IgE unida a receptores celulares, por medio de los receptores FcεRI, provoca la liberación de mediadores de la inflamación tanto preformados como sintetizados *de novo*. Por ello, la inhalación de alérgenos en asmáticos sensibilizados provoca obstrucción temprana y tardía de las vías aéreas y caída del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁). Además, la IgE regula la producción de sus propios receptores celulares^{10,11}.

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal que se fija específicamente al dominio Cε3 de la IgE e impide la unión con sus receptores celulares^{11,12}. La técnica para la producción de este anticuerpo monoclonal consiste en inyectar al ratón IgE humana purificada, de forma que éste produce múltiples anticuerpos frente a la inmunoglobulina. Una vez que la producción llega al máximo, se le extirpa el bazo y se selecciona el clon productor de anticuerpos anti-Cε3, que se fusiona con células de mieloma para crear el hibridoma productor de anti-IgE. Sin embargo, la anti-IgE murina que se consigue del hibridoma no puede administrarse al paciente por ser una proteína extraña que daría lugar a una reacción anafiláctica. Para evitar esta posibilidad, se sigue un proceso de laboratorio conocido como "humanización" del anticuerpo monoclonal. Este proceso consiste en separar los últimos segmentos de la porción *Fab* del anticuerpo monoclonal, la parte que reconoce el dominio Cε3 de la IgE humana, y montarlo sobre una inmunoglobulina G₁ humana, de forma que el residuo murino del producto final es mínimo e incapaz de suscitar una reacción inmunológica en el huésped.

Como quiera que el dominio Cε3 está expresado a ambos lados de la IgE, el bloqueo de uno de ellos por el omalizumab aún permite el enclavamiento de la IgE a los receptores celulares, por el otro lado de la molécula. Así pues, cada molécula libre de IgE ha de ser bloqueada por 2 moléculas de omalizumab.

Por otra parte, una vez unida a los receptores celulares, la IgE sufre una transformación espacial para favorecer el reconocimiento del alérgeno. Esta transformación espacial también afecta al dominio Cε3, haciéndolo irreconocible para el omalizumab. Esto supone una situación ventajosa desde el punto de vista terapéutico, ya que la unión del omalizumab al Cε3 libre del otro lado de la IgE consumiría gran cantidad del fármaco y no impediría la liberación celular de mediadores de la inflamación. Así pues, el omalizumab sólo se puede unir a la IgE no ligada a receptores celulares^{13,14}.

Efectos del omalizumab *in vitro*

El primer estudio con omalizumab en humanos demostró que la concentración sérica de IgE libre descendía rápidamente tras la administración del fármaco¹⁵.

Las evidencias previas mostraban que tanto la IgE libre como la exposición a alérgenos regulaban la sobreexpresión de los receptores celulares de IgE^{10,11,16}. Estas evidencias se han visto ratificadas en estudios de individuos tratados con omalizumab en quienes se ha demostrado que este fármaco disminuye un 93% los receptores FcεRI de los basófilos¹⁷.

Por otra parte, este mismo hallazgo se manifestó en biopsias bronquiales de enfermos asmáticos tratados con omalizumab. En ellas, además, se puso de manifiesto el descenso de otros marcadores de la inflamación mediada por la IgE: IL-4, proteína catiónica de los eosinófilos y la propia IgE ligada a sus receptores celulares¹⁸.

Efectos clínicos del omalizumab

La administración del fármaco consigue disminuir la respuesta cutánea frente a alérgenos. En un estudio con 47 pacientes afectados de rinitis alérgica con sensibilización a ácaros se puso de manifiesto que, después de 6 meses de tratamiento con omalizumab, el área media (\pm desviación estándar) de la reacción cutánea descendió de forma significativa¹⁹, de 181 ± 42 a 61 ± 15 mm².

En cuanto al impacto que este tratamiento tiene sobre la hiperrespuesta bronquial, los resultados han sido contradictorios. En un estudio de 46 asmáticos tratados con omalizumab durante 16 semanas no se evidenció cambio en la PC₂₀ (concentración del agente broncoconstrictor capaz de causar un descenso del 20% en el FEV₁) de la prueba de metacolina¹⁸.

En otro estudio para evaluar la respuesta temprana frente a la provocación inhalatoria con alérgenos en 20 pacientes adultos, los que siguieron tratamiento con omalizumab precisaron mayor cantidad de alérgeno tras el tratamiento que la que necesitaban previamente para una caída del 15% del FEV₁ (PC₁₅)²⁰.

Otros investigadores han medido el descenso del FEV₁, temprano y tardío, tras la inhalación de alérgenos. En los tratados con omalizumab disminuyó de forma significativa el descenso del FEV₁ en ambas respuestas²¹.

En lo que se refiere a la rinitis alérgica, todos los estudios evidencian una buena respuesta al omalizumab. La publicación con mayor casuística, 536 enfermos con rinitis estacional, puso en evidencia una mejoría clínica de los enfermos tratados²². Otro estudio de carácter clínico, con pacientes alérgicos al polen de abedul, ha demostrado que, durante la estación polínica, los enfermos tratados con omalizumab tuvieron menos síntomas y mejor calidad de vida que los tratados con placebo²³. El mismo grupo de investigadores ha demostrado que este tipo de enfermos, en la época de mayor polinización, no incrementan la población de eosinófilos en la mucosa nasal, a diferencia de lo que ocurre en los no tratados²⁴.

En un total de 405 enfermos con asma y rinitis alérgica concomitante, el tratamiento con omalizumab mejoró la calidad de vida en ambos aspectos de la enfermedad²⁵.

Además, la respuesta nasal frente a alérgenos se inhibe en los pacientes tratados frente al grupo placebo, tanto si se mide la respuesta desde el punto de vista clínico como a través de los marcadores de la inflamación en el líquido del lavado nasal²⁶.

Aunque la mayoría de los estudios se han realizado en pacientes con rinitis estacional, hallazgos similares se han encontrado en la rinitis alérgica perenne²⁷.

Con todo, la indicación principal del fármaco es el asma asociada a atopia, con incremento de la IgE sérica. Uno de los primeros estudios con enfermos asmáticos demostró que la IgE sérica de los tratados disminuyó un 95%, mientras que se mantenía sin cambios en los que recibieron placebo. Además, la puntuación de síntomas diarios fue menor en los enfermos que siguieron tratamiento con omalizumab. En este estudio, los enfermos padecían asma persistente moderada o grave y todos seguían tratamiento con glucocorticoides (GCE) inhalados u orales; aunque la diferencia no fue significativa, fueron más los enfermos que pudieron abandonar los GCE en el grupo activo que en el grupo placebo²⁸. Sin embargo, en otra publicación con una población de asmáticos de la misma gravedad y mayor número, 546 enfermos, se demostró, de forma muy significativa, que el omalizumab era muy útil en la reducción de la dosis de los GCE inhalados²⁹.

En un estudio pediátrico, en niños de 6 a 12 años, se objetivó una mejoría en los parámetros de calidad de vida, sin complicaciones significativas³⁰.

Sin embargo, parece que el mayor beneficio se obtiene en los pacientes con asma asociada a atopia y de carácter persistente grave. Son múltiples las publicaciones al respecto. En este sentido, el fármaco se ha mostrado eficaz en enfermos con asma de alto riesgo por su necesidad reciente de tratamiento en urgencias o historia de intubación traqueal, en quienes reduce significativamente el número de agudizaciones³¹. Además, en este tipo de asmáticos reduce la tasa anual de hospitalización³². Esta impresión se confirmó en un reciente análisis de los factores de predicción de buena respuesta al tratamiento con omalizumab: el fármaco era más eficaz en sujetos con alto consumo de GCE inhalados, en aquellos con visitas frecuentes a servicios de urgencias y en aquellos con peor función respiratoria³³.

En un estudio que agrupa ensayos clínicos de metodología similar, en los que el 93% de los pacientes cumplían criterios de asma persistente grave, al analizar a 4.308 enfermos, de los que 2.511 fueron tratados con omalizumab, se puso de manifiesto de forma significativa que disminuía la tasa de exacerbaciones por asma y la frecuentación de los servicios de urgencias. Además, el análisis de subgrupos pone en evidencia que existe una tendencia no significativa, a que ocurran menos exacerbaciones en los enfermos que tienen mayor tasa de IgE, los que tienen peor FEV₁ y los más jóvenes³⁴.

Aún no hay publicaciones acerca de la utilidad del fármaco en el asma ocupacional, aunque parece ser útil en otras manifestaciones atópicas relacionadas con la profesión³⁵.

El fármaco se presenta en inyectables para administración subcutánea con pauta quincenal o mensual. La

dosis se calcula en relación con el peso y la concentración sérica de IgE. Aunque se han realizado algunos estudios para administrar el omalizumab en forma de aerosol, esta vía de administración aún no está reconocida³⁶.

En lo que se refiere a la seguridad del fármaco, en los ensayos clínicos que se han llevado a cabo hasta la actualidad se describen los mismos efectos adversos en el grupo activo que en el placebo. En un estudio para valorar la seguridad del omalizumab en niños, se analizó a largo plazo a 225 pacientes de 6 a 12 años de edad, entre los que sólo 11 tuvieron algún episodio de urticaria bien controlada con antihistamínicos y sólo en uno de ellos fue necesaria la retirada del fármaco³⁷.

Otro ensayo clínico en el que se formaron 3 grupos, uno tratado con altas dosis, otro con dosis bajas y un grupo placebo, con un centenar de pacientes cada grupo, el análisis de los efectos adversos no mostró diferencias significativas entre ellos. No obstante, hubo 14 casos de urticaria entre los que recibieron tratamiento y 3 en el grupo placebo²⁸.

El inmunocomplejo constituido por la IgE libre y las 2 moléculas de omalizumab que la bloquean no tiene capacidad para fijar el complemento y carece de poder como inmunopatógeno, siendo eliminado por los leucocitos y el sistema reticuloendotelial^{38,39}. En los miles de enfermos tratados que figuran en las publicaciones médicas no se ha descrito ningún caso de enfermedad por inmunocomplejos ni alteraciones de la función renal.

Por otra parte, la humanización del fármaco hace que la molécula tenga menos de un 5% de procedencia murina; el resto de la estructura es una inmunoglobulina G₁ humana. La mínima porción murina del omalizumab es incapaz de suscitar un mecanismo de hipersensibilidad. Por ello, de 212 enfermos que cumplieron 20 semanas de tratamiento, ninguno desarrolló anticuerpos contra el omalizumab²⁸.

Uno de los inconvenientes del omalizumab es el precio. Este inconveniente es común a todos los fármacos desarrollados con técnica de anticuerpos monoclonales, por el alto coste de su producción. En EE.UU. se estima que el tratamiento anual, dependiendo de la dosis utilizada, oscila entre 5.000 y 10.000 dólares. Este condicionante ha hecho que los servicios nacionales de salud restrinjan su indicación para casos de asma grave. Un estudio de coste-eficacia de omalizumab aconseja el fármaco para los casos en que existe un mal control de la enfermedad, a pesar de utilizar todas las posibilidades terapéuticas disponibles para el asma. Además, al menos en EE.UU., ahorraría costes en los enfermos que tuviesen ingresos hospitalarios superiores a 20 días al año^{40,41}.

En resumen, el omalizumab es un anticuerpo monoclonal que interrumpe la reacción alérgica, independientemente de cuál sea el alérgeno. La interrupción se lleva cabo bloqueando la IgE libre, de forma que le impide unirse a sus receptores celulares y poner en marcha la cascada de mediadores de la inflamación. Por otra parte, tiene la ventaja de no unirse a la IgE enclavada en los receptores celulares, lo que supondría un alto consumo del fármaco sin que tuviese utilidad terapéutica. Además, el omalizumab presenta otros efectos biológicos

de especial interés: disminuir la expresión de los receptores de membrana para la IgE y la infiltración eosinófila bronquial. Los ensayos clínicos han demostrado su utilidad en la mayoría de las enfermedades alérgicas, junto a una gran seguridad terapéutica. No obstante, su alto precio hace que se reserve para los casos de asma de mayor gravedad y mala respuesta al tratamiento convencional, lo que coincide con los factores que predicen la mejor respuesta terapéutica: enfermos con altas dosis de GCE inhalados, altas tasas de IgE sérica, repetidas visitas a servicios de urgencias y mala función respiratoria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Burrows B, Martínez FD, Halonen A, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin test reactivity to allergens. *N Engl J Med.* 1989;320:271-7.
2. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med.* 1991;325:1067-71.
3. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110:685-92.
4. Torres R, Picado C, De Mora F. Descubriendo el asma de origen alérgico a través del ratón. Un repaso a la patogenia de los modelos de asma alérgica en el ratón y su similitud con el asma alérgica humana. *Arch Bronconeumol.* 2005;41:141-52.
5. Leckie MJ, Ten Brinke A, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet.* 2000;356:2144-8.
6. Easthope S, Jarvis B. Omalizumab. *Drugs.* 2001;61:253-60.
7. Nelson PN, Reynolds GM, Waldron EE, Ward E, Giannopoulos K, Murray PG. Monoclonal antibodies. *Mol Pathol.* 2000;53:111-7.
8. Breedveld FC. Therapeutic monoclonal antibodies. *Lancet.* 2000;355:735-40.
9. Beeh KM, Ksoll M, Buhl R. Elevation of total serum immunoglobulin E is associated with asthma in nonallergic individuals. *Eur Respir J.* 2000;16:609-14.
10. Saini SS, MacGlashan DW Jr, Sterbinsky SA, Togias A, Adelman DC, Lichtenstein LM, et al. Down-regulation of human basophil IgE and FC epsilon RI alpha surface densities and mediator release by anti-IgE-infusions is reversible *in vitro* and *in vivo*. *J Immunol.* 1999;162:5624-30.
11. Oettgen HC, Geha RS. IgE in asthma and atopy: cellular and molecular connections. *J Clin Invest.* 1999;104:829-35.
12. Presta LG, Lahr SJ, Shields RL, Porter JP, Gorman CM, Fendly BM, et al. Humanization of an antibody directed against IgE. *J Immunol.* 1993;151:2623-32.
13. Chang TW. The pharmacological basis of anti-IgE therapy. *Nat Biotechnol.* 2000;18:157-62.
14. Thomas D, Saban R, Jardieu P. Inhibition of allergic reactions with antibodies to IgE. *Int Arch Allergy Immunol.* 1995;107:308-12.
15. Malveaux FJ, Conroy MC, Adkinson NF Jr, Lichtenstein LM. IgE receptors on human basophils. Relationship to serum IgE concentration. *J Clin Invest.* 1978;62:176-81.
16. Rajakulasingam K, Till S, Ying S, Humbert M, Barkans J, Sullivan M, et al. Increased expression of high affinity IgE (Fc epsilon RI) receptor-alpha chain mRNA and protein-bearing eosinophils in human allergen-induced atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:233-40.
17. 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.
18. Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, et al. 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.
19. Schulman ES. Development of a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) for the treatment of allergic respiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:S6-S11.

20. Boulet LP, Chapman KR, Cote J, Kalra S, Bhagat R, Swystun VA, et al. Inhibitory effects of an anti-IgE antibody E25 on allergen-induced early asthmatic response. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:1835-40.
21. Fahy JV, Fleming HE, Wong HH, Liu JT, Su JQ, Reimann J, et al. The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:1828-34.
22. Casale TB, Condemi J, La Force C, Nayak A, Rowe M, Watrous M, et al; Omalizumab Seasonal Allergic Rhinitis Trail Group. Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;286:2956-67.
23. Adelroth E, Rak S, Haahtela T, Aasand G, Rosenhall L, Zetterstrom O, et al. Recombinant humanized mAb-E25, an anti-IgE mAb, in birch pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:253-9.
24. Plewako H, Arvidsson M, Petruson K, Oancea I, Holmberg K, Adelroth E, et al. The effect of omalizumab on nasal allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110:68-71.
25. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedegcock 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.
26. Hanf G, Noga O, O'Connor A, Kunkel G. Omalizumab inhibits allergen challenge-induced nasal response. *Eur Respir J.* 2004;23:414-8.
27. Chervinsky P, Casale T, Townley R, Tripathy I, Hedegcock 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.
28. Milgrom H, Fick RB Jr, Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Watrous ML, et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhuMAB-E25 Study Group. *N Engl J Med.* 1999;341:1966-73.
29. Soler M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J.* 2001;18:254-61.
30. Lemanske RF Jr, Nayak A, McAlary M, Everhard F, Fowler-Taylor A, Gupta N. Omalizumab improves asthma-related quality of life in children with allergic asthma. *Pediatrics.* 2002;110:e55.
31. Holgate S, Bousquet J, Wenzel S, Fox H, Liu J, Castellsague J. Efficacy of omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, in patients with allergic asthma at high risk of serious asthma-related morbidity and mortality. *Curr Med Res Opin.* 2001;17:233-40.
32. Corren J, Casale T, Deniz Y, Ashby M. Omalizumab, a recombinant humanized anti-IgE antibody, reduces asthma-related emergency room visits and hospitalizations in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:87-90.
33. Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, Lumry W, Freeman P, Fox H. Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest.* 2004;125:1378-86.
34. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, Buhl R, Holgate S, Wenzel S, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy.* 2005;60:302-8.
35. Leynadier F, Doudou O, Gaouar H, Le Gros V, Bourdeix I, Guyomarch-Cocco L, et al. Effect of omalizumab in health care workers with occupational latex allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:360-1.
36. Fahy JV, Cockcroft DW, Boulet LP, Wong HH, Deschesnes F, Davis EE, et al. Effect of aerosolized anti-IgE (E25) on airway responses to inhaled allergen in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1023-7.
37. Gupta N, McAlary M, Fowler-Taylor A. Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91:182-8.
38. Fox JA, Hotaling TE, Struble C, Ruppel J, Bates DJ, Schoenhoff MB. Tissue distribution and complex formation with IgE of an anti-IgE antibody after intravenous administration in cynomolgus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996;279:1000-8.
39. Liu J, Lester P, Builder S, Shire SJ. Characterization of complex formation by humanized anti-IgE monoclonal antibody and monoclonal human IgE. *Biochemistry.* 1995;34:10474-82.
40. Oba Y, Salzman GA. Cost-effectiveness analysis of omalizumab in adults and adolescents with moderate-to-severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:265-9.
41. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert 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;60:309-16.