

Rinitis y anti-IgE (Omalizumab)

*Rubén Félix Toledo, Rosa Martínez López, José M.^a Negro Álvarez
Juan Carlos Miralles López*

La unión de la IgE a receptores específicos de determinadas células, y la activación de éstas tras el contacto con el alérgeno, produce la liberación de los mediadores responsables de la clínica alérgica. Existen dos tipos de receptores para la IgE: de alta afinidad (FcεRI), presente en mastocitos, basófilos, monocitos, eosinófilos y células de Langerhans; y los de baja afinidad (FcεRII/CD23), implicado en funciones de presentación del antígeno (FcεRII de linfocitos B) y en la regulación de la síntesis de IgE¹. La IgE puede modular el grado de expresión de sus propios receptores, de alta y baja afinidad, de manera que a mayor nivel de IgE, aumenta la densidad de sus receptores y la reactividad de sus mastocitos y basófilos, y disminuyen con la reducción de sus niveles². Cuando se une la IgE al FcεRI se forma una interacción entre el dominio C3ε de la IgE y la cadena alfa del receptor de alta afinidad.

1. ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-IGE

La aparición de los Anticuerpos monoclonales (AcMo) ha revolucionado desde hace tres décadas el campo de la inmunología y, por ende, de la alergología.

Los primeros anticuerpos monoclonales que aparecieron fueron de origen murino, con gran especificidad para la IgE, y su principal problema era que podían inducir la formación de Ac y producir reacciones anafilácticas. Posteriormente se han obtenido anticuerpos quiméricos y humanizados, no anafilactógenos. El anticuerpo con el que se han hecho la mayoría de ensayos clínicos ha

sido el anticuerpo monoclonal humanizado E-25 (rhuMAB-E25), que tiene sólo un 5% de proteína humana, obtenido a partir del murino Mae11³. Las propiedades que se buscaban en dicho Ac eran:

1. Debe unirse selectivamente al dominio C3ε de la IgE libre, bloqueando la unión al receptor de alta afinidad.
2. No debe unirse a la IgE fijada a mastocitos y basófilos.
3. No inducir la liberación de mediadores.

El anticuerpo rhuMAB-E25, conocido como Omalizumab (nombre comercial: Xolair®), cumple las propiedades descritas, y presenta una actividad biológica similar a la del Ac murino. Para evitar que se una al receptor FcεRI, tanto el paratopo del Omalizumab como el sitio de unión del receptor FcεRI, interaccionan con el mismo sitio de la molécula de IgE, el tercer dominio de la región constante de la cadena pesada de la IgE: el dominio C3ε de la IgE⁴, con lo que se produce una disminución de los niveles de IgE dosis-dependiente (incluso con la primera dosis) y disminuye el número de receptores de alta afinidad en basófilos⁵. El AcMo es capaz de unirse a la IgE circulante, pero no a IgA ni IgG, y tampoco se une a la IgE fijada a las células. Con respecto a la farmacocinética, presenta tanto por vía subcutánea como intravenosa un modelo de distribución bi-compartimental y un volumen de distribución similar al plasmático, con una vida media de una a cuatro semanas⁶. Los inmunocomplejos Omalizumab-IgE son pequeños (<10⁶ kDa), no precipitantes, no se

fijan a receptores de IgE (con lo que no tienen actividad biológica) no fijan complemento, no se acumulan en glomérulos renales y no tienen mayor riesgo de causar enfermedades inmunopatológicas.

El Omalizumab ha sido estudiado en ensayos clínicos randomizados, doble ciego, controlados con placebo, en pacientes que sufren rinitis y/o asma alérgicos, con el objetivo de valorar la seguridad y eficacia del fármaco^{7,8}.

El objetivo del presente capítulo es realizar una revisión de los principales ensayos clínicos randomizados, doble ciego, controlados con placebo que se han realizado en pacientes con rinitis alérgica estacional o perenne.

2. PRINCIPALES ESTUDIOS EN RINITIS ALÉRGICA

Casale et al⁹ publican un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo realizado en 240 pacientes con rinitis alérgica por polen de ambrosía, en los que se realizó un seguimiento de seguridad, tolerancia y eficacia del fármaco durante 120 días y se estudió la relación farmacodinámica entre el AcMo y los niveles de IgE sérica libre. Se valoraron los síntomas (media del score de síntomas diarios y el número de días con síntomas), la calidad de vida según el cuestionario de calidad de vida de Juniper¹⁰ (Rhinoconjunctivitis Quality-of-Life Questionnaire)(RQLQ), presencia de efectos adversos, presencia de anticuerpos frente al AcMo, reactividad de las pruebas cutáneas frente a la ambrosía, niveles de IgE total y sérica libre y niveles de IgE específica frente a ambrosía. Ciento ochenta pacientes fueron tratados con una dosis iv del AcMo en el día 0 (un mes antes de la estación polínica) siendo divididos posteriormente en tres grupos, que recibieron AcMo iv, 0.15 mg/kg (n=60) ó 0.5 mg/kg (n=60) o dosis sc, 0.15 mg/kg (n=60), los días 7, 14, 28, 42, 56, 70 y 84. Un total de 60 pacientes recibieron placebo sc (n=20) o iv (n=40) Aunque el score de síntomas de los pacientes que recibieron placebo fue mayor que el de los grupos tratados con AcMo no encontraron diferencias entre ambos grupos. En general fue bien tolerado y seguro por las dos vías, aunque uno de los pacientes presentó una crisis asmática leve a los 45 minutos de la administración intravenosa del AcMo (0,15 mg/kg) El efecto adverso más frecuente fue cefalea. No se encontraron di-

ferencias significativas entre los grupos de AcMo y placebo con lo que respecta a efectos adversos. Tampoco hubo diferencias en la reactividad de las pruebas cutáneas frente a la ambrosía entre los grupos, ni antes ni después del tratamiento. No se encontraron anticuerpos anti-Omalizumab. A los 14 o 28 días la concentración de AcMo alcanza una meseta, en función de las dosis, muy similares en las dos vías de administración. Se observó una disminución de la IgE sérica libre en el grupo tratado, mayor a mayor dosis administrada, pero sin diferencias en la vía de administración. Concluyen que sus resultados sugieren que administrado a dosis adecuadas, podría ser efectivo para las enfermedades alérgicas. Posteriormente los mismos autores publican un estudio multicéntrico (25 centros de Estados Unidos) randomizado, doble ciego, controlado con placebo con 536 pacientes con rinitis alérgica por polen de ambrosía, para estudiar la eficacia y seguridad del AcMo. Administran placebo subcutáneo (n=136), u Omalizumab subcutáneo a dosis de 50 mg (n=137), 150 mg (n=134) o 300 mg (n=129), desde dos semanas antes de la estación polínica, y durante la misma. El fármaco lo administran en función de los niveles de IgE sérica total: cada 3 semanas (IgE entre 151 y 700 UI/ml) recibiendo 4 dosis en total o cada 4 semanas (IgE entre 30 y 150 UI/ml) recibiendo 3 dosis en total. Se valoran parámetros de eficacia: severidad en score de síntomas, uso de medicación de rescate, calidad de vida (RQLQ) niveles de IgE total y específica frente a ambrosía y presencia de efectos adversos y de anticuerpos frente al Omalizumab. Encuentran mejoría en el score de severidad de síntomas nasales y oculares diarios frente al placebo (p<0.001 en el grupo de 300 mg y p<0.01 en el de 150 mg), disminución del uso de antihistamínicos de rescate (p=0.006 en el grupo de 300 mg y p=0.01 en el de 150 mg, con respecto a placebo) y mejoría global de la calidad de vida según el RQLQ (p<0.008 en el grupo de 300 mg, con respecto a placebo). Se apreció una disminución de la IgE sérica libre total en los grupos tratados, mayor a mayor dosis de AcMo, con buena correlación con la disminución de síntomas nasales (p=0.007 si IgE<10.4) y del uso de medicación de rescate (p<0.001). Hubo un aumento de la IgE específica frente a ambrosía en todos los grupos tratados, explicado por la larga vida media de los complejos Omalizumab-IgE. Las reacciones adversas que presentaron los pacientes tratados fueron similares a las del

grupo placebo. La más frecuente fue cefalea. No se encontraron anticuerpos anti-Omalizumab.

Adelroth et al presentan un estudio multicéntrico (14 centros de Europa) randomizado, doble ciego, controlado con placebo con 251 pacientes alérgicos a polen de abedul, a los que se administra placebo durante la estación polínica (n=86) o 300 mg sc de AcMo (n=164) en las semanas 0 y 4 (si IgE total=150 UI/ml) o en las semanas 0, 3 y 6 (si IgE total >150 UI/ml). Se evaluó la eficacia: en score de síntomas (4 nasales y 3 oculares) uso de medicación de rescate, calidad de vida (RQLQ) niveles de IgE total e IgE sérica libre y presencia de efectos adversos y de anticuerpos frente al Omalizumab. Al comparar con el placebo se apreció una disminución de severidad de síntomas nasales ($p<0.001$ en el grupo tratado con respecto a placebo) y de síntomas oculares ($p=0.031$), así como necesidades de antihistamínicos ($p<0.001$ con respecto a placebo) y de proporción de días sin medicación ($p<0.001$ con respecto a placebo). Al aplicar el test de calidad de vida RQLQ se apreció una disminución significativa de la puntuación en cada una de los siete puntos en el grupo tratado ($p<0.05$) así como en el score global ($p<0.001$). En el 69% de pacientes del grupo de tratamiento, disminuyó la IgE sérica por debajo de 25 UI/ml, en los cuales se observó disminución significativa de síntomas y de uso de medicación ($p<0.05$). Ningún paciente presentó anticuerpos anti-rhuMAb-E25, ni reacciones adversas significativas.

Posteriormente Plewaco et al¹³ estudian en 30 de estos pacientes (19 del grupo de Omalizumab y 11 del grupo control con placebo). En este estudio no hay diferencias en los síntomas entre placebo y grupo de tratamiento. La eosinofilia aumentó más en el grupo placebo entre antes y durante la estación polínica ($p=0.01$) y hubo diferencias significativas entre grupo tratado y placebo durante la estación ($p=0.04$). La concentración de IgE libre baja durante la estación en el grupo tratado ($p=0.0002$) y también se evidencian diferencias con respecto a placebo en la estación ($p=0.0001$). Al estudiar el efecto del AcMo sobre el número de células inflamatorias en biopsias nasales, se observa que las células con peroxidasa del eosinófilo (EPO+) subían en la estación polínica dentro del grupo placebo ($P=0.003$) pero no lo hacían en el grupo tratado. La diferencia entre ambos grupos fue altamente significativa ($p=0.0001$) durante

la estación. Se encontró además correlación significativa de los niveles de IgE sérica libre con el número de células EPO+ durante la estación ($p=0.04$) así como con el número de células con FcεRI antes de la estación polínica ($p=0.03$), y con el número de eosinófilos en sangre ($p=0.02$).

Kuehr et al¹⁴ publican un estudio realizado en 17 centros de Alemania, randomizado, doble ciego, controlado con placebo en 221 pacientes de 6 a 17 años, alérgicos a polen de abedul y de gramíneas (pacientes polisensibilizados). Las dos polinizaciones están bien definidas en este país (de febrero a julio). Todos inician el tratamiento con inmunoterapia (IT) subcutánea frente a un alérgeno u otro, y a las 12 semanas se les añade placebo u Omalizumab subcutáneo (0.016 mg/kg por UI/ml de IgE total cada 4 semanas) durante un total de 24 semanas, formando 4 grupos: A) IT-abeldul + placebo (n=54), B) IT-abeldul + AcMo (n=55), C) IT-gramíneas + placebo (n=53) y D) IT-gramíneas + AcMo (n=59). Estudian la eficacia y seguridad de la combinación de inmunoterapia y Omalizumab. La terapia combinada (IT + AcMo) produce una mejoría significativa en el score de síntomas ($p<0.001$) con respecto a los dos grupos de tratamiento sólo con IT más placebo en el conjunto de ambas estaciones polínicas. Durante la estación polínica del abedul, el grupo B (IT-abeldul + AcMo) mostró diferencias significativas con respecto al grupo A (IT-abeldul + placebo) ($p=0.03$), pero no con respecto a los otros grupos. Durante la estación polínica de gramíneas que se daba a continuación, sí hubo reducción significativa de síntomas entre los grupos D (IT-gramíneas + AcMo) y C (IT-gramíneas + placebo) ($p=0.001$), entre los grupos B (IT-abeldul + AcMo) y A (IT-abeldul + placebo) ($p<0.001$), y entre los grupos D (IT-gramíneas + AcMo) y A (IT-abeldul + placebo) ($p<0.001$). Se observó también una disminución de la necesidad de medicación de rescate significativa entre los grupos con AcMo y los grupos con placebo ($p<0.001$). El tratamiento se toleró muy bien, sin diferencias con respecto a efectos adversos. Los más frecuentes fueron tos y la cefalea. No hubo casos de anafilaxia. Los autores concluyen que el tratamiento combinado es más efectivo y es bien tolerado, que la terapia anti-IgE confiere efecto protector, independientemente del alérgeno implicado, porque demostró añadir beneficio clínico en ambas estaciones polínicas, presentándose como una nueva estrategia de

tratamiento en pacientes con rinitis alérgica. A continuación, Kopp et al¹⁵ evalúan en pacientes que estaban incluidos en el anterior estudio, si el Omalizumab añadido a la IT afectaba a la síntesis de los leucotrienos, midiendo los niveles de leucotrienos LTC₄, LTD₄ y LTE₄ liberados por leucocitos estimulados con los alérgenos implicados, en 92 de estos pacientes. Antes del inicio de la IT no hay diferencias significativas en sus niveles en los cuatro grupos de tratamiento. Después del tratamiento, aparece mejoría significativa de síntomas entre grupo D (n=23) y C (n= 24) (p=0.012), y entre los grupos B (n=23) y A (n=22) (p=0.03), así como disminución significativa de los niveles globales de leucotrienos (p=0.001), tras la estimulación de leucocitos con los alérgenos en ambos grupos de IT + AcMo (B y D) con respecto a los tratados sólo con IT + placebo (A y C). No hubo diferencias en la estimulación inespecífica de dichos leucocitos. Se demostró correlación de los niveles de leucotrienos tras estimulación con polen de abedul con el uso de medicación de rescate (p=0.008) y con la disminución de síntomas (p=0.003). No hubo diferencias significativas tras la estimulación con polen de gramíneas. En otro subgrupo de 49 pacientes del estudio de Kuehr, Feuchtinger et al¹⁶ hacen un estudio de citometría de flujo con el objeto de determinar la frecuencia de subpoblaciones de células dendríticas mieloides (CD11+) y plasmocitoides (CD123+) en pacientes tratados con Omalizumab. Encuentran un aumento significativo del número de células dendríticas mieloides (CD11c+) en los grupos que llevaban placebo con respecto a los tratados con Omalizumab (p=0.013), que mantenían valores normales, durante la estación polínica de las gramíneas. Este aumento de CD11c+ fue paralelo a un aumento significativo de síntomas en el grupo placebo (p=0.011). No hubo diferencias entre ambos grupos en la estación polínica del abedul. Tampoco hubo diferencias en el número de células plasmocitoides CD123+ entre grupos, ni entre estaciones polínicas.

Chervinsky et al¹⁷ publican el único estudio multicéntrico (en 16 centros de Estados Unidos), randomizado, doble ciego, controlado con placebo de eficacia, seguridad y tolerancia del Omalizumab en rinitis alérgica perenne. Estudian a 289 pacientes alérgicos a ácaros o a epitelios de perro o gato, y aplican por vía subcutánea durante 16 semanas placebo (n=145) u Omalizumab (n=144) cada cuatro semanas, según peso y niveles de

IgE (0.016 mg/kg/UI IgE/ml). Encuentran mejoría significativa del grupo de Omalizumab con respecto a placebo en el score de severidad de síntomas nasales (p<0.001) Además observaron que la mejoría también era significativa en pacientes que no habían tenido anteriormente respuesta a inmunoterapia (p=0.012) ni a esteroides tópicos nasales (p=0.022). También se redujo la necesidad y uso de antihistamínicos de rescate (p<0.005) mejoría global en el cuestionario RQLQ de calidad de vida en rinoconjuntivitis (p<0.001) así como en cada uno de sus puntos por separado (p<0.05 o inferior) y en la percepción de eficacia por parte del paciente (p=0.001) El tratamiento fue bien tolerado, con efectos adversos leves y similares a placebo. Los más frecuentes fueron infecciones de vías respiratorias altas, cefalea y nasofaringitis. No se detectaron anticuerpos anti-Omalizumab.

Recientemente Lin et al¹⁸ publican un estudio doble ciego controlado con placebo, durante 6 semanas en 24 pacientes con rinitis alérgica estacional por polen de ambrosía, en los que se estudia la cinética del Omalizumab con los niveles de IgE sérica libre y los niveles de receptores FcεRI en basófilos, así como los cambios en la respuesta a provocaciones nasales específicas mediante rinomanometría acústica. Se dividen en dos grupos. Uno recibe AcMo a dosis subcutáneas de 0.016 mg/kg/UI IgE/ml los días 0 y 28 (n=16) y el otro placebo (n=8). Los niveles de IgE sérica libre decrecen en el grupo tratado el día 3 (p<0.001) y se mantiene los días 28 y 42 (p<0.001). También hay diferencias con respecto al grupo que recibe placebo (p<0.001). Se observa además un incremento en la PD₃₀ (dosis de alérgeno que hace que el volumen nasal medido por rinomanometría acústica disminuya un 30% en la provocación nasal con el alérgeno) en el grupo tratado (p<0.001), con lo que va disminuyendo la reducción de volumen en cada control semanal. No hay diferencias significativas dentro del grupo que recibe placebo. A los 42 días de estudio, la expresión de receptores FcεRI en basófilos es significativamente menor en el grupo tratado con respecto a su situación basal (p<0.001) y con respecto al grupo que recibe placebo (p<0.001). Esta inhibición es máxima a los 14 días de tratamiento y se mantiene durante todo el estudio.

En la tabla I se puede observar una síntesis de los estudios citados que evalúan variables clínicas.

TABLA I. Ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo con Anti-IgE (Omalizumab) en pacientes con rinitis alérgica.

		Casale ⁹	Casale ¹¹	Adelroth ¹²	Kuehr ¹⁴	Chervinsky ¹⁷
Rinitis		Estacional	Estacional	Estacional	Estacional	Perenne
Alergeno		Ambrosía	Ambrosía	Abedul	Abedul Gramíneas	Ácaros Gato Perro
Placebo (n)		60	136	86	107	145
Omalizumab (n)		180	400	164	114	144
Combinada con IT		No	No	No	Sí (frente a abedul o gramíneas)	No
Dosis y vía	Iv Sc	0.15 mg/kg (n=60) 0.50 mg/kg (n=60) 0.15 mg/kg (n=60)	a) 50 mg (n=137) b) 150 mg (n=134) c) 300 mg (n=129)	300 mg	0.016 mg/kg/UI de IgE/ml	0.016 mg/kg/UI de IgE/ml
Mejoría síntomas (AcMo respecto a placebo)		NS	a) NS b) p<0.01 c) p<0.001	p<0.001	IT abedul+AcMo p<0.001 ITgramíneas+AcMo p<0.001	p<0.001
Disminución medicación (AcMo respecto a placebo)		NS	a) NS b) p=0.01 c) p=0.006	p<0.001	IT abedul+AcMo p<0.001 ITgramíneas+AcMo p<0.001	p<0.005
Mejoría calidad vida RQLQ (AcMo respecto a placebo)		NS	a) NS b) NS c) p=0.008	p<0.001	NR	p<0.001
Reacciones adversas (AcMo respecto a placebo)		Leves y NS	Leves y NS	Leves y NS	Leves y NS	Leves y NS

Abreviaturas: IT: inmunoterapia; Iv: intravenosa; Sc: subcutánea; NS: no significativo; NR: no realizado.

3. CONCLUSIONES

1. Los estudios iniciales parecen indicar que la terapia anti-IgE (Omalizumab) es efectiva en pacientes con rinitis alérgica por vía subcutánea. Este tratamiento produce un rápido descenso dosis-dependiente de los niveles de IgE, mantenido durante el tratamiento, lo que produce una mejora de la sintomatología, con disminución de las ne-

cesidades de medicación de rescate y mejora de la calidad de vida de los pacientes.

2. Las dosis deben ser calculadas en función del peso del paciente y de los niveles de IgE sérica.

3. Es un tratamiento seguro y bien tolerado. La reacción adversa más frecuente es cefalea. Ocasionalmente aparece una urticaria leve o moderada que cede con antihistamínicos. No ha habido casos de anafilaxia

ni se han encontrado anticuerpos anti-Omalizumab.

4. Dado que se desconoce si el tratamiento modula la respuesta inmune, este tratamiento debe considerarse como complementario a los otros ya conocidos para las enfermedades alérgicas.

5. El escaso número de ensayos clínicos realizados y la corta duración de los mismos hacen difícil establecer conclusiones definitivas, por lo que se precisan nuevos estudios en la misma línea para determinar efectos a largo plazo, aunque en principio parece un tratamiento prometedor.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. COROMINAS M. *Tratamiento de las enfermedades alérgicas con anticuerpos monoclonales anti-IgE*. *Alergol Inmunol Clin* 2001; 16: 39-45.
2. BROIDE DH. *Molecular and cellular mechanisms of allergic disease*. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: S65-71.
3. 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: 2.623-2.632.
4. PRESTA LG, SHIELDS R, O'CONNELL L, LAHR SJ, PORTER J, GORMAN C, et al. *The binding site on human immunoglobulin IgE for its high affinity receptor*. *J Biol Chem* 1994; 269: 26.368-26.373.
5. EASTHOPE S, JARVIS B. *Omalizumab*. *Drugs* 2001; 61: 2: 253-260.
6. SCHOENHOFF M, LIN Y, FROELICH J, FICK R, BATES D. *A pharmacodynamic model describing free IgE concentrations following administration of a recombinant humanized monoclonal anti-IgE antibody in humans*. *Pharmacol Res* 1995; 12: S411.
7. FÉLIX TOLEDO R, NEGRO ALVAREZ, JM, MIRALLES LÓPEZ JC. *Omalizumab. Review on the new treatment of allergic asthma and seasonal allergic rhinitis*. *Alergol Inmunopathol* 2002; 30: 2: 94-99.
8. FÉLIX TOLEDO R, NEGRO ÁLVAREZ JM. *Anti-IgE (Omalizumab): una esperanza en el tratamiento de las enfermedades alérgicas*. *Rev Clin Esp* 2003; 203: 4: 196-198.
9. CASALE TB, BERNSTEIN IL, BUSSE WW, LAFORCE CF, TINKELMAN DG, STOLTZ RR, et al. *Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis*. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 110-121.
10. JUNIPER E, GUYATT G. *Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis*. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 77-83.
11. 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: 2.956-2.967.
12. 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: 2: 253-259.
13. PLEWACO 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.
14. 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: 274-280.
15. KOPP MV, BRAUBURGER J, RIEDINGER F, BEISCHER D, IHORST G, KAMIN W, et al. *The effect of anti-IgE treatment on in vitro leukotriene release in children with seasonal allergic rhinitis*. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 111: 428-430.
16. FEUCHTINGER T, BARTZ H, VON BERG A, RIEDINGER F, BRAUBURGER J, STENGLIN S, et al. *Treatment with omalizumab normalizes the number of myeloid dendritic cells during the grass pollen season*. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 110: 728-735.
17. 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: 2: 160-167.
18. LIN H, BOESEL KM, GRIFFITH DT, PRUSSIN C, FOSTER B, ROMERO FA, et al. *Omalizumab rapidly decreases nasal allergic response and FcεRI on basophils*. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 297-302.