

e-ISSN: 2345-0592 <b>Online issue</b> Indexed in <i>Index Copernicus</i>	<b>Medical Sciences</b>  Official website: <a href="http://www.medicosciences.com">www.medicosciences.com</a>	
--	--	---

## Treatment of allergic rhinoconjunctivitis with omalizumab

Dovilė Karaliūtė<sup>1</sup>, Viltė Krištopaitytė<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

### Abstract

**Background.** To elucidate the symptoms, pathogenesis and efficacy of omalizumab in the management of allergic rhinoconjunctivitis described in the literature.

**Methods.** It is a systematic literature review. Articles were selected using the electronic database PubMed (Medline) describing treatment with omalizumab by entering the key-words „allergy treatment with omalizumab“, „allergic rhinoconjunctivitis“, „allergic rhinoconjunctivitis management with omalizumab“, „omalizumab“.

**Results.** Allergic rhinoconjunctivitis is a common pathology that includes both nasal and ocular symptoms and causes irritation, itching, watery discharge, swelling. The development of this condition is influenced by the formation of specific IgE due to the presence of allergens and allergies usually occur from pollen, dust mites, animals. Allergic rhinoconjunctivitis not only causes unpleasant symptoms, but also affects quality of life. According to the literature, in the case of moderate to severe illness, the symptoms can be particularly frustrating and the usual cure do not produce the desired result, therefore further research is needed to find an effective treatment for these conditions. One of the solutions could be a biological medication, a monoclonal antibody – chimeric protein omalizumab, which is used in treatment of severe asthma and chronic idiopathic urticaria. Studies have shown that this remedy is safe and effective in the treatment of allergic diseases, such as allergic rhinoconjunctivitis and also has been associated with small number of side effects.

**Conclusions.** Allergic rhinoconjunctivitis causes symptoms that affect a person's quality of life, especially if the disease is severe or poorly controlled. Biological therapy agent omalizumab is an effective and well – tolerated cure that can not only help manage this allergic condition, but also reduce the need for additional medications.

**Keywords:** biological therapy, anti – IgE antibodies, omalizumab, allergy, rhinitis, conjunctivitis.

# Alerginio rinokonjunktyvito gydymo galimybės omalizumabu

Dovilė Karaliūtė<sup>1</sup>, Viltė Krištopaitytė<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Lietuvos Sveikatos Mokslų Universitetas, Medicinos Akademija

## Santrauka

Apžvalgos tikslas. Išsiaiškinti alerginio rinokonjunktyvito simptomus, patogenezę bei literatūroje aprašomą omalizumabo veiksmingumą ligos valdyme.

Tyrimo metodas. Sisteminė literatūros apžvalga. Atrinkti straipsniai naudojantis elektronine duomenų baze PubMed (Medline), kuriuose aprašomas gydymas omalizumabu, įvedus raktažodžius „allergy treatment with omalizumab“, „allergic rhinoconjunctivitis“, „allergic rhinoconjunctivitis management with omalizumab“, „omalizumab“.

Rezultatai. Alerginis rinokonjunktyvitas yra dažna patologija, kuri apima tiek nosies, tiek akių simptomus ir sukelia dirginimą, niežulį, vandeningas išskyras, paburkimą. Šiai būklei išsivystyti turi įtakos susidarę specifiniai IgE dėl į organizmą patekusių alergenų, o alergijos dažniausiai pasireiškia žiedadulkėms, dulkių erkutėms, gyvūnams. Alerginis rinokonjunktyvitas sukelia ne tik nemalonius simptomus, bet turi įtakos ir gyvenimo kokybei. Literatūros duomenimis vidutinio sunkumo – sunkios ligos atveju simptomai gali būti ypač varginantys ir įprastos priemonės neduoti siekiamo rezultato, todėl reikalingi tyrimai efektyviam gydymui šioms būklėms rasti. Vienas iš sprendimo būdų galėtų būti biologinis vaistas, monokloninis antikūnas – chimerinis baltymas omalizumabas, kuris yra skiriamas esant sunkiai astmai ir lėtinei idiopatinei dilgelinei. Atliktų tyrimų duomenimis šis medikamentas yra saugus bei veiksmingas alerginėms ligoms, tokioms kaip alerginis rinokonjunktyvitas gydyti ir su juos siejama mažai nepageidaujamų reakcijų.

Išvados. Alerginis rinokonjunktyvitas sukelia simptomus, kurie veikia asmens gyvenimo kokybę, ypač jei liga yra sunki arba prastai kontroliuojama. Biologinės terapijos atstovas omalizumabas yra efektyvus ir gerai toleruojamas vaistas, kuris gali ne tik padėti valdyti šią alerginę būklę, bet ir sumažinti poreikį papildomų medikamentų skyrimui.

**Raktažodžiai:** biologinė terapija, anti – IgE antikūnai, omalizumabas, alergija, rinitas, konjunktyvitas

## **Įžanga: apibrėžimas, paplitimas, simptomai ir alergenai**

Alerginis rinitas (AR) yra labai dažnas susirgimas, kurio paplitimas bendroje populiacijoje siekia net 30% [1]. Tai lėtinis nosies gleivinės uždegimas, kuriam būdinga nosies užgulimas, niežėjimas, čiaudulys ir varvėjimas. Dažnai kartu pasireiškia ir akių simptomai: dirginimas, niežėjimas, hiperemija, junginės injekcija, ašarojimas ir/ar chemozė, o ši būklė apibūdinama kaip alerginis rinokonjunktyvitas [2]. Lėtinį nosies ir akių gleivinės uždegimą sukelia imunoglobulino (Ig) E sąlygota padidinto jautrumo reakcija į alergenų, tokius kaip žiedadulkės, namų dulkių erkutės, pelėsiai ar gyvūnų pleiskanos [3]. Nustatyta, kad alerginis rinokonjunktyvitas neigiamai veikia gyvenimo kokybę, emocinę būklę, kasdieninę veiklą ir produktyvumą [4,5]. Šios ligos gydymas yra kompleksinis, susidedantis iš pacientų mokymo, medikamentinio gydymo ir specifinės imunoterapijos. Pagrindiniai medikamentai skiriami simptomų mažinimui yra sisteminiai ir vietiniai antros kartos antihistamininiai, dirbtinės ašaros, įnosiniai gliukokortikoidai, vietiniai steroidų lašai, leukotrienų antagonistai (LTRA), vietinio poveikio kromonai ir dekongestantai. Vienintelis etiologinis ligos gydymas yra specifinė imunoterapija, kuri efektyviai sumažina simptomus, naudojamų vaistų poreikį bei pagerina gyvenimo kokybę [6].

Deja, nepaisant optimalaus gydymo daliai pacientų nepavyksta pasiekti simptomų kontrolės: apklausus 526 pacientus net 347 (62%) įvertino savo simptomus kaip dalinai ar prastai kontroliuojamus [7]. Omalizumabas yra monokloninis antikūnas, kuris skirtas gydyti

sunkią astmą ir lėtinę idiopatinę dilgelinę. Žinant, kad pagrindinę rolę alerginio rinokonjunktyvito patofiziologijoje atlieka IgE, siekiama nustatyti omalizumabo efektyvumą gydant šią būklę.

## **Patogeneze**

Pagrindinis alerginio rinokonjunktyvito mechanizmas yra siejamas su specifinių IgE susidarymu po kontakto su alergenais. Į viršutinius kvėpavimo takus patekus alergenais, jį prisijungia antigenus prezentuojančios ląstelės (APL), kuriose alergenai susmulkinami iki peptidų. Ant APL paviršiaus yra didelio histologinio suderinamumo baltymas II (angl. major histocompatibility complex II, MCH II), kuris su peptidais sudaro kompleksą [8]. Šį kompleksą atpažįsta naivios Th0 ląstelės ir pradeda diferenciaciją į Th2 ląstelių populiaciją. Th2 ląstelės gamina interliukiną (IL) – 4, IL – 5 ir IL – 13, uždegimo citokinus, kurie yra pagrindiniai IgE sąlygoto uždegimo komponentai [9]. Th2 ląstelių aktyvinimas taip pat stimuliuoja ir B ląstelių diferenciaciją į atikūnus gaminančias plazmines ląsteles. IL – 4 sukelia plazminių ląstelių gaminamų antikūnų klasių pokytį į IgE, kuris atpažįsta specifinį peptidą sujungtą su MCH II. Šie antigenai specifiniai IgE jungiasi prie didelio afiniteto receptorių (FcER1), kurie lokalizuojasi ant bazofilų ir putliųjų ląstelių [9]. Alergenai pakartotinai patenkus į organizmą prasideda pirmoji fazė: antigenas tiesiogiai jungiasi prie specifinių IgE, sudarydamas antigeno – antikūno kompleksą ir signalizuoja ląstelėms degranuliuotis. Išsiskyrę uždegimo mediatoriai (histaminas, triptazė, leukotrienai, prostaglandinai) sukelia vazodilataciją ir gleivių sekreciją [9]. Šie uždegimo mediatoriai taip pat

inicijuoja uždegiminių ląstelių infiltraciją į audinius, taip prasideda vėlyvoji fazė. Išskiria fermentai, tokie kaip putliųjų ląstelių chimazė, triptazė ir serino esterazė, kurie sukelia audinių pažeidimą. Putliųjų ląstelių aktyvacija sužadina ir naviko nekrozės faktoriaus alfa ( angl. tumor necrosis factor –  $\alpha$ , TMF –  $\alpha$ ) išskyrimą, kuris skatina epitelio ląsteles gaminti adhezijos molekules, taip stiprindamas eozinofilinę infiltraciją. Visa ši uždegimo kaskada sukelia klinikinių alerginio rinokonjunktyvito simptomų pasireiškimą.

#### **Omalizumabas: apibrėžimas, veikimo mechanizmas, indikacijos**

Omalizumabas yra pirmasis biologinis vaistas skirtas sunkiai astmai ir lėtinei idiopatinei dilgėlinei (LID) gydyti, kuris 2009 metais buvo įregistruotas Europos vaistų agentūroje (angl. European medicines agency, EMA) [10]. Biologiniai vaistai yra genetiškai modifikuoti baltymai, kurie veikia specifinę imuninės sistemos taikinį, taip slopindami uždegimą. Omalizumabas yra monokloninis antikūnas – chimerinis baltymas, gaunamas genetiškai modifikuojant pelių ir žmogaus antikūnus [11]. Veikimo mechanizmas gydant alerginę astmą ir lėtinę idiopatinę dilgelinę skiriasi. Jo taikinis yra IgE Fc regionas, prisijungdamas prie jo sudaro IgE – omalizumabo kompleksą, kuris neleidžia jungtis IgE prie didelio afiniteto IgE receptorių (FceRIs). Šis receptorius randamas ant eozinofilų, putliųjų ląstelių ir bazofilų, kurios yra pagrindinės astmos 2 tipo uždegimo efektorinės ląstelės. Tačiau lėtinės idiopatinės dilgėlinės gydymo mechanizmas nėra pilnai supastas.

Teoriškai omalizumabas gali slopinti putliųjų ląstelių ir bazofilų aktyvaciją nuo 40% iki 45% pacientų, kurie turi autoimuninį ligos komponentą, mažindami FceRIs tankumą [12]. Yra įrodymų, kad omalizumabas stabdo bazofilopeniją, kuri būdinga esant ligos pūmėjimui [13]. Neatsižvelgiant, kad veikimo mechanizmas nėra pilnai aiškus, net 90% LID pacientų stebimas dalinis ar pilnas atsakas į gydymą [13].

Omalizumabas charakterizuojamas kaip saugus ir gerai toleruojamas vaistas. Klinikinių tyrimų metu suaugusiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams dažniausiai pasireiškios nepageidaujamos vaisto reakcijos buvo galvos skausmas ir injekcijos vietos reakcijos, pvz., injekcijos vietos skausmas, tinimas, eritema ar niežulys [14]. Daugelis atliktų klinikinių tyrimų įrodė, kad ilgalaikis sunkios astmos gydymas yra saugus ir nedidina nepageidaujamų reakcijų į vaistą (NRV) [15,16]. Tai vienas iš galimų vaisto privalumų gydant alerginį rinokonjunktyvitą, nes tiek simptominis gydymas, tiek specifinė alergenu terapija yra efektyvūs trumpą laiką [6].

Atlikta daug tyrimų bei apžvalgų dėl gydymo omalizumabu neregistruotoms (angl. off – label) būklėms. Tai yra anti – IgE antikūnas skiriamas daugeliui vidutinio sunkumo – sunkių alerginių ligų, tarp jų ir alerginio rinokonjunktyvito gydymui [17–19]. Vaisto pritaikymas neregistruotoms indikacijoms yra įprasta ir dažnai naudojama praktika klinikiniame darbe, o tyrimų duomenimis net 72,6% pacientų yra sulaukiamas teigiamas atsakas į tokį gydymą [19]. Omalizumabas sumažina bendrą laisvą IgE kiekį iki 96%, nepriklausomai nuo jo specifškumo [20], todėl literatūroje aprašomi atvejai, kai gydymas

sukelia pageidaujamą poveikį uždegiminių reakcijų bei simptomų palengvėjimui ar išnykimui net ilgalaikėje terapijoje be pastebimų šalutinių reakcijų [20–22]. Atsižvelgiant į veikimo mechanizmą, šis medikamentas yra skiriamas ne tik astmai ir lėtinei idiopatinei dilgelinei, bet tiriamas veiksmingumas ir kitoms patologijoms, kurių patogenezėje IgE atlieka pagrindinę funkciją, pavyzdžiui nuolatiniam ar sezoniniam alerginiam rinokonjunktyvitui, idiopatinei anafilaksijai, keratokonjunktyvitui, maisto alergijoms, atopiniam dermatitui, eozinofiliniam viduriniam otitui [19,22].

Klinikėje apžvalgoje aprašyti tyrimai, kuriuose buvo taikytas gydymas omalizumabu alerginiam rinokonjunktyvitui ir visuose prieita vieningos išvados, jog kombinuota terapija (omalizumabas kartu su specifine imunoterapija) simptomus sumažino žymiai labiau negu vien taikant specifinę imunoterapiją, o lyginant su placebo omalizumabas buvo laikomas efektyvesniu ir saugesniu [19]. Taip pat tokių išvadų prieita ir atliktoje meta – analizėje, o pats omalizumabas buvo įvertintas kaip saugus bei veiksmingas vaistas, kuris reikšmingai padėjo sumažinti skaičių dienų bei reikalingų medikamentų alerginiam rinokonjunktyvitui suvaldyti, pagerinti gyvenimo kokybę (įvertinta rinokonjunktyvitui būdingų simptomų gyvenimo kokybės klausimynais), pasiekti geros simptomų kontrolės, tokį gydymą gerai toleravo ir vaikai [20]. Aprašytuose dvejuose klinikiniuose atvejuose po gydymo omalizumabu buvo stebimas ne tik simptominis pagerėjimas, bet ir atliktame citologiniame junginės tepinėlyje rasta sumažėjęs skaičius eozinofilų [22]. Pastebėti ir kiti privalumai: atliktame tyrime su 6 – 17 metų vaikais gydytais omalizumabu, jiems sumažėjo viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų ligų dažnis

bei sunkumas, rinovirusinių infekcijų ligų trukmė, tai įrodo, jog blokuojant IgE antikūnus ne tik gydoma alerginė būklė, bet taip pat sumažėja imlumas rinovirusinėms infekcijoms bei ligoms [23].

Nepaisant veiksmingų rezultatų, omalizumabas turi trūkumų, tokių kaip trumpas vaisto pusinės eliminacijos laikas, kaina ir dozės apribojimas klinikinėje praktikoje (apskaičiuojama pagal kūno svorį bei IgE koncentraciją), nes privaloma, jog paciento svoris neviršytų 150 kg, o pradinė IgE koncentracija kraujyje būtų 30 – 700 TV/ml [18,19]. Taip pat nors anafilaksinės reakcijos gydant omalizumabu pasireiškia retai (0,2% populiacijos), tačiau tikimybė padidėja, kai pacientas jau yra turėjęs tokią patologiją praeityje, todėl reikalinga išsami anamnezė, pacientų mokymas bei būklės stebėjimas [24].

### Išvados

Alerginio rinokonjuktyvito patogenezėje svarbų vaidmenį atlieka IgE antikūnai, todėl yra atliekami tyrimai su biologiniu vaistu omalizumabu, kuris yra laikomas efektyviu, turinčiu mažai trūkumų ir galimu gydymo metodu vidutiniam – sunkiam alerginiui rinokonjuktyvitui. Įrodyta, jog tai yra veiksminga priemonė stipriai sumažinanti IgE antikūnų kiekį, kas lemia dažniausių gleivinės uždegimo požymių – paburkimo, paraudimo, nuolatinio sekreto išsiskyrimo, dirginimo jausmo palengvėjimą ar išnykimą ir gyvenimo kokybės pagerėjimą. Naudojant Omalizumabą galima sumažinti reikalingų vaistų kiekį, sutrumpinti gydymo trukmę, pasiekti ilgesnę ir geresnę simptomų remisiją, taip pat gali būti didesnė specifinės imunoterapijos nauda skiriant kombinuotą gydymą su omalizumabu.

**Literatūra**

- [1] Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.050>.
- [2] Blaiss MS, Hammerby E, Robinson S, Kennedy-Martin T, Buchs S. The burden of allergic rhinitis and allergic rhinoconjunctivitis on adolescents: A literature review. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.03.028>.
- [3] Schuler IV CF, Montejo JM. Allergic Rhinitis in Children and Adolescents. *Pediatr Clin North Am* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2019.06.004>.
- [4] Meltzer EO, Gross GN, Katial R, Storms WW. Allergic rhinitis substantially impacts patient quality of life: findings from the Nasal Allergy Survey Assessing Limitations. *J Fam Pract* 2012.
- [5] Linneberg A, Dam Petersen K, Hahn-Pedersen J, Hammerby E, Serup-Hansen N, Boxall N. Burden of allergic respiratory disease: A systematic review. *Clin Mol Allergy* 2016. <https://doi.org/10.1186/s12948-016-0049-9>.
- [6] Dhami S, Nurmatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M, Zaman H, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2017. <https://doi.org/10.1111/all.13201>.
- [7] White P, Smith H, Baker N, Davis W, Frew A. Symptom control in patients with hay fever in UK general practice: How well are we doing and is there a need for allergen immunotherapy? *Clin Exp Allergy* 1998. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1998.00237.x>.
- [8] CA Jr J, P T, M W, et al. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease: The major histocompatibility complex and its functions. *Immunobiol Immune Syst Heal Dis* 2001.
- [9] Bernstein DI, Schwartz G, Bernstein JA. Allergic Rhinitis: Mechanisms and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2015.12.004>.
- [10] Loureiro CC, Amaral L, Ferreira JA, Lima R, Pardal C, Fernandes I, et al. Omalizumab for severe asthma: Beyond allergic asthma. *Biomed Res Int* 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/3254094>.
- [11] Buss NAPS, Henderson SJ, McFarlane M, Shenton JM, De Haan L. Monoclonal antibody therapeutics: History and future. *Curr Opin Pharmacol* 2012. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2012.08.001>.
- [12] Vonakis BM, Saini SS. New concepts in chronic urticaria. *Curr Opin Immunol* 2008. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2008.09.005>.
- [13] Okayama Y, Matsumoto H, Odajima H, Takahagi S, Hide M, Okubo K. Roles of omalizumab in various allergic diseases. *Allergol Int* 2020.

- <https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.01.004>.
- [14] Pelaia C, Calabrese C, Terracciano R, de Blasio F, Vatrella A, Pelaia G. Omalizumab, the first available antibody for biological treatment of severe asthma: more than a decade of real-life effectiveness. *Ther Adv Respir Dis* 2018. <https://doi.org/10.1177/1753466618810192>.
- [15] Mansur AH, Srivastava S, Mitchell V, Sullivan J, Kasujee I. Longterm clinical outcomes of omalizumab therapy in severe allergic asthma: Study of efficacy and safety. *Respir Med* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.01.008>.
- [16] Di Bona D, Fiorino I, Taurino M, Frisenda F, Minenna E, Pasculli C, et al. Long-term “real-life” safety of omalizumab in patients with severe uncontrolled asthma: A nine-year study. *Respir Med* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.07.013>.
- [17] Dantzer JA, Wood RA. The use of omalizumab in allergen immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2018;48:232–40. <https://doi.org/10.1111/cea.13084>.
- [18] Liu P, Pan Z, Gu C, Cao X, Liu X, Zhang J, et al. An Omalizumab Biobetter Antibody With Improved Stability and Efficacy for the Treatment of Allergic Diseases. *Front Immunol* 2020;11:596908. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.596908>.
- [19] El-Qutob D. Off-Label Uses of Omalizumab. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;50:84–96. <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8490-y>.
- [20] Yu C, Wang K, Cui X, Lu L, Dong J, Wang M, et al. Clinical Efficacy and Safety of Omalizumab in the Treatment of Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Am J Rhinol Allergy* 2020;34:196–208. <https://doi.org/10.1177/1945892419884774>.
- [21] Cavaliere C, Begvarfaj E, Incorvaia C, Sposato B, Brunori M, Ciofalo A, et al. Long-term omalizumab efficacy in allergic rhinitis. *Immunol Lett* 2020;227:81–7. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.08.002>.
- [22] Heffler E, Picardi G, Liuzzo MT, Pistorio MP, Crimi N. Omalizumab Treatment of Vernal Keratoconjunctivitis. *JAMA Ophthalmol* 2016;134:461. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.5679>.
- [23] Esquivel A, Busse WW, Calatroni A, Togias AG, Grindle KG, Bochkov YA, et al. Effects of Omalizumab on Rhinovirus Infections, Illnesses, and Exacerbations of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:985–92. <https://doi.org/10.1164/rccm.201701-0120OC>.
- [24] Lieberman PL, Umetsu DT, Carrigan GJ, Rahmaoui A. Anaphylactic reactions associated with omalizumab administration: Analysis of a case-control study. *J Allergy Clin Immunol*

2016;138:913-915.e2.

<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.03.030>.