

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicosciences.com



The biological treatment for chronic spontaneous urticaria

Silvija Daugėlaitė¹

¹*Radviliškis Hospital, Emergency Department, Lithuania*

Abstract

Background. Chronic spontaneous urticaria (CSU) is a chronic skin condition characterized by pruritus and/or angioneurotic edema for more than 6 weeks without a specific causative agent. This is a significant burden on patients, including impact on quality of life, development of psychosocial disorders and various co-morbidities. CSU affects approximately 1% of the population.

Aim. To examine and review the treatment of chronic spontaneous urticaria with biological therapy based on the data presented in the latest scientific literature.

Methods. A literature review was performed in the PubMed database using combinations of the following keywords: Chronic spontaneous urticaria, treatment, biological therapy, monoclonal antibodies, Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitors.

Results. Currently available treatment methods for CSU are antihistamines, biological therapy and immunosuppressants. First-line treatment of symptomatic CSU relies mainly on 2nd-generation H1 antihistamines, but standard-dose antihistamines are ineffective in about 40% of patients. Omalizumab is currently the only biologic agent approved and recommended for the treatment of CSU in adults and children over 12 years of age.

Conclusion. Considering the high impact of CSU on the quality of life, the chronic manifestation of the disease and the lack of effective treatments, the development of new CSU therapies is encouraged.

Keywords: Chronic spontaneous urticaria, treatment, biological therapy, monoclonal antibodies, Bruton's tyrosine kinase inhibitors.

Lėtinės spontaninės dilgėlinės gydymas biologine terapija

Silvija Daugėlaitė¹

¹*Radviliškio ligoninė, Priėmimo – skubios pagalbos skyrius, Lietuva*

Santrauka

Įvadas. Lėtinė spontaninė dilgėlinė (angl. Chronic spontaneous urticaria, CSU), yra lėtinis odos susirgimas, kuriam būdingas niežulys ir (arba) angioneurozinė edema be specifinio sukėlėjo, trunkanti ilgiau nei 6 savaites. Tai yra didelė problema pacientams, sukianti įvairių gretutinių ligų ir psichosocialinių sutrikimų vystymąsi bei turinti neigiamą poveikį gyvenimo kokybei. CSU serga maždaug 1% gyventojų.

Tikslas. Remiantis naujausioje mokslinėje literatūroje pateiktais duomenimis, pristatyti lėtinės spontaninės dilgėlinės gydymą biologine terapija.

Metodika. Literatūros paieška buvo vykdoma PubMed duomenų bazėje naudojant šių raktažodžių junginius: lėtinė spontaninė dilgėlinė, gydymas, biologinė terapija, monokloniniai antikūnai, Brutono tirozino kinazės (BTK) inhibitoriai.

Rezultatai. Šiuo metu prieinami CSU gydymo metodai - antihistamininiai vaistai, biologiniai vaistai ir imunosupresantai. Pirmos eilės simptominės CSU gydymas daugiausia priklauso nuo 2-osios kartos H1 antihistamininių vaistų, tačiau standartinės jų dozės neveiksmingos apie 40% pacientų. Omalizumabas tai vienintelis biologinis preparatas, patvirtintas ir rekomenduojamas suaugusiems ir vyresniems nei 12 metų vaikams, sergantiems CSU, gydyti.

Išvados. Atsižvelgiant į efektyvių gydymo priemonių trūkumą, lėtinę ligos eigą ir neigiamą CSU poveikį gyvenimo kokybei, skatinamas naujų CSU terapijų kūrimas.

Raktažodžiai: lėtinė spontaninė dilgėlinė, gydymas, biologinė terapija, monokloniniai antikūnai, Brutono tirozino kinazės inhibitoriai.

1. Įvadas

Lėtinė spontaninė dilgėlinė (angl. Chronic spontaneous urticaria, CSU), taip pat žinoma kaip lėtinė idiopatinė dilgėlinė (angl. Chronic idiopathic urticaria, CIU), yra dažna odos liga, kuriai būdingi spontaniškai atsirandantis niežėjimas arba/ir angio-neurozinė edema bet kurioje kūno vietoje ilgiau nei šešias savaites (1).

Ši liga yra paplitusi visame pasaulyje ir sergamumas per pastarąjį dešimtmetį išaugo nuo 2 iki 10 kartų (2). CSU serga maždaug 1% pasaulio gyventojų (3). Sergant CSU padidėja rizika sirgti gretutinėmis autoimuninėmis ligomis, tokiomis kaip autoimuninė skydliaukės ligos, 1 tipo cukrinis diabetas, reumatoidinis artritas (4). Dažnai pasikartojantys simptomai – niežulys, dilgėlinė ir angioneurozinė edema – labai paveikia pacientų gyvenimo kokybę. Skirtingai nuo ūminės dilgėlinės, kurią dažniausiai sukelia identifikuojami veiksniai, CSU priežastis ir patogenezė yra sudėtingi ir iš esmės neaiški, todėl individualizuotam ir efektyviam gydymui labai svarbu nustatyti CSU patogenezę ir atpažinti pagrindinius biomarkerius (5).

2. Metodika

Literatūros apžvalga atlikta medicininėje duomenų bazėje „PubMed“. Paieškai naudoti raktažodžiai: lėtinė spontaninė dilgėlinė, gydymas, biologinė3.2 terapija, monokloniniai antikūnai, Brutono tirozino3.3 kinazės inhibitoriai. Atrinktos temą atitinkančios publikacijos, parašytos anglų kalba ir publikuotos 2013-2024 m.

3. Rezultatai

3.1 Patogenezė

CSU patofiziologinis mechanizmas yra histamino ir kitų uždegiminių mediatorių išsiskyrimas iš putliųjų ląstelių ir bazofilų dėl jų netinkamo prisitaikymo (6). Neimunologinė putliųjų ląstelių aktyvacija gali vykti skirtingais mechanizmais: I tipo auto-

imunitetas, dar vadinamas autoalergija, kurią sukelia imunoglobulino E (IgE) susijungimas su autoalergenais (pvz. tiroperoksidaze, tiroglobulinu, audinių faktoriumi, interleukinu - 24, dvigrande DNR) ir IIb tipo autoimuninis atsakas, kai IgG ir galbūt IgM antikūnai prieš didelio afiniteto receptorių (FcεRI) arba IgE susieja atitinkamai su FcεRI arba FcεRI surištą IgE. IIb tipo CSU yra rečiau paplitęs endotipas, tačiau jam būdingas didelis ligos aktyvumas, blogas atsakas į standartinį gydymą ir gretutinės autoimuninės ligos (7). Abu mechanizmai gali pasireikšti tam pačiam pacientui. IgE prisijungus prie didelio afiniteto IgE receptorių, suaktyvėja putliųjų ląstelių tarpląstelinės signalizacijos kaskada. Aktyvuota putlioji ląstelė išskiria proteazes, histaminą ir citokinus generuodama trombocitus aktyvinančius mediatorius ir kitus arachidono rūgšties metabolitus (leukotrienus C4, D4 ir E4 bei prostaglandinus D2). Šie citokinai padidina kraujagyslių išsiplėtimą ir pralaidumą, todėl atsiranda intersticinė edema, stimuliuojami juntamieji nervai ir sukeliamas niežėjimas, paraudimas ir patinimas (8,9). Kai kuriems pacientams, sergantiems CSU, gali pasireikšti krešėjimo / fibrinolizinės sistemos suaktyvėjimo požymiai, pvz., reikšmingas serumo faktorių, tokių kaip D-dimerai, padidėjimas (10,11).

3.2 Gydymas

Šiuo metu pirmos eilės CSU gydymas yra antrosios kartos H1 antihistamininiai preparatai, kurie nepasižymi seduojamuoju poveikiu. Standartinėmis dozėmis šiais preparatais ligos simptomai suvaldomi mažiau nei pusei pacientų (12). Jei reikia, jų standartinė dozė padidinama iki 4 kartų (1). Antros eilės gydymas - anti-IgE monokloninių antikūnų preparatas omalizumabas, kartu su H1 antihistamininiais vaistais (1). Taikant šį gydymo metodą beveik trečdaliui pacientų išlieka CSU simptomai (13), o poodinis omalizumabo vartojimo

būdas sudaro papildomą našta sveikatos priežiūros infrastruktūrai ir pacientams. Atsižvelgiant į lėtinį ligos pasireišimą, didelį simptomų poveikį pacientų gyvenimo kokybei bei veiksmingų gydymo būdų trūkumą, aktyviai vykdomas naujų CSU terapijų kūrimas (14).

3.2.1 Monokloniniai antikūnai

3.2.1.1 Omalizumabas

Omalizumabas tai vienintelis biologinis preparatas, patvirtintas ir rekomenduojamas suaugusiems ir vyresniems nei 12 metų vaikams, sergantiems CSU, gydyti (1). Omalizumabas yra rekombinantinis DNR technologijos būdu gautas žmogui pritaikytas monokloninis anti-IgE antikūnas, veiksmingas ir gerai toleruojamas CSU gydymo būdas ir pirmasis vaistas, patvirtintas vartoti pacientams, sergantiems CSU, kuriems simptomai išlieka nepaisant gydymo H1 antihistamininiais vaistais. Įrodyta, kad omalizumabas yra saugus ir veiksmingas atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamuose tyrimuose (15-17).

Omalizumabas jungiasi su IgE ir greitai sumažina laisvojo IgE kiekį. Todėl sumažėja bazofilų ir putliųjų ląstelių odoje FcεRI (didelio afiniteto IgE) receptorių ir alerginę kaskadą galinčio sukelti laisvojo IgE kiekis. Skiriant omalizumabo slopinami nuo IgE priklausantys uždegiminiai procesai, o tai įrodo sumažėjęs eozinofilų kiekis kraujyje ir audiniuose bei sumažėjęs įgimtų ar įgytų imuninių ir neimuninių ląstelių išskiriamų uždegimo mediatorių, įskaitant interleukino-4 (IL-4), IL-5 ir IL-13, kiekis (18).

Gydymo omalizumabu veiksmingumas pagrįstas trimis III fazės studijomis. Visi tyrimai patvirtino omalizumabo veiksmingumą palyginti su placebo 12–75 metų pacientams, sergantiems H1 antihistamininiams preparatams atsparia vidutinio sunkumo ir sunkia CSU (15,16,19). Vidutinis laikas iki visiško atsako buvo 8–10 savaičių (vartojant 300

mg omalizumabo) (20). Maždaug 50 % pacientų, sergančių CSU, pasireiškia ilgalaikė (> 4 metų) remisija po vieno ar dviejų omalizumabo kursų (21), tačiau nutraukus gydymą gali pasireikšti atkrytis, ypač pacientams, su išreikšta dilgėline arba lėtu atsaku į gydymą (22). Dažniausi nepageidaujami reiškiniai - galvos skausmas, artralgija, injekcijos vietos reakcijos (19).

3.2.1.2 Ligelizumabas

Ligelizumabas yra veiksmingesnis anti-IgE preparatas, lėčiau disocijuojantis nuo IgE, palyginti su omalizumabu, humanizuotas IgG1 izotipo monokloninis antikūnas, kuris didesniu afinitetu jungiasi su IgE Cε3 domenu, blokuoja laisvo IgE sąveiką su didelio ir mažo afiniteto IgE receptoriais (23). IIb fazės dozės nustatymo tyrimuose, kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys CSU, užfiksuota, kad ligelizumabas yra pranašesnis už omalizumabą. Pacientai kuriems nebuvo arba buvo dalinis atsakas į omalizumabą, po 12 savaičių gydymo ligelizumabu, visiško atsako dažnis padidėjo > 40% (24). Gydymas ligelizumabu užtikrina didesnę ir ilgesnę laisvojo IgE, bazofilų FcεRI ir bazofilų paviršiaus IgE slopinimą nei gydant omalizumabu. Nutraukus gydymą, vidutinis gerai kontroliuojamos ligos laikas buvo 28,0 savaitės (25). Ligelizumabas parodė didesnę veiksmingumą, palyginti su omalizumabu IIb tyrimų fazės metu (26), bet ne III fazės tyrimuose. Po 12 savaičių gydymo ligelizumabu pavyko sumažinti CSU simptomus, tačiau jis neveikė geriau nei patvirtintas gydymas omalizumabu (27). Šalutiniai reiškiniai - nazofaringitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcijos ir galvos skausmas, kurių dažnis ligelizumabo grupėje nebuvo didesnis, palyginti su placebo. Tarp dažniausiai pasitaikančių su gydymu susijusių nepageidaujamų reiškinų buvo reakcijos injekcijos vietoje (28).

3.2.1.3 Lirentelimabas

Lirentelimabas yra tiriamasis vaistas, pirmasis savo klasėje humanizuotas, nefukozilintas IgG1 monokloninis antikūnas prieš sialo rūgštį, surišantis į imunoglobuliną panašus lektinas (Siglec)-8. Iki klinikiniai tyrimai parodė, kad lirentelimabas yra labai selektyvus Siglec-8, kuris slopina putliųjų ląstelių aktyvumą ir sukelia eozinofilų apoptozę (29,30). Atsižvelgiant į platų putliųjų ląstelių aktyvumo slopinimą, lirentelimabas gali turėti gydomąjį poveikį visiems pacientams, sergantiems CSU, įskaitant tuos, kurie yra atsparūs įprastam CSU gydymui.

2022 m. IIa fazės atliktame tyrime su 47 pacientais nustatyta, jog 6 dozės intraveninio lirentelimabo reikšmingai sumažino CSU simptomų sunkumą. Dažniausiai stebėti nepageidaujami reiškiniai buvo su infuzija susijusios reakcijos (paraudimas, šilumos pojūtis, galvos skausmas, pykinimas ar galvos svaigimas) ir nazofaringitas. Sunkių su vaistu susijusių nepageidaujamų reiškinių nebuvo (31). Reikalinga atlikti daugiau klinikinių tyrimų, norint patikslinti lirentelimabo charakteristikas.

3.2.1.4 Dupilumabas

Dupilumabas yra po oda injekuojamas rekombinantinis žmogaus IgG4 monokloninis antikūnas, kuris slopina IL-4 ir IL-13 signalų perdavimą. IL-4 ir IL-13 yra pagrindiniai citokinai, dalyvaujantys 2 tipo uždegimo sukeltose ligose. Dupilumabas užblokuoja IL-4/IL-13 susidarymo kelią, todėl sumažėja 2 tipo uždegimo mediatorių (32). 2 tipo uždegiminiai citokinai gali turėti įtakos CSU patogenezėi, įskaitant tiesioginį ir netiesioginį putliųjų ląstelių, bazofilų ir eozinofilų aktyvumą, sureguliuotą FcεRI ekspresiją ir citokinų gamybą (33).

2023 m. atlikto LIBERTY-CSU CUPID dvigubai aklo, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamo, daugiacentrio III fazės tyrimo metu nustatyta, jog

dupilumabas reikšmingai sumažino ligos aktyvumą anksčiau omalizumabu negydytiems pacientams, sergantiems antihistamininiams vaistams atsparia CSU. Tačiau dupilumabo poveikis pacientams, kurie netoleravo omalizumabo arba atsakas į gydymą omalizumabu buvo nepakankamas, buvo nedidelis ir statistiškai nereikšmingas (34).

3.2.2 Brutono tirozino kinazės (BTK) inhibitoriai

Brutono tirozino kinazė (BTK) yra citoplazminė kinazė, ekspresuojama B limfocituose ir makrofaguose, taip pat putliosiose ląstelėse ir bazofiluose (35). BTK inhibitoriai gali būti veiksmingi abiejų endotipų CSU, nes slopina BTK sukeltą putliųjų ląstelių degranuliaciją ir autoantikūnų gamybą B limfocituose (7). BTK inhibitoriai gali padėti įveikti kai kuriuos monokloninių antikūnų gydymo trūkumus imuninės sistemos sukeliams dermatologinėms ligoms, tokioms kaip CSU, pemfigus (pūslinė) ir sisteminė raudonoji vilkligė. Remibrutinibas ir fenebrutinibas yra BTK inhibitoriai, kurių naudojimas CSU gydymui patvirtintas baigtais II fazės klinikiniais tyrimais (36).

3.2.2.1 Remibrutinibas

Remibrutinibas yra geriamasis, kovalentinis, labai specifinis ir stiprus BTK inhibitorius, gali būti skiriamas pacientams, sergantiems CSU, kurių požymiai ir simptomai nėra tinkamai kontroliuojami H1 antihistamininiais vaistais. Remibrutinibas jungiasi prie BTK neaktyvia forma, slopina autoantikūnų gamybą B limfocituose ir BTK sukeltą putliųjų ląstelių degranuliaciją, neleidžia išsiskirti histaminui, kuris sukelia niežulį, dilgėlinę ir edemą (37). Atsitiktinių imčių kontroliuojamas tyrimas parodė, kad remibrutinibas yra veiksmingas ir saugus gydant lėtinę spontanišią dilgėlinę. Tyrimų metu gydymas remibrutinibu lėmė greitą, ryškų ir

ilgalaikį CSU požymių ir simptomų sumažėjimą, o didelė dalis pacientų pasiekė visišką remisiją. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai buvo galvos skausmas, nazofaringitas, pykinimas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, viduriavimas ir karščiavimas (38).

3.2.2.2 Fenebrutinibas

Fenebrutinibas yra labai selektyvus, grįžtamasis, nekovalentinis geriamasis BTK inhibitorius (39). 2021 m. atliktame dvigubai aklame, placebo kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 93 suaugusieji, sergantys CSU, atspariu antihistamininiams vaistams, fenebrutinibas buvo susijęs su reikšmingu ligos pagerėjimu, vartojant 150 mg per parą ir 200 mg du kartus per parą. Pacientai, sergantys IIB endotipo CSU, labiau reagavo į mažesnes fenebrutinibo dozes, o fenebrutinibas žymiai sumažino IgG-anti-FcεRI, palyginti su pradiniu. Šiame tyrime pastebėtas asimptominis grįžtamas kepenų transaminazių padidėjimas keturiems fenebrutinibu gydomiems pacientams. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai - dilgėlinė, nazofaringitas ir galvos skausmas (40).

4. Išvada

Lėtinė spontanišė dilgėlinė yra sekinanti liga, kuri gali neigiamai paveikti pacientų gyvenimo kokybę. Šiuo metu prieinami CSU gydymo metodai - antihistamininiai vaistai, biologiniai vaistai ir imunosupresantai. Pirmos eilės simptominės CSU gydymas daugiausia priklauso nuo 2-osios kartos H1 antihistamininių vaistų, tačiau standartinės dozės antihistamininiai vaistai yra neveiksmingi apie 40% pacientų. Omalizumabas - vienintelis biologinis preparatas, patvirtintas ir rekomenduojamas suaugusiems ir vyresniems nei 12 metų vaikams, sergantiems CSU, gydyti. Atsižvelgiant į didelį CSU poveikį gyvenimo kokybei, lėtinį ligos pasireiškimą bei veiksmingų gydymo būdų trūkumą, skatinamas

naujų CSU terapijų kūrimas. Tiriama nauji gydymo metodai, kurių klinikinių tyrimų rezultatai yra daug žadantys.

Literatūros šaltiniai

1. T. Zuberbier, A.H. Abdul Latiff, M. Abuzakouk, S. Aquilina, R. Asero, D. Baker, et al. The international EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*, 77 (2022), pp. 734-766.
2. Fricke J, Ávila G, Keller T, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: systematic review with meta-analysis. *Allergy*. 2020;75(2):423-432.
3. Gonçalo M, Giménez-Arnau A, Al-Ahmad M, et al. The global burden of chronic urticaria for the patient and society. *Br J Dermatol*. 2021;184(2):226-236.
4. Kolkhir P, Altrichter S, Asero R, Daschner A, Ferrer M, Giménez-Arnau A, Hawro T, Jakob T, Kinaciyan T, Kromminga A, et al. Autoimmune Diseases Are Linked to Type IIB Autoimmune Chronic Spontaneous Urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2021 Jul;13(4):545-559.
5. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, Bernstein JA, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Buense Bedrikow R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018 Jul;73(7):1393-1414.
6. Giménez-Arnau AM, DeMontojoye L, Asero R, Cugno M, Kulthanan K, Yanase Y, et al. The Pathogenesis of Chronic Spontaneous Urticaria: The Role of Infiltrating Cells. *J Allergy Clin Immunol Pract* (2021) 9(6):2195–208.
7. Schoepke N, Asero R, Ellrich A, et al. Biomarkers and clinical characteristics of autoimmune chronic

- spontaneous urticaria: results of the PURIST study. *Allergy*. 2019; 74(12): 2427-2436.
8. Maurer M, Eyerich K, Eyerich S, Ferrer M, Gutermuth J, Hartmann K, et al. Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol* (2020) 181(5):321–33.
9. He L, Yi W, Huang X, Long H, Lu Q. Chronic Urticaria: Advances in Understanding of the Disease and Clinical Management. *Clin Rev Allergy Immunol* (2021) 61(3):424–48.
10. Asero R. Severe CSU and Activation of the Coagulation/Fibrinolysis System: Clinical Aspects. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* (2019) 52:15–7.
11. Puxeddu L, Panza F, Pratesi F, Bartaloni D, Casigliani R, Rocchi V, et al. CCL5/RANTES, sVCAM-1, and sICAM-1 in Chronic Spontaneous Urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* (2013) 162(4):330–4.
12. S. Guillen-Aguinaga, I. Jauregui Presa, E. Aguinaga-Ontoso, F. Guillen-Grima, M. Ferrer. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*, 175 (2016), pp. 1153-1165.
13. M. Maurer, A.M. Gimenez-Arnau, G. Sussman, M. Metz, D.R. Baker, A. Bauer, et al. Ligelizumab for chronic spontaneous urticaria. *N Engl J Med*, 381 (2019), pp. 1321-1332.
14. P.G. van der Valk, G. Moret, L.A. Kiemeny. The natural history of chronic urticaria and angioedema in patients visiting a tertiary referral centre. *Br J Dermatol*, 146 (2002), pp. 110-113.
15. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, Veith J, Kamath N, Staubach P, Jakob T, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(1):101–109.
16. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013;368(10):924–935.
17. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob JJ, Bülbül Baskan E, Bradley MS, Canvin J, Rahmaoui A, Georgiou P, Alpan O, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol*. 2015;135(1):67–75.
18. Xolair. Preparato karakteristikų santrauka. 2023.
19. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol*. 2015;135(3):925.
20. Kaplan A, Ferrer M, Bernstein JA, et al. Timing and duration of omalizumab response in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):474–481.
21. Di Bona D, Nettis E, Bilancia M, et al. Duration of chronic spontaneous urticaria remission after omalizumab discontinuation: a long-term observational study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(6):2482–2485.
22. Ferrer M, Gimenez-Arnau A, Saldana D, et al. Predicting chronic spontaneous urticaria symptom return after omalizumab treatment discontinuation: exploratory analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1191–1197.
23. Gasser P., Tarchevskaya S.S., Guntern P., Brigger D., Ruppli R., Zbären N., Kleinboelting S., Heusser C., Jardetzky T.S., Eggel A. The mechanistic and functional profile of the therapeutic anti-IgE antibody ligelizumab differs from omalizumab. *Nat. Commun*. 2020;11:165.

24. Wedi B., Traidl S. Anti-IgE for the Treatment of Chronic Urticaria. *Immunotargets Ther.* 2021;10:27–45.
25. Maurer M., Giménez-Arnau A.M., Soong W., Bernstein J.A., Sussman G., Metz M., Janocha R., Lanier B., Hide M., Sitz K., et al. Treatment with ligelizumab achieves over forty percent higher complete response rate in chronic spontaneous urticaria patients originally treated with omalizumab. *Allergy.* 2020;75:86.
26. Maurer M, et al. Ligelizumab for chronic spontaneous urticaria. *N Engl J. Med.* 2019;381(14):1321–1332.
27. NIH. ClinicalTrials.gov. A Phase III study of efficacy and safety of ligelizumab in the treatment of CSU in adolescents and adults inadequately controlled with H1-antihistamines.
28. Maurer M, Giménez-Arnau A, Bernstein JA, Chu CY, Danilycheva I, Hide M, Makris M, Metz M, Savic S, Sitz K, et al. Sustained safety and efficacy of ligelizumab in patients with chronic spontaneous urticaria: A one-year extension study. *Allergy.* 2022 Jul;77(7):2175-2184.
29. B.A. Youngblood, E.C. Brock, J. Leung, R. Falahati, B.S. Bochner, H.S. Rasmussen, et al. Siglec-8 antibody reduces eosinophils and mast cells in a transgenic mouse model of eosinophilic gastroenteritis. *JCI Insight*, 4 (2019), Article e126219.
30. B.A. Youngblood, E.C. Brock, J. Leung, R. Falahati, P.J. Bryce, J. Bright, et al. AK002, a humanized sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin-8 antibody that induces antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity against human eosinophils and inhibits mast cell-mediated anaphylaxis in mice. *Int Arch Allergy Immunol*, 180 (2019), pp. 91-102.
31. Altrichter S, Staubach P, Pasha M, Singh B, Chang AT, Bernstein JA, Rasmussen HS, Siebenhaar F, Maurer M. An open-label, proof-of-concept study of lirenlimab for antihistamine-resistant chronic spontaneous and inducible urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2022 May;149(5):1683-1690.e7.
32. Dupixent. Preparato charakteristikų santrauka. 2023.
33. Church MK, Kolkhir P, Metz M, Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticaria. *Immunol Rev* 2018;282:232-47.
34. Maurer M, Casale TB, Saini SS, Ben-Shoshan M, Giménez-Arnau AM, Bernstein JA, Yagami A, Stjepanovic A, Radin A, Staudinger HW, et al. Dupilumab in patients with chronic spontaneous urticaria (LIBERTY-CSU CUPID): two randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2024 Feb 29: S0091-6749(24)00196-9.
35. McDonald C, Xanthopoulos C, Kostareli E. The role of Bruton's tyrosine kinase in the immune system and disease. *Immunology.* 2021;164(4):722-736. 10.1111/imm.13416.
36. Mendes-Bastos P, Brasileiro A, Kolkhir P, Frischbutter S, Scheffel J, Moñino-Romero S, Maurer M. Bruton's tyrosine kinase inhibition-An emerging therapeutic strategy in immune-mediated dermatological conditions. *Allergy.* 2022 Aug;77(8):2355-2366.
37. D. Angst, F. Gessier, P. Janser, A. Vulpetti, R. Walchli, C. Beerli, et al. Discovery of LOU064 (remibrutinib), a potent and highly selective covalent inhibitor of Bruton's tyrosine kinase. *J Med Chem*, 63 (2020), pp. 5102-5118.
38. Maurer M, Berger W, Giménez-Arnau A, et al. Remibrutinib, a novel BTK inhibitor, demonstrates promising efficacy and safety in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 150:1498–506. 10.1016/j.jaci.2022.08.027.

39. Crawford JJ, Johnson AR, Misner DL, et al. Discovery of GDC-0853: a potent, selective, and noncovalent Bruton's tyrosine kinase inhibitor in early clinical development. *J Med Chem.* 2018;61(6):2227-2245.
40. Metz M, Sussman G, Gagnon R, Staubach P, Tanus T, Yang WH, Lim JJ, Clarke HJ, Galanter J, Chinn LW, et al. Fenebrutinib in H1 antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: a randomized phase 2 trial. *Nat Med.* 2021 Nov;27(11):1961-1969.