




WYTYCZNE/GUIDELINES

Wytyczne EAACI/GA²LEN/EDF/WAO dotyczące definicji, klasyfikacji, diagnostyki i leczenia pokrzywki

T. Zuberbier¹, W. Aberer², R. Asero³, A. H. Abdul Latiff⁴, D. Baker⁵, B. Ballmer-Weber⁶, J. A. Bernstein⁷, C. Bindslev-Jensen⁸, Z. Brzoza⁹, R. Buense Bedrikow¹⁰, G. W. Canonica¹¹, M. K. Church¹, T. Craig¹², I. V. Danilycheva¹³, C. Dressler¹⁴, L. F. Ensina¹⁵, A. Giménez-Arnau¹⁶, K. Godse¹⁷, M. Gonçalo¹⁸, C. Grattan¹⁹, J. Hebert²⁰, M. Hide²¹, A. Kaplan²², A. Kapp²³, C. H. Katelaris²⁴, E. Kocatürk²⁵, K. Kulthanan²⁶, D. Larenas-Linnemann²⁷, T. A. Leslie²⁸, M. Magerl¹, P. Mathelier-Fusade²⁹, R. Y. Meshkova³⁰, M. Metz¹, A. Nast¹⁴, E. Nettis³¹, H. Oude-Elberink³², S. Rosumeck¹⁴, S. S. Saini³³, M. Sánchez-Borges³⁴, P. Schmid-Grendelmeier⁶, P. Staubach³⁵, G. Sussman³⁶, E. Toubi³⁷, G. A. Vena³⁸, C. Vestergaard³⁹, B. Wedi²³, R. N. Werner¹⁴, Z. Zhao⁴⁰, M. Maurer¹. Zaakceptowane przez następujące towarzystwa naukowe: AAAAI, AAD, AAIITO, ACAAI, AEDV, APAAACI, ASBAI, ASCIA, BAD, BSACI, CDA, CMICA, CSACI, DDG, DDS, DGAKI, DSA, DST, EAACI, EIAS, EDF, EMBRN, ESCD, GA²LEN, IAACI, IADVL, JDA, NVvA, MSAI, ÖGDV, PSA, RAACI, SBD, SFD, SGAI, SGDv, SIAAIC, SIDeMaST, SPDV, TSD, UNBB, UNEV i WAO*

¹Charité Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Department of Dermatology and Allergy, Allergy-Centre-Charité, Berlin, Niemcy

²Department of Dermatology, Medical University of Graz, Graz, Austria

³Department of Allergology, Clinica San Carlo, Paderno Dugnano, MI, Włochy

⁴Allergy&Immunology Centre, Pantai Hospital Kuala Lumpur, Kuala Lumpur, Malezja

⁵Baker Allergy Asthma and Dermatology Clinic, Portland, OR, USA

⁶Allergy Unit, Department of Dermatology, University Hospital, Zürich, Szwajcaria

⁷University of Cincinnati Physicians Immunology Research Center, Cincinnati, OH, USA

⁸Department of Dermatology and Allergy Centre, Odense University Hospital and University of Southern Denmark, Odense, Dania

⁹Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska

¹⁰Santa Casa de Sao Paulo School of Medical Sciences, Sao Paulo, Brazylia

¹¹Personalized Medicine Asthma and Allergy Clinic-Humanitas University&Research Hospital, Mediolan, Włochy

¹²Department of Medicine and Pediatrics, Penn State University, Hershey Medical Center, Hershey, PA, USA

¹³National Research Center Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moskwa, Rosja

¹⁴Charité Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Division of Evidence Based Medicine, Department of Dermatology, Berlin, Niemcy

¹⁵Federal University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazylia

¹⁶Hospital del Mar, IMIM, Universitat Autònoma Barcelona, Barcelona, Hiszpania

¹⁷Department of Dermatology, Dr. D. Y. Patil Medical College & Hospital, Nerul, Navi Mumbai, Indie

¹⁸Clinic of Dermatology, Faculty of Medicine and University Hospital, Coimbra, Portugalia

¹⁹St John's' Institute of Dermatology, Guy's' and St. Thomas' Hospital, NHS Foundation Trust, Londyn, Wielka Brytania

- ²⁰Service d'allergie, Centre Hospitalier Université Laval/Centre Hospitalier Universitaire de Québec, Québec, QC, Kanada
- ²¹Department of Dermatology, Institute of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University, Hiroshima, Japonia
- ²²Department of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Allergy and Clinical Immunology, Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA
- ²³Department of Dermatology and Allergy, Hannover Medical School, Hannover, Niemcy
- ²⁴Campbelltown Hospital and Western Sydney University, Sydney, Australia
- ²⁵Department of Dermatology, Okmeydani Training and Research Hospital, Sztambuł, Turcja
- ²⁶Department of Dermatology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Tajlandia
- ²⁷Hospital Médica Sur, Mexico City, Meksyk
- ²⁸Royal Free Hospital, Londyn, Wielka Brytania
- ²⁹Department of Dermatology and Allergy, University Hospital of Tenon, Paryż, Francja
- ³⁰Department of Clinical Immunology and Allergy, Smolensk State Medical University, Smoleńsk, Rosja
- ³¹Scuola e Cattedra di Allergologia e Immunologia Clinica, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti d'Organo, Università di Bari, Bari, Włochy
- ³²University of Groningen, Groningen, Holandia
- ³³Johns Hopkins Asthma and Allergy Center, Baltimore, MD, USA
- ³⁴Allergy and Clinical Immunology Department, Centro Médico-Docente La Trinidad, Caracas, Wenezuela
- ³⁵Department of Dermatology, University Medical Center Mainz, Mainz, Niemcy
- ³⁶Division of Allergy and Clinical Immunology, University of Toronto, Toronto, ON, Kanada
- ³⁷Bnai-Zion Medical Center, Faculty of Medicine, Technion, Haifa, Izrael
- ³⁸Dermatology and Venereology Private Practice, Bari and Barletta, Włochy
- ³⁹Department of Dermatology and Venereology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Dania
- ⁴⁰Department of Dermatology and Venereology, Peking University, First Hospital, Beijing, Chiny

Allergy 2018; 73: 1393–1414 wileyonlinelibrary.com/journal/all

Zaakceptowano: 18 grudnia 2017

©2018 EAACI and John Wiley and Sons A/S. Opublikowane przez John Wiley and Sons Ltd.

DOI: 10.1111/all.13397

Metody i podsumowanie przedstawiono w Dressler et al. Executive summary of the methods report for 'The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update'. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29336489> Allergy. 2018 May;73(5):1145-1146. <https://doi.org/10.1111/all.13414>.

Skróty: AAS – skala aktywności obrzęku naczyńniruchowego, ACE – enzym konwertujący angiotensynę, AE-QoL – kwestionariusz oceny jakości życia u pacjentów z obrzękiem naczyńniruchowym, AGREE – narzędzie do oceny wytycznych (*appraisal of guidelines research and evaluation*), AOSD – choroba Stilla u dorosłych, ARIA – alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa i jego wpływ na astmę (*allergic rhinitis and its impact on asthma*), ASST – test skórny z surowicą autologiczną, BAT – test aktywacji bazoofilów, CAPS – okresowe zespoły zależne od kripiryny, CIndU – pokrzywka przewlekła indukowalna, CSU – pokrzywka przewlekła spontaniczna, CU – pokrzywka przewlekła, CU-Q2oL – kwestionariusz oceny jakości życia u pacjentów z przewlekłą pokrzywką, CYP – cytochrom P, EAACI – *European Academy of Allergology and Clinical Immunology*, EDF – *European Dermatology Forum*, EtD – *evidence-to-decisions*, FCAS – rodzinny zespół autozapalny związany z oziębieniem, GA²LEN – *Global Asthma and Allergy European Network*, GDT – narzędzie do opracowywania wytycznych, GRADE – *Grading of Recommendations Assessment – Development and Evaluation*, HAE – wrodzony obrzęk naczyńniruchowy, HIDS – zespół hiper-IgD, IVIG (także IGIV) – dożylna immunoglobulina, MWS – zespół Muckle'a-Wellsa, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, NOMID – wielonarządowa choroba zapalna o początku w okresie noworodkowym, OUN – ośrodkowy układ nerwowy, PAF – czynnik aktywujący płytki krwi, PET – pozytonowa tomografia emisyjna, PICO – technika stosowana w medycynie opartej na dowodach – akronim pacjent/problem/populacja – interwencja – porównanie/kontrola/komparator – wyniki (*patient/problem/population – intervention – comparison/control/comparator – outcome*), REM – szybkie ruchy gałek ocznych, sgAH – leki przeciwhistaminowe drugiej generacji, sJIA – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o uogólnionym początku, TRAPS – zespół nawracających gorączek związany z receptorem dla TNF (czynnika martwicy nowotworów), UAS – skala aktywności pokrzywki, UCT – test kontroli pokrzywki, UEMS – *European Union of Medical Specialists*, UV – ultrafiolet, WAO – *World Allergy Organization*, WHO – *World Health Organization*.

*Towarzystwa naukowe akceptujące wytyczne oraz ograniczenia dotyczące akceptacji (AAAAI) przedstawiono w części Podziękowania.

Uwaga: Z uwagi na uniwersalność wytycznych nie zawierają one uwag dotyczących rejestracji wymienionych leków stosowanych w leczeniu chorych z pokrzywką. Lekarze leczący są zobowiązani do stosowania się do lokalnych regulacji obowiązujących w danym kraju.

[Poprawki wprowadzono 27 listopada 2018 r. po publikacji pierwszej wersji elektronicznej: Ryc. 1 zawierała wcześniej błędy i w przedstawionej wersji została poprawiona.]

STRESZCZENIE

Przy użyciu metod zalecanych przez Cochrane i grupę roboczą *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) opracowano wytyczne oparte na dowodach naukowych i konsensusie. Konferencja odbyła się 1 grudnia 2016 roku. Była wspólną inicjatywą *Dermatology Section of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology* (EAACI), europejskiej sieci doskonałości (*EU-founded network of excellence*), *Global Allergy and Asthma European Network* (GA²LEN), *European Dermatology Forum* (EDF) oraz *World Allergy Organization* (WAO); uczestniczyło w niej 48 delegatów z 42 krajowych i międzynarodowych towarzystw naukowych. Przedstawione wytyczne zostały uznane i zaakceptowane przez *European Union of Medical Specialists* (UEMS). Pokrzywka jest często występującą chorobą, będącą efektem pobudzenia komórek tucznych i objawiającą się występowaniem bąbli i/lub obrzękiem naczyń ruchomym. Zachorowalność na pokrzywkę w ciągu całego życia wynosi około 20%. Przewlekła pokrzywka spontaniczna oraz inne przewlekłe postaci ograniczają możliwość funkcjonowania chorego, pogarszają jakość życia i wpływają na codzienne aktywności związane z pracą i nauką. Przedstawione wytyczne obejmują definicję i klasyfikację pokrzywki z uwzględnieniem ostatnich postępów w określaniu przyczyn, czynników wywołujących oraz patomechanizmu pokrzywki. Odnoszą się także do opartych na dowodach naukowych metod diagnostyki i leczenia różnych podtypów pokrzywki.

SŁOWA KLUCZOWE

obrzęk naczyń ruchomych, konsensus, oparty na dowodach naukowych, pokrzywka, bąbel.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Torsten Zuberbier, Department of Dermatology and Allergy, Allergie-Centrum Charité, Charité
 Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany
 e-mail: torsten.zuberbier@charite.de

1. WPROWADZENIE

Przedstawione wytyczne oparte na dowodach naukowych i konsensusie opracowano przy użyciu metod zalecanych przez Cochrane i grupę roboczą *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Dyskusję oraz uzgadnianie poszczególnych zaleceń prowadzono w ramach ustrukturyzowanego procesu uzgodnieniowego. Konferencja uzgodnieniowa odbyła się 1 grudnia 2016 roku w Berlinie w Niemczech.

Jest to wspólna inicjatywa *Dermatology Section of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology* (EAACI), europejskiej sieci doskonałości (*EU-founded network of excellence*), *Global Allergy and Asthma European Network* (GA²LEN), *European Dermatology Forum* (EDF) oraz *World Allergy Organization* (WAO); każda z tych organizacji uczestniczyła w finansowaniu opracowania uaktualnionej i zrewidowanej wersji wytycznych EAACI/GA²LEN/EDF/WAO dotyczących postępowania u chorych z pokrzywką [1–4]. Przedsięwzięcie nie było finansowane z innych źródeł.

Przedstawioną uaktualnioną i zrewidowaną wersję wytycznych opracowało 44 ekspertów zajmujących się

pokrzywką z 25 krajów, będących delegatami krajowych i międzynarodowych towarzystw naukowych (tab. 1). Wszystkie wymienione towarzystwa naukowe zaakceptowały wytyczne oraz wspierały proces ich opracowania przez pokrycie kosztów podróży i uczestnictwa ich delegatów w konferencji uzgodnieniowej. W opracowaniu uaktualnionej i zrewidowanej wersji wytycznych uczestniczył też zespół metodologów kierowany przez Alexandra Nasta, ze współpracą uczestników konferencji uzgodnieniowej (patrz tab. 1).

Coraz większe zróżnicowanie i coraz większa liczba różnych podtypów pokrzywki jest odzwierciedlone, przynajmniej częściowo, przez coraz większą wiedzę dotyczącą przyczyn i czynników wywołujących pokrzywkę oraz molekularnych i komórkowych mechanizmów patogenetycznych pokrzywki. Celem wytycznych jest przedstawienie definicji i klasyfikacji pokrzywki, a przez to ułatwienie interpretacji rozbieżnych danych pochodzących z różnych ośrodków i regionów świata dotyczących przyczyn, czynników wywołujących, obciążenia dla chorych i społeczeństwa oraz reakcji na leczenie poszczególnych podtypów pokrzywki. Wytyczne przedstawiają też zalecenia dotyczące metod diagnostyki i leczenia najczęstszych podtypów pokrzywki. Wytyczne mają charakter globalny

TABELA 1. Członkowie grupy opracowującej wytyczne

Imię	Nazwisko	Organizacja delegująca/ afiliacja
Alexander	Nast	Division of Evidence-Based Medicine, Department of Dermatology and Allergy, Charité-Universitätsmedizin Berlin; Berlin, Niemcy
Corinna	Dressler	
Stefanie	Rosomeck	
Ricardo N.	Werner	
Werner	Aberer	ÖGDV
Amir Hamzah	Abdul Latiff	MSAI
Riccardo	Asero	AAIITO
Diane	Baker	AAD
Barbara	Ballmer-Weber	SGAI
Jonathan A.	Bernstein	AAAAI
Carsten	Bindslev-Jensen	DSA, EAACI
Zenon	Brzoza	PSA
Roberta	Buense Bedrikow	SBD
Walter	Canonica	WAO, SIAAIC
Martin	Church	GA ² LEN
Timothy	Craig	ACAAI
Inna Vladimirovna	Danilycheva	RAACI
Luis Felipe	Ensina	ASBAI
Ana	Giménez-Arnau	EAACI, AEDV
Kiran	Godse	IADVL
Margarida	Gonçalo	SPDV
Clive	Grattan	BSACI, EAACI
Jaques	Hebert	CSACI
Michihiro	Hide	JDA
Allen	Kaplan	WAO
Alexander	Kapp	DDG

Imię	Nazwisko	Organizacja delegująca/ afiliacja
Constance	Katellaris	ASCIA, APAAACI
Emek	Kocaturk	TSD
Kanokvalai	Kulthanan	DST (dołączyła do panelu ekspertów w październiku 2016 r.)
Desiree	Larenas-Linnemann	CMICA
Tabi Anika	Leslie	BAD
Markus	Magerl	UNBB
Pascale	Mathelier-Fusade	SFD, GUS (Groupe Urticarie de la Société française de dermatologie), będąca jedną z podgrup SFD
Marcus	Maurer	EAACI
Raisa Yakovlevna	Meshkova	RAACI
Martin	Metz	EMBRN
Hanneke	Oude-Elberink	Nvva
Sarbjit	Saini	AAAAI, WAO
Mario	Sánchez-Borges	WAO
Peter	Schmid-Grendelmeier	SSDV
Petra	Staubach	UNEV
Gordon	Sussman	CSACI
Elias	Toubi	IAACI
Gino Antonio	Vena	SIDeMaST
Christian	Vestergaard	DDS
Bettina	Wedi	DGAKI
Zuotao	Zhao	CDA
Torsten	Zuberbier	EDF, GA ² LEN

i uwzględniają różnice dotyczące czynników przyczynowych ze strony pacjentów oraz systemów opieki medycznej i dostępu do diagnostyki i leczenia w poszczególnych krajach.

2. METODY

Szczegółowe informacje dotyczące metod zastosowanych do opracowania zrewidowanych i uaktualnionych wytycznych EAACI/GA²LEN/EDF/WAO dotyczących

pokrzywki opublikowano w oddzielnym raporcie, obejmującym wszystkie tabele GRADE [5].

Podsumowując – w przedstawionych, uaktualnionych i zrewidowanych wytycznych zastosowano narzędzie do oceny wytycznych AGREE II (*Appraisal of Guidelines Research and Evaluation*) [6] oraz metody sugerowane przez grupę roboczą GRADE. Przegląd piśmiennictwa przeprowadzono metodą opisaną w podręczniku *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [7].

Do udziału w opracowaniu wytycznych powołano ekspertów z 42 towarzystw naukowych. W pierwszym etapie eksperci wybierali oraz oceniali kluczowe pytania i odpowiednie wyniki przy użyciu narzędzia internetowego [8]. Łącznie 30 członków panelu ekspertów wybrało 23 kluczowe pytania.

Następnie opracowano protokół przeglądu piśmiennictwa, określający strategię przeszukania piśmiennictwa, pytania będące przedmiotem badań zgodnie z techniką stosowaną w medycynie opartej na dowodach PICO (*patient/problem/population, intervention, comparison/control/comparator, outcome*), kryteria włączenia, wyniki wybrane przez ekspertów, ryzyko błędów w trakcie oceny oraz strategię przekształcenia, syntezy i oceny danych.

Przegląd systematyczny piśmiennictwa przeprowadzono 1 czerwca 2016 roku; obejmował 8090 pozycji. Dwie niezależne osoby oceniały piśmiennictwo oraz wyciągnięte dane. Po 2 fazach skriningu określono, że 65 badań spełnia kryteria włączenia. W każdym możliwym przypadku obliczano parametry określające odpowiedź wraz z odpowiadającymi przedziałami ufności (*confidence interval* – CI) oraz wykonano metaanalizę przy użyciu *Review Manager* [9]. Jakość dowodów oceniano na podstawie GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) przy użyciu narzędzia *GRADEpro Guideline Development Tool* (GDT) [10, 11]. Ogólną ocenę jakości dowodów naukowych uzyskano na podstawie oceny każdego wyniku w odniesieniu do 5 kryteriów (mianowicie ryzyko błędu, niezgodność, pośredniość, nieścisłość i błędy związane z publikacją) (tab. 2). Parametry efektów, takich jak ryzyko względne (*risk ratio* – RR), wyrażają wielkość efektu, natomiast oceny jakości – stopień wiarygodności uzyskanych wyników.

Następnie opracowano zmodyfikowane ramy oceny wpływu dowodów naukowych na podejmowane decyzje (*evidence-to-decisions* – EtD), które mają na celu pomoc ekspertom w ocenie wielkości pożądaných i niepożądanych efektów, równowagi między nimi oraz przedstawiające ogólną ocenę jakości. Ocena dowodów naukowych obejmowała 31 ram oceny profili dowodów naukowych lub oceny wpływu dowodów naukowych na podejmowane decyzje. Przy użyciu standardowych sformułowań przygotowywano pierwszą wersję zalecenia dotyczącego każdego kluczowego pytania opartego na dowodach naukowych (tab. 3).

W trakcie rundy głosowań internetowych przed konferencją przedstawiono wszystkie tabele GRADE i ramy EtD oraz propozycje zaleceń i przeprowadzono głosowania. Spośród 41 zaproszonych ekspertów (panel ekspertów) 30 wypełniło ankietę [odsetek odpowiedzi (*response rate* – RR) 73%]. Wyniki przedstawiano panelowi ekspertów lub wprowadzano do ram EtD. Wszystkie ramy EtD oraz propozycje zaleceń udostępniono uczestnikom panelu przed konferencją uzgodnieniową.

W trakcie konferencji przeprowadzono głosowanie nad wszystkimi zaleceniami z udziałem ponad 250 uczestników; wszyscy uczestnicy głosowania złożyli wcześniej (i) deklarację, że są specjalistami opiekującymi się pacjentami z pokrzywką oraz (ii) deklarację konfliktu interesów. W celu uzyskania zgody odnośnie do poszczególnych zaleceń zastosowano technikę nominalnej grupy (*nominal group technique* – NGT) [12]. Przebieg konferencji uzgodnieniowej był ściśle ustrukturyzowany: prezentacja dowodów naukowych i proponowanej wersji zalecenia, otwarta dyskusja, wstępne głosowanie lub zebranie propozycji alternatywnych sformułowań oraz ostateczne głosowanie, jeśli było konieczne. Uczestnicy biorący udział w głosowaniu otrzymali po jednej karcie zielonej i czerwonej oraz jedną z nich podnosili w trakcie głosowania za lub przeciw sugerowanemu zaleceniu. Wyniki głosowania dokumentowano. Silny konsensus określano jako zgoda w > 90%, natomiast zgodę w zakresie 70–89% określano jako konsensus. Wszystkie zalecenia przyjmowano przy poziomie zgody wynoszącym 75%. Cały proces poddano wewnętrznemu i zewnętrznemu przeglądowi.

TABELA 2. Podsumowanie metody GRADE stosowanej do oceny jakości dowodów naukowych dotyczących każdego wyniku [167]

Wysoka (++++)	Jesteśmy pewni, że efekt rzeczywisty znajduje się blisko efektu obliczonego
Umiarkowana (++++)	Jesteśmy umiarkowanie pewni, że obliczony efekt jest wiarygodny: efekt rzeczywisty może znajdować się blisko efektu obliczonego, ale możliwe też, że znacznie się różni
Niska (++)	Wiarygodność obliczonego efektu jest ograniczona: efekt rzeczywisty może znacznie różnić się od efektu obliczonego
Bardzo niska (+)	Wiarygodność obliczonego efektu jest niewielka: efekt rzeczywisty prawdopodobnie znacznie różni się od efektu obliczonego

TABELA 3. Standaryzowane sformułowania i symbole stosowane do opracowania zaleceń

Rodzaj zalecenia	Sformułowanie	Symbole	Znaczenie
Silne zalecenie dotyczące interwencji	“Zalecamy...”	↑↑	Uważamy, że wszystkie lub prawie wszystkie poinformowane osoby dokonałyby takiego wyboru. Lekarze leczący będą musieli poświęcić mniej czasu na proces podejmowania decyzji i mogą poświęcić ten czas przełamaniu barier dotyczących zastosowania i dostosowania. W większości sytuacji klinicznych zalecenie można przyjąć jako zasadę
Warunkowe zalecenie dotyczące interwencji	“Sugerujemy...”	↑	Uważamy, że większość poinformowanych osób dokonałyby takiego wyboru, jednak istotna liczba nie wybrałaby tej opcji. Lekarze i pracownicy opieki medycznej będą musieli poświęcić więcej czasu na proces podejmowania wspólnej decyzji. Decydenci będą musieli uwzględnić różne opinie, a podejmowanie decyzji wymaga przeprowadzenia szerokiej debaty
Warunkowe zalecenie dotyczące interwencji lub porównania	“Nie możemy zalecać w odniesieniu do...”	0	W chwili obecnej nie można z różnych powodów sformułować zalecenia za lub przeciw interwencji (np. brak dostępnych danych, sprzeczne wyniki)
Warunkowe zalecenie przeciwko interwencji	“Sugerujemy, aby nie stosować...”	↓	Uważamy, że większość poinformowanych osób nie dokonałoby wyboru tej interwencji, jednak istotna liczba osób wybrałaby tę opcję
Silne zalecenie przeciwko interwencji	“Zalecamy nie stosować...”	↓↓	Uważamy, że wszystkie lub prawie wszystkie poinformowane osoby nie wybrałoby tej interwencji. W większości sytuacji klinicznych zalecenie można przyjąć jako zasadę

Wszystkie uzgodnione zalecenia oznaczono na szaro, wskazując też, czy są oparte na opinii ekspertów (uzyskanej w drodze konsensusu) lub dowodach naukowych i opinii ekspertów (na podstawie dowodów naukowych i konsensusu).

3. DEFINICJA

3.1. DEFINICJA

Pokrzywka jest stanem charakteryzującym się występowaniem bąbli lub obrzęku naczynioruchowego albo obydwu objawów. Pokrzywka wymaga różnicowania z innymi zaburzeniami przebiegającymi z obecnością bąbli, obrzęku naczynioruchowego lub obydwoma objawami, np. z anafilaksją, zespołami autoimmunologicznymi, pokrzywkowym zapaleniem naczyń lub obrzękiem naczynioruchowym wywołanym bradykininą, w tym wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym (*hereditary angioedema* – HAE).

Definicja

Pokrzywka jest stanem charakteryzującym się występowaniem bąbli lub obrzęku naczynioruchowego albo obydwu tych objawów.

(A) Bąble u pacjentów z pokrzywką wykazują trzy charakterystyczne cechy:

- obecność obrzęku w części centralnej o różnej wielkości, prawie zawsze otoczonego strefą zaczerwienienia,
 - obecność świądu lub uczucia palenia,
 - charakter przejściowy, z powrotem skóry do prawidłowego wyglądu, zwykle w ciągu 30 minut do 24 godzin.
- (B) Obrzęk naczynioruchowy u pacjentów z pokrzywką charakteryzuje się:
- nagłym, wyraźnym rumieniowym lub w barwie skóry obrzękiem głębszych warstw skóry oraz tkanek podskórnych lub błon śluzowych,
 - w niektórych przypadkach obecnością bólu, a raczej nie swędzenia,
 - wolniejszym ustępowaniem niż w przypadku bąbli (do 72 godzin).

3.2. KLASYFIKACJA POKRZYWKI NA PODSTAWIE CZASU JEJ TRWANIA ORAZ CZYNNIKÓW WYWOŁUJĄCYCH

Spektrum objawów klinicznych poszczególnych podtypów pokrzywki jest bardzo zróżnicowane. Ponadto u jednego chorego można stwierdzić 2 lub więcej różnych postaci pokrzywki.

Ostrą spontaniczną pokrzywkę określa się jako spontaniczne występowanie bąbli, obrzęku naczynioruchowego lub obu tych objawów przez okres krótszy niż 6 tygodni.

Jak należy klasyfikować pokrzywkę?		
Zalecamy, aby na podstawie czasu trwania klasyfikować pokrzywkę jako ostrą (≤ 6 tygodni) lub przewlekłą (> 6 tygodni). Zalecamy, aby pokrzywkę klasyfikować jako spontaniczną (bez określonych czynników wywołujących) lub indukowalną (z obecnością określonych czynników wywołujących) (w oparciu o konsensus)	↑↑	Konsensus $> 90\%$

W tabeli 4 przedstawiono klasyfikację podtypów przewlekłej pokrzywki (*chronic urticaria* – CU) opracowaną dla celów klinicznych. Klasyfikację tę zgodnie z konsensem

($> 90\%$) pozostawiono w takiej samej wersji jak w poprzedniej wersji wytycznych, natomiast pokrzywkowe zapalenie naczyń, plamisto-grudkowa mastocytoza skórna (*cutaneous mastocytosis* – CM) [dawniej określana jako pokrzywka barwnikowa (*urticaria pigmentosa* – UP)], zespoły autozapalne [np. okresowe zespoły zależne od kriopiryny (*cryopyrin-associated periodic syndrome* – CAPS) lub zespół Schnitzler], obrzęk naczynioruchowy wywołany mediatorami innymi niż komórki tucznych (np. obrzęk naczynioruchowy wywołany bradykininą) oraz inne choroby, takie jak zespoły, które mogą objawiać się występowaniem bąbli i/lub obrzęku naczynioruchowego, nie są uznawane za podtypy pokrzywki z uwagi na wyraźnie odmienne mechanizmy patofizjologiczne (tab. 5).

TABELA 4. Zalecana klasyfikacja przewlekłej pokrzywki

Podtypy przewlekłej pokrzywki	
Przewlekła pokrzywka spontaniczna (CSU)	Pokrzywka indukowalna
Spontaniczne pojawianie się bąbli, obrzęku naczynioruchowego lub obydwu objawów przez > 6 tygodni pod wpływem znanych ^a lub nieznanymi przyczyn	Dermografizm objawowy ^b Pokrzywka z zimna ^c Opóźniona pokrzywka z ucisku ^d Pokrzywka słoneczna Pokrzywka z ciepła ^e Obrzęk naczynioruchowy wibracyjny Pokrzywka cholinergiczna Pokrzywka kontaktowa Pokrzywka akwageniczna

^aNa przykład autoreaktywność, tzn. obecność autooprzeciwciał aktywujących komórki tuczne.

^bZwana także *urticaria factitia* lub pokrzywką dermatograficzną.

^cZwana także pokrzywką wskutek kontaktu z zimnem.

^dZwana także pokrzywką z ucisku.

^eZwana także pokrzywką wskutek kontaktu z ciepłem.

TABELA 5. Choroby związane zwyczajowo z pokrzywką oraz zespoły przebiegające z obecnością bąbli i/lub obrzęku

<ul style="list-style-type: none"> • Plamisto-grudkowa mastocytoza skórna (pokrzywka barwnikowa) • Pokrzywkowe zapalenie naczyń • Obrzęk naczynioruchowy wywołany bradykininą (np. HAE) • Anafilaksja indukowana wysiłkiem • Okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS; wysypka pokrzywkowa, nawracające epizody gorączki, bóle lub zapalenie stawów, zapalenie oka, zmęczenie i bóle głowy), obejmujące rodzinny autozapalny zespół reakcji na zimno (<i>familial cold auto-inflammatory syndrome</i> – FCAS), zespół Muckle'a-Wellsa (<i>Muckle-Wells syndrome</i> – MWS) lub wielonarządowa choroba zapalna o początku w okresie noworodkowym (<i>neonatal-onset multisystem inflammatory diseases</i> – NOMID) • Zespół Schnitzler (nawracająca wysypka pokrzywkowa i gammapatia monoklonalna, nawracające epizody gorączki, bóle kości i mięśni, bóle lub zapalenie stawów oraz powiększenie węzłów chłonnych) • Zespół Gleicha (epizodyczny obrzęk naczynioruchowy z eozynofilią) • Zespół Wella (ziarniniakowe zapalenie skóry z eozynofilią lub eozynofilowym zapaleniem tkanki podskórnej) • Pemfigoid (stan przedpęcherzycowy)
--

Wymienione choroby i zespoły są związane z pokrzywką (1) z uwagi na możliwość występowania bąbli, obrzęku naczynioruchowego lub obu tych objawów i/lub (2) zwyczajowo.

Czy należy utrzymać w obecnej wersji wytycznych dotychczasową klasyfikację przewlekłej pokrzywki?		
Zalecamy utrzymanie w obecnej wersji wytycznych dotychczasowej klasyfikacji przewlekłej pokrzywki (w oparciu o konsensus)	↑↑	Konsensus $> 90\%$

3.3. ASPEKTY PATOFIZJOLOGICZNE

Pokrzywka jest chorobą związaną z aktywnością komórek tucznych. Działanie histaminy oraz innych mediatorów, takich jak czynnik aktywujący płytki krwi (*platelet-activating factor* – PAF) i cytokiny uwalniane z aktywowanych komórek tucznych skóry, prowadzi do aktywacji nerwów czuciowych, rozszerzenia naczyń krwionośnych i wynaczynienia osocza, a także do rekrutacji komórek do zmian pokrzywkowych. Sygnały aktywujące komórki tuczne w przebiegu pokrzywki są związane z chorobą podstawową i mogą być w związku z tym bardzo heterogenne i zróżnicowane. Histologicznie bąble charakteryzują się obrzękiem górnych i środkowych warstw skóry, z poszerzeniem i zwiększeniem przepuszczalności żył pozawłośniczkowych i naczyń limfatycznych górnych warstw skóry, prowadzącym do przesięku surowicy do otaczających tkanek. W przebiegu obrzęku naczynioruchowego zachodzą podobne zmiany, głównie jednak w dolnych warstwach skóry i w tkance podskórnej. W skórze zajętej bąblami zawsze dochodzi do zwiększenia aktywności cząstek adhezyjnych w obrębie komórek śródbłonna, neuropeptydów i czynników wzrostu, mieszanych nacieków zapalnych okołonaczyniowych o zmiennym nasileniu, obejmujących neutrofile z obecnością lub bez eozynofiliów, bazofiliów, makrofagów i limfocytów T, ale bez martwicy ściany komórkowej, będącej charakterystycznym objawem pokrzywkowego zapalenia naczyń [13–17]. Skóra niezajęta bąblami w przebiegu przewlekłej pokrzywki spontanicznej (CSU) wykazuje zwiększenie aktywności cząstek adhezyjnych [18], nacieki eozynofilowe oraz zmianę ekspresji cytokin [19]. Niektórzy autorzy opisywali łagodne lub umiarkowane zwiększenie liczby komórek tucznych. Obserwowane zmiany podkreślają złożony charakter patogenezy pokrzywki, obejmujący wiele innych czynników poza uwalnianiem histaminy z komórek tucznych w skórze [20–22]. Niektóre z tych zmian stwierdza się też w wielu innych stanach zapalnych, dlatego nie są one charakterystyczne i nie wykazują wartości diagnostycznej. Konieczne jest poszukiwanie bardziej swoistych biomarkerów histologicznych dla różnych podtypów pokrzywki, umożliwiających odróżnienie pokrzywki od innych zaburzeń [23].

3.4. OBCIĄŻENIE ZWIĄZANE Z CHOROBA

Pokrzywka przewlekła wiąże się z istotnym obciążeniem dla pacjentów, ich rodzin oraz przyjaciół, ale także dla systemu opieki zdrowotnej i społeczeństwa. Zastosowanie narzędzi z grupy wyników relacjonowanych przez chorych (*patient-reported outcome* – PRO), takich jak skala aktywności pokrzywki (*urticaria activity score* – UAS), skala aktywności obrzęku naczynioruchowego (*angioede-*

ma activity score – AAS), kwestionariusz jakości życia chorych na pokrzywkę przewlekłą (*CU quality of life* – CU-Q2oL), kwestionariusz jakości życia chorych z obrzękiem naczynioruchowym (*angioedema quality of life* – AE-QoL) oraz test kontroli pokrzywki (*urticaria control test* – UCT), w badaniach i praktyce klinicznej pomogło lepiej zdefiniować następstwa i wpływ CU na pacjentów [24]. Dostępne dane wskazują, że pokrzywka istotnie wpływa zarówno na obiektywne funkcjonowanie, jak i subiektywne samopoczucie chorych [25–27]. We wcześniejszym badaniu O'Donnell i wsp. wykazali, że oceny stanu zdrowia u chorych z CSU są porównywalne z wynikami odnotowanymi u chorych z chorobą wieńcową [28]. Ponadto zarówno stan zdrowia, jak i subiektywne zadowolenie u chorych na CSU są gorsze niż u zdrowych osób oraz chorych z alergią układu oddechowego [29]. CU wiąże się też z istotnymi kosztami ponoszonymi zarówno przez chorych, jak i społeczeństwo [30–32].

4. ROZPOZNANIE POKRZYWKI

4.1. BADANIA DIAGNOSTYCZNE W OSTREJ POKRZYWCE

Ostra pokrzywka ma zwykle charakter samoograniczający, dlatego najczęściej nie wymaga wykonywania badań diagnostycznych. Jedynym wyjątkiem jest podejrzenie ostrej pokrzywki wywołanej alergią pokarmową typu I u uczulonych chorych lub obecność innych czynników wywołujących, takich jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). W tym przypadku wykonanie testów alergicznych oraz odpowiednia edukacja chorego może umożliwić uniknięcie ponownej ekspozycji na odpowiednie czynniki wywołujące.

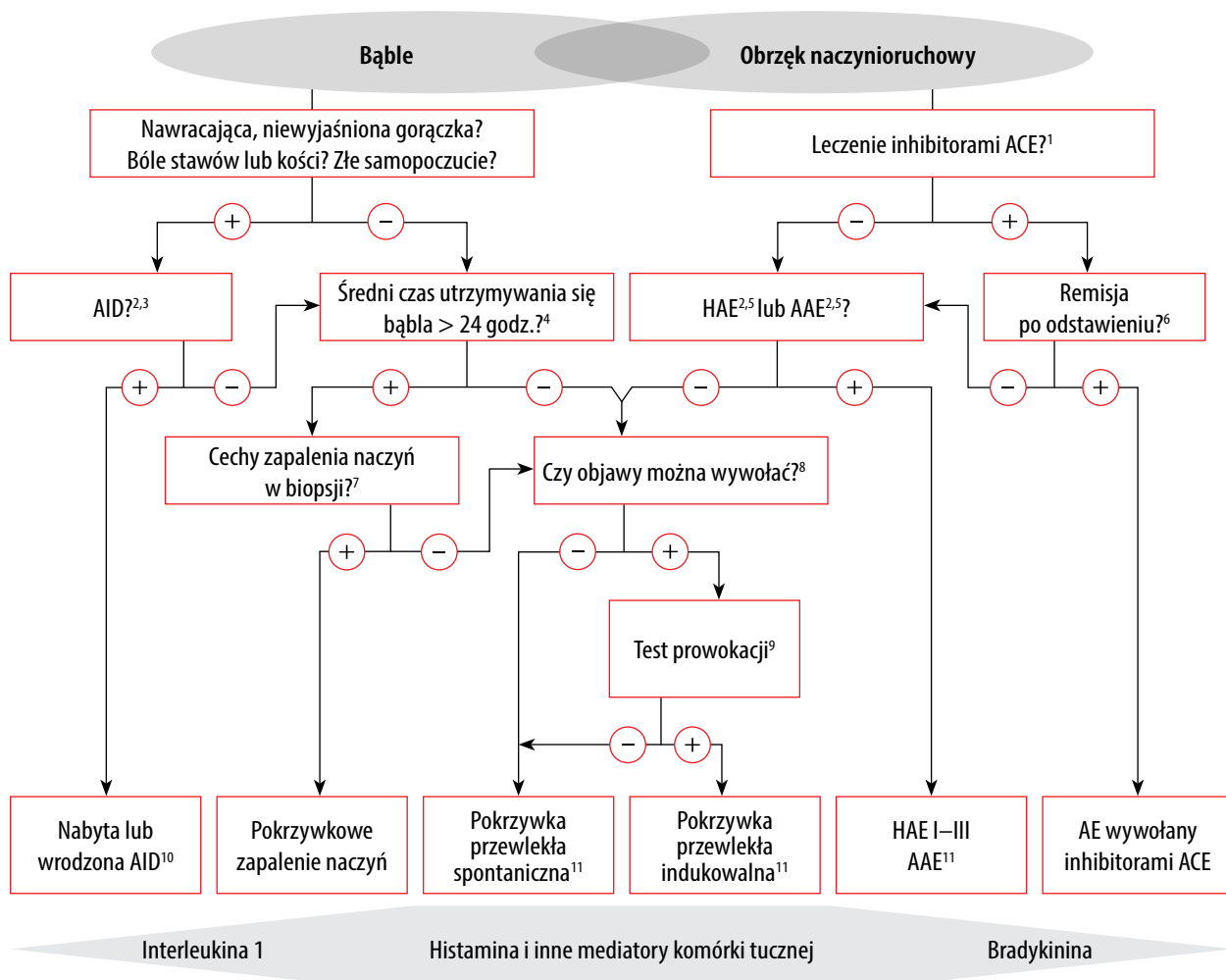
Czy u chorych z ostrą pokrzywką należy wykonywać rutynowe badania diagnostyczne?		
Zalecamy, aby nie wykonywać rutynowych badań diagnostycznych u chorych z ostrą pokrzywką (w oparciu o konsensus)	↓↓	Konsensus > 90%

4.2. BADANIA DIAGNOSTYCZNE W CU

Trzy najważniejsze cele wykonywania badań diagnostycznych u chorych na CSU obejmują: (i) przeprowadzenie diagnostyki różnicowej, (ii) ocenę aktywności i następstw choroby oraz jej kontroli, a także (iii) identyfikację czynników prowadzących do zaostrzenia lub, w uzasadnionych przypadkach, przyczyn leżących u podstawy obserwowanych zmian. Ad. (1) Bąble i obrzęk naczynioruchowy mogą też występować w przebiegu innych chorób. U chorych z obecnością samych bąbli, bez obrzęku naczynioruchowego należy wykluczyć pokrzywkowe zapalenie

naczyń i choroby autozapalne, takie jak zespół Schnitzler lub okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS). Z drugiej jednak strony u chorych z nawracającym obrzękiem naczyńnioruchowym (ale bez obecności bąbli) w diagnostyce różnicowej należy uwzględnić obrzęk na-

czynioruchowy mediowany bradykininą wywołany inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) lub inne rodzaje obrzęku naczyńnioruchowego niezwiązanego z aktywnością komórek tucznych, takie jak HAE typu 1–3 (ryc. 1). Ad. (2) Początkowa ocena aktywności choroby



Wywiad

Testy diagnostyczne

Leczenie

RYCINA 1. Zalecany algorytm postępowania diagnostycznego u chorych z przewlekłą pokrzywką. Algorytm diagnostyczny dla chorych z obecnością bąbli, obrzęku naczyńnioruchowego lub z obydwojema objawami. AAE – nabyty obrzęk naczyńnioruchowy wywołany niedoborem inhibitora C1, inhibitor ACE – inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę, AE – obrzęk naczyńnioruchowy, AID – choroba autozapalna, HAE – wrodzony obrzęk naczyńnioruchowy, RAS – układ renina-angiotensyna

¹Poza inhibitorami ACE również inne inhibitory reniny i sartany mogą wywołać obrzęk naczyńnioruchowy, choć dużo rzadziej. ²Należy zebrać szczegółowy wywiad rodzinny od chorego oraz uzyskać informacje dotyczące wieku, w którym wystąpiły pierwsze objawy choroby. ³W przypadku wyraźnych wskazań należy przeprowadzić badania w kierunku zwiększonego poziomu markerów zapalnych (białko C-reaktywne, odczyn Biernackiego), u dorosłych badanie w kierunku paraproteinemii, ocena w kierunku obecności nacieków bogatych w neutrofile w biopsjach skóry; wykonanie analizy mutacji genów w kierunku wrodzonych okresowych zespołów gorączkowych [np. okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS)]. ⁴Należy zadać pytanie choremu: „Jak długo utrzymywał się każdy bąbel?”. ⁵Badanie w kierunku składowej układu dopełniacza C4, stężenie i aktywność C1-INH; w przypadku podejrzenia AAE badanie w kierunku obecności przeciwciał skierowanych przeciwko C1q i C1-INH; jeśli wyniki wcześniejszych badań nie są jednoznaczne, ale wywiad sugeruje obecność wrodzonego obrzęku naczyńnioruchowego, należy wykonać analizę mutacji genów. ⁶W przypadku braku remisji po 6 miesiącach od zakończenia podawania inhibitora ACE należy wykonać badanie w kierunku inhibitora C1. ⁷Czy biopsja skóry zajętej zmianami wykazała uszkodzenie małych naczyń w warstwie brodawkowej i siateczkowej skóry i/lub okołonacyniowe i śródmiąższowe złogi fibrynoide sugerujące pokrzywkowe zapalenie skóry? ⁸Należy zadać pytanie choremu: „Czy może Pan (Pani) spowodować pojawienie się bąbli? Czy może Pan (Pani) spowodować, aby bąble ustąpiły?”. ⁹U chorych z wywiadem sugerującym indukowalną pokrzywkę należy wykonać standaryzowane testy prowokacyjne zgodnie z międzynarodowymi uzgodnionymi zaleceniami [69]. ¹⁰Nabyte zespoły autozapalne obejmują zespół Schnitzler oraz młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o uogólnionym początku (SJA) i chorobę Still'a u dorosłych (AOSD); wrodzone zespoły autozapalne obejmują okresowe CAPS, takie jak rodzinny zespół autozapalny związany z osiębieniem (FCAS), zespół Muckle-Wellsa (MWS) i wielonarządową chorobę zapalną o początku w okresie noworodkowym (NOMID), rzadziej zespół hiper-IgD (*hyper-IgD syndrome* – HIDS) i zespół nawracających gorączek związany z receptorem dla TNF- α (czynnika martwicy nowotworów) (*tumour necrosis factor receptor alpha-associated periodic syndrome* – TRAPS). ¹¹W niektórych rzadkich przypadkach nawracający obrzęk naczyńnioruchowy nie jest efektem aktywności komórek tucznych ani bradykininy, a patomechanizm choroby nie jest znany. Niektórzy autorzy te rzadkie przypadki określają mianem „idiopatyczny obrzęk naczyńnioruchowy”.

(UAS, AAS), jakości życia (CU-Q2oL, AE-QoL) i kontroli choroby (UCT) jest niezbędna do podejmowania decyzji terapeutycznych, daje lepszy wgląd w obciążenie chorego związane z chorobą oraz ułatwia, poprawia i standaryzuje mające coraz większe znaczenie dokumentowanie przebiegu choroby (patrz także odpowiedni rozdział „Ocena aktywności i wpływu oraz kontrola choroby”). Ad. (3) U chorych z pokrzywką ważne jest dokładne zebranie wywiadu z uwagi na znaczne zróżnicowanie czynników prowadzących do zaostrzenia choroby. Dalsze badania diagnostyczne mające na celu określenie czynników wywołujących u chorych z długotrwałe utrzymującą się i niekontrolowaną chorobą należy dokładnie zaplanować.

W ostatnich dekadach dokonał się znaczny postęp w zakresie identyfikacji przyczyn różnych typów i podtypów pokrzywki, np. CSU [33–35]. Jako przyczyny CU opisano między innymi reakcje autoimmunologiczne wywołane czynnościami autoprzeciwciałami skierowanymi przeciwko receptorowi IgE o wysokim powinowactwie lub autoprzeciwciałami IgE skierowanymi przeciwko autoantynom, pseudoalergię (niealergiczne reakcje nadwrażliwości) na pokarmy lub leki oraz ostre lub przewlekłe zakażenia (np. *Helicobacter pylori* lub *Anisakis simplex*) (tab. 6). W różnych opracowaniach podano jednak znacznie różniące się dane dotyczące częstości występowania poszczególnych przyczyn wywołujących pokrzywkę. Odzwierciedla to także różnice pomiędzy różnymi regionami świata, związane np. z dietą czy epidemiologią zakażeń. W związku z tym należy pamiętać, że nie u wszystkich chorych należy rozważyć wszystkie możliwe czynniki przyczynowe, a pierwszym etapem diagnostyki jest zebranie wywiadu obejmującego następujące informacje:

- 1) czas początku choroby,
- 2) kształt, wielkość, częstość występowania lub czas utrzymywania się i umiejscowienie bąbli,
- 3) towarzyszący obrzęk naczynioruchowy,
- 4) objawy towarzyszące, takie jak bóle kości lub stawów, gorączka, kurczowe bóle jamy brzusznej,
- 5) wywiad dotyczący występowania bąbli i obrzęku naczynioruchowego w rodzinie i u chorego,
- 6) wywoływanie objawów przez czynniki fizyczne lub wysiłek,
- 7) występowanie objawów w zależności od pory dnia, weekendów, cyklu menstruacyjnego, wakacji oraz podróży zagranicznych,
- 8) występowanie objawów w zależności od przyjmowanych pokarmów lub leków (np. NLPZ, inhibitorów ACE),
- 9) występowanie objawów w zależności od zakażeń, stresu,
- 10) wcześniejsze lub obecne alergie, zakażenia, choroby wewnętrzne lub autoimmunologiczne, objawy ze strony żołądka lub jelit albo inne choroby,

- 11) wywiad społeczny i zawodowy, zajęcia w czasie wolnym,
- 12) wcześniejsze leczenie i odpowiedź na wcześniejsze leczenie, w tym dawki leków i czas trwania terapii,
- 13) wcześniejsze badania diagnostyczne i ich wyniki.

Drugim etapem diagnostyki jest badanie przedmiotu chorego. W każdym przypadku stwierdzenia wskazań na podstawie wywiadu lub badania przedmiotowego należy wykonać odpowiednie dodatkowe badania diagnostyczne. Jak przedstawiono na rycinie 1 i w tabeli 6, wybór badań diagnostycznych w znacznym stopniu zależy od charakterystyki podtypu pokrzywki.

Czy u pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną należy rozważyć diagnostykę różnicową?		
Zalecamy, aby u wszystkich pacjentów z objawami podmiotowymi lub przedmiotowymi sugerującymi przewlekłą pokrzywkę rozważyć diagnostykę różnicową zgodnie z zalecanym algorytmem (w oparciu o konsensus)	↑↑	Konsensus > 90%
Jakie rutynowe badania diagnostyczne należy wykonać u pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną?		
Zalecamy wykonanie ograniczonych badań. Podstawowe badania obejmują morfologię krwi obwodowej z rozmazem oraz CRP i/lub OB (w oparciu o konsensus). W przypadku CSU zalecamy wykonanie dalszych badań diagnostycznych w oparciu o wywiad i badania przedmiotowe, zwłaszcza u chorych z długo utrzymującą się i/lub niekontrolowaną chorobą (w oparciu o konsensus)	↑↑	Konsensus > 90%
Czy u pacjentów z przewlekłą pokrzywką indukowalną należy wykonać rutynowe badania diagnostyczne?		
Zalecamy wykonanie testów prowokacyjnych w ramach diagnostyki przewlekłej pokrzywki indukowalnej. Zalecamy wykonanie testów prowokacyjnych z pomiarami wartości progowych oraz UCT odpowiednio do oceny aktywności i kontroli choroby u chorych z przewlekłą indukowalną pokrzywką (w oparciu o konsensus)	↑↑	Konsensus > 90%

Intensywne i kosztowne ogólne programy badań przesiewowych, które mają na celu wykrycie przyczyn pokrzywki, są zdecydowanie niezalecane. Czynniki wymienione w tabeli 6 należy analizować w ramach poszerzonych programów diagnostycznych jedynie w oparciu o wywiad. Alergia typu I jest wyjątkowo rzadko przyczyną CSU. W przeciwieństwie do tego pseudoalergiczne (niealergiczne reakcje nadwrażliwości) reakcje na NLPZ

lub pokarmy są częściej związane z CSU. Rozpoznanie należy opierać na informacjach z wywiadu dotyczących przyjmowania NLPZ lub na protokole odpowiedniej do pseudoalergii diety eliminacyjnej. We wcześniejszych badaniach wykazano, że przyczyny pokrzywki obejmują zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze oraz infesta-

cje pasożytnicze, wywołane np. *H. pylori*, paciorkowcami, gronkowcami, *Yersinia*, *Giardia lamblia*, *Mycoplasma pneumoniae*, wirusami zapalenia wątroby, *norovirus*, *parvovirus B19*, *Anisakis simplex*, *Entamoeba* spp., *Blas-tocystis* spp. [36–38]. Częstość występowania i związek zakażeń z pokrzywką różni się istotnie pomiędzy różny-

TABELA 6. Zalecane badania diagnostyczne w najczęstszych podtypach pokrzywki

Typy	Podtypy	Rutynowe badania diagnostyczne (zalecane)	Rozszerzony program badań diagnostycznych ^a (na podstawie wywiadu) w celu identyfikacji przyczyn lub czynników wywołujących oraz wykluczenia innych chorób w ramach rozpoznania różnicowego w zależności od wskazań
Pokrzywka spontaniczna	Ostra spontaniczna pokrzywka	Brak	Brak ^b
	CSU	Morfologia z rozmazem, OB i/lub CRP	Unikanie podejrzanych czynników wywołujących (np. leków); wykonanie badań diagnostycznych w kierunku (kolejność nie oznacza preferencji): (i) chorób zakaźnych (np. <i>Helicobacter pylori</i>); (ii) czynnościowych autooprzeciwciał (np. test skórny z surowicą autologiczną); (iii) chorób tarczycy (stężenia hormonów tarczycy oraz obecność autooprzeciwciał); (iv) alergii (testy skórne i/lub testy unikania alergenu, np. dieta eliminacyjna); (v) współistniejącej CIndU, patrz niżej [69]; (vi) ciężkiej choroby systemowej (np. tryptaza); (vii) innych przyczyn (np. biopsja skóry objętej zmianami)
Pokrzywka indukowalna	Pokrzywka z zimna	Prowokacja zimnem i określenie wartości progowej ^{c,d}	Morfologia krwi z rozmazem i OB lub CRP, wykluczenie innych chorób, zwłaszcza zakażeń [168]
	Opóźniona pokrzywka z ucisku	Test ucisku i określenie wartości progowej ^{c,d}	Brak
	Pokrzywka z ciepła	Prowokacja ciepłem i określenie wartości progowej ^{c,d}	Brak
	Pokrzywka słoneczna	Test z UV i światłem widzialnym o różnej długości fali i określenie wartości progowej ^c	Wykluczenie innych chorób skóry wywoływanych światłem
	Dermografizm objawowy	Wywołanie dermografizmu i określenie wartości progowej ^{c,d}	Morfologia krwi z rozmazem, OB lub CRP
	Obrzęk naczynioruchowy wibracyjny	Test z wibracją, np. Vortex lub mikser ^d	Brak
	Pokrzywka akwageniczna	Testy prowokacji ^d	Brak
	Pokrzywka cholinergiczna	Testy prowokacji i określenie wartości progowej ^d	Brak
	Pokrzywka kontaktowa	Testy prowokacji ^d	Brak

CRP – białko C-reaktywne, OB – odczyn Biernackiego.

^aW zależności od podejrzewanej przyczyny.

^bO ile nie ma silnych sugestii w wywiadzie, np. alergii.

^cWszystkie badania wykonuje się przy różnych poziomach potencjalnych czynników wywołujących w celu określenia wartości progowej.

^dDodatkowe informacje dotyczące testów prowokacji i określenia wartości progowej w art. [69]

mi grupami chorych oraz regionami geograficznymi. Na przykład, *Anisakis simplex*, nicienie występujące w rybach morskich były rozważane jako możliwa przyczyna nawracającej ostrej pokrzywki spontanicznej w tych obszarach świata, gdzie często spożywa się surowe ryby [39, 40]. Związek z pokrzywką zakażenia *H. pylori* oraz zakażeń zębów, ucha, nosa i gardła także różni się pomiędzy poszczególnymi grupami chorych [38, 41–44]. Sformułowanie ostatecznych zaleceń dotyczących roli zakażeń w rozwoju pokrzywki wymaga dalszych badań.

Nie sugeruje się wykonywania rutynowych badań w kierunku nowotworów złośliwych w ramach diagnostyki przyczyn pokrzywki. Na Tajwanie odnotowano nieco częstsze występowanie tej zależności [45], jednak brakuje wystarczających dowodów naukowych wskazujących na związek przyczynowy pomiędzy pokrzywką a chorobami nowotworowymi. Wykluczenie nowotworów złośliwych jest jednak konieczne u chorych, u których wywiad wskazuje na taką możliwość (np. nagłe zmniejszenie masy ciała).

Obecnie jedyne dostępne ogólne badania przesiewowe w kierunku autoprzeciwciał przeciwko IgE lub FcεR1 (receptor IgE o wysokim powinowactwie) obejmują testy skórne z autologiczną surowicą (*autologous serum skin test* – ASST) oraz testy aktywacji bazofilów (*basophil activation test* – BAT). ASST jest nieswoistym badaniem przesiewowym, oceniającym obecność w surowicy czynników uwalniających histaminę wszystkich typów, nie tylko autoprzeciwciał uwalniających histaminę. Z uwagi na możliwość przeniesienia zakażenia, jeśli przez pomyłkę chory otrzymałby surowicę innego chorego, badanie ASST należy wykonywać z największą ostrożnością. Temat ten został szczegółowo omówiony w oddzielnej publikacji EAACI/GA²LEN [46, 47].

TABELA 7. Skala aktywności pokrzywki (UAS7) do oceny aktywności choroby u pacjentów z CSU. Suma wartości: 0–6 dla każdego dnia sumuje się w ciągu tygodnia (maksymalnie 42)

Punkty	Bąble	Świąd
0	Brak	Brak
1	Łagodne (< 20 bąbli/24 godz.)	Łagodny (obecny, ale nie uciążliwy lub dokuczliwy)
2	Umiarkowane (20–50 bąbli/24 godz.)	Umiarkowany (dokuczliwy, ale niewpływający na normalne aktywności życiowe lub sen)
3	Intensywne (> 50 bąbli/24 godz. lub duże obszary zlewających się bąbli)	Intensywny (bardzo nasilony świąd, na tyle dokuczliwy, że wpływa na normalne aktywności życiowe lub sen)

Testy BAT oceniają uwalnianie histaminy lub nadmierną aktywność markerów bazofilów dawcy w odpowiedzi na stymulację surowicą pacjentów z CSU. Test ten może pomóc także w ocenie aktywności choroby u pacjentów z pokrzywką [48, 49], a także w diagnostyce pokrzywki autoimmunologicznej [50]. Ponadto BAT można zastosować jako marker odpowiedzi na cyklosporynę A lub omalizumab [51, 52].

Część badaczy wykazała obecność u niektórych pacjentów z CSU bazopenii we krwi oraz obniżone mediowane przez receptor dla IgE wydzielanie histaminy przez bazofile w odpowiedzi na działanie przeciwciał anti-IgE. Bazofile z krwi wykrywa się także w zmianach skórnych u pacjentów z CSU [19]. Z kolei remisja CSU wiąże się ze zwiększeniem liczby bazofilów we krwi oraz warunkowaną przez receptor IgE odpowiedzią na histaminę [53, 54]. Zwiększenie liczby bazofilów obserwuje się także w trakcie leczenia anti-IgE [55]. Zjawisko to wymaga jednak dalszych badań, obecnie brak podstaw do sformułowania zaleceń diagnostycznych z tym związanych. Należy jednak odnotować, że niska liczba bazofilów we krwi nie powinna być przyczyną dalszych badań diagnostycznych. Wiadomo też, że poziom D-dimerów jest istotnie zwiększony u chorych z aktywną CSU i zmniejsza się wraz z odpowiedzią kliniczną na leczenie omalizumabem. Znaczenie tej obserwacji nie jest jasne, obecnie jednak nie zaleca się oznaczenia stężenia D-dimerów [56, 57].

4.2.1. Ocena aktywności, wpływu i kontroli choroby

Aktywność choroby w przebiegu spontanicznej pokrzywki należy oceniać zarówno w praktyce klinicznej, jak i w ramach badań przy użyciu UAS7 (tab. 7), ujednoliconego i prostego systemu oceny, zaproponowanego w ostatniej wersji wytycznych i zwalidowanego [58, 59]. System UAS7 opiera się na ocenie najważniejszych objawów podmiotowych i przedmiotowych pokrzywki (bąble i świąd) udokumentowanych przez chorych, co sprawia, że jest on szczególnie wartościowy. Zastosowanie UAS7 ułatwia porównanie wyników badań pochodzących z różnych ośrodków. Aktywność pokrzywki ulega częstym zmianom, dlatego najlepszym sposobem ogólnego pomiaru jest zalecenie choremu dokumentowania własnych ocen z ostatnich 24 godzin, dokonywanych raz dziennie przez kilka dni. Wynik UAS7 będący sumą ocen z kolejnych 7 dni należy stosować w codziennej praktyce klinicznej do oceny aktywności choroby oraz odpowiedzi na leczenie u pacjentów z CSU. U chorych z obrzękiem naczynioruchowym opracowano i zwalidowano nowy system oceny aktywności choroby, skalę aktywności obrzęku naczynioruchowego (*angioedema activity sco-*

re – AAS) [60]. Poza aktywnością choroby istotne znaczenie ma też ocena wpływu choroby na jakość życia oraz kontroli choroby, zarówno w praktyce klinicznej, jak i w badaniach. W ostatnim czasie szczególnej wartości w ocenie stanu choroby nabral test kontroli pokrzywki (*urticaria control test* – UCT) [61, 62]. UCT opracowano i zwalidowano w celu określenia poziomu kontroli choroby we wszystkich postaciach CU (CSU i CIndU). UCT obejmuje jedynie 4 zagadnienia z jasno określonymi wartościami odcięcia dla chorych z „dobrze kontrolowaną” w porównaniu z „źle kontrolowaną” chorobą; jest w związku z tym odpowiedni do stosowania w opiece nad chorymi z pokrzywką w rutynowej praktyce klinicznej. Wartość graniczna dla dobrze kontrolowanej choroby wynosi 12 z 16 możliwych punktów. Pomaga to w podejmowaniu decyzji terapeutycznych.

Aktywność choroby, jej wpływ na stan chorego oraz kontrolę choroby należy ocenić na pierwszej i każdej kolejnej wizycie, mając na uwadze, że narzędzia, takie jak UAS, można stosować jedynie prospektywnie, natomiast inne, takie jak UCT, umożliwiają ocenę retrospektywną. U chorych z CU należy w tym celu stosować walidowane narzędzia, takie jak UAS7, AAS, CU-Q2oL, AE-QoL i UCT.

Czy u chorych z przewlekłą pokrzywką należy oceniać aktywność, wpływ i kontrolę choroby?		
Zalecamy, aby u chorych z przewlekłą pokrzywką oceniać aktywność, wpływ i kontrolę choroby na każdej wizycie (w oparciu o konsensus)	↑↑	Konsensus > 90%
Jakie narzędzia należy stosować do oceny i monitorowania aktywności choroby u pacjentów z przewlekłą spontaniczną pokrzywką?		
Sugerujemy stosowanie skali oceny aktywności pokrzywki (UAS7), skali oceny aktywności obrzęku naczynioruchowego (AAS) do oceny aktywności choroby u pacjentów z pokrzywką przewlekłą spontaniczną (w oparciu o konsensus)	↑	Konsensus > 90%
Jakie narzędzia należy stosować do oceny i monitorowania pogorszenia jakości życia u pacjentów z przewlekłą spontaniczną pokrzywką?		
Sugerujemy stosowanie kwestionariusza jakości życia u chorych z przewlekłą pokrzywką (CU-Q2oL) oraz kwestionariusza jakości życia u chorych z obrzękiem naczynioruchowym (AE-QoL) do oceny pogorszenia jakości życia u pacjentów z pokrzywką przewlekłą spontaniczną (w oparciu o konsensus)	↑	Konsensus > 90%

Jakie narzędzia należy stosować do oceny i monitorowania kontroli choroby u pacjentów z pokrzywką przewlekłą spontaniczną?

Sugerujemy stosowanie testu kontroli pokrzywki (UCT) do oceny kontroli choroby u pacjentów z pokrzywką przewlekłą spontaniczną (w oparciu o konsensus)	↑	Konsensus > 90%
--	---	-----------------

U pacjentów z CIndU w celu oceny aktywności choroby należy określić wartość progową dla czynnika (czynników) wywołującego (wywołujących), np. krytyczną temperaturę i wartość progową czasu stymulacji w teście prowokacji zimnem u chorych z pokrzywką z zimna. Wartości progowe umożliwiają zarówno pacjentom, jak i lekarzom ocenę aktywności choroby i odpowiedzi na leczenie [63–68].

4.3. BADANIA DIAGNOSTYCZNE U CHORYCH Z CIndU

Rutynowe badania diagnostyczne u pacjentów z CIndU należy wykonywać zgodnie z uzgodnionymi zaleceniami dotyczącymi definicji, badań diagnostycznych i leczenia chorych z CIndU [69]. Diagnostyka w przypadku CIndU ma na celu określenie podtypu CIndU oraz wartości progowych czynników wywołujących [69]. Ten ostatni parametr jest bardzo ważny, ponieważ umożliwia ocenę aktywności choroby i odpowiedzi na leczenie. W większości typów CIndU w międzyczasie stały się dostępne walidowane narzędzia do przeprowadzania testów prowokacyjnych [69]. Przykłady obejmują pokrzywkę z zimna i ciepła, dla których dostępne jest urządzenie do testów prowokacji oparte na elemencie Peltiera (Temp-Test®) [70], dermografizm objawowy, w przypadku którego opracowano dermografometr (FricTest®) [71, 72], oraz pokrzywkę opóźnioną z ucisku. W przypadku pokrzywki cholinergicznego dostępnym jest test stopniowanej prowokacji z wykorzystaniem metod ambulatoryjnych, np. ergometrii kontrolowanej tętnem [66, 73]. U chorych z pokrzywką kontaktową lub akwageniczną należy wykonywać odpowiednie prowokacyjne testy skórne [69].

4.4. ROZPOZNANIE U DZIECI

Pokrzywka może wystąpić we wszystkich grupach wiekowych, w tym u niemowląt i małych dzieci. Dotychczas dostępnych jest niewiele danych dotyczących CSU u dzieci, jednak ostatnie badania pokazują, że częstość występowania CIndU i CSU oraz przyczyny wywołujące CSU są bardzo podobne jak u dorosłych, z niewielkimi jedynie różnicami [74–77].

W związku z tym strategia postępowania diagnostycznego u dzieci powinna być podobna jak u dorosłych.

Cele badań diagnostycznych u dzieci z CSU są takie same jak u dorosłych: (i) należy wykluczyć inne rozpoznania w ramach diagnostyki różnicowej, ze szczególnym uwzględnieniem okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS). CAPS jest rzadką chorobą przebiegającą ze zmianami skórnymi przypominającymi pokrzywkę, występującą u dzieci i młodzieży [78]. (ii) Na ile to możliwe, a zależy to od wieku dziecka, aktywność, wpływ i kontrolę choroby u dzieci należy oceniać przy użyciu narzędzi podobnych jak u dorosłych, choć jak dotąd nie opracowano walidowanych, dedykowanych do stosowania u dzieci narzędzi swoistych dla tej choroby. (iii) Należy zidentyfikować czynniki wywołujące zaostrzenia oraz, tam gdzie są odpowiednie wskazania, należy poszukiwać też przyczyn choroby, które wydają się podobne jak u dorosłych. U dzieci z CIndU należy wykonać podobne testy prowokacji oraz badania określające wartości progowe czynników wywołujących.

5. LECZENIE POKRZYWKI

5.1. UWAGI OGÓLNE

1. Celem leczenia jest ustąpienie objawów choroby.
2. Leczenie chorych z CU może obejmować:
 - a) określenie i eliminację przyczyn choroby,
 - b) unikanie czynników wywołujących,
 - c) wywoływanie tolerancji i/lub
 - d) stosowanie leczenia farmakologicznego w celu zapobiegania uwalnianiu mediatorów z komórek tucznych i/lub następstw działania tych mediatorów.
3. Leczenie należy prowadzić zgodnie z podstawowymi zasadami terapii, tzn. jego intensywność powinna być tak duża jak to konieczne i tak mała jak to możliwe. Może to oznaczać zwiększanie lub zmniejszanie intensywności leczenia w ramach algorytmu stosownie do przebiegu choroby.

Czy celem leczenia chorych z pokrzywką powinna być całkowita kontrola objawów?		
Zalecamy, aby celem leczenia chorych z pokrzywką była całkowita kontrola objawów choroby, uwzględniając w możliwie jak największym stopniu bezpieczeństwo i jakość życia każdego pacjenta (w oparciu o konsensus)	↑↑	Konsensus > 90%

5.2. IDENTYFIKACJA I ELIMINACJA PRZYCZYN CHOROBY ORAZ UNIKANIE CZYNNIKÓW WYWOŁUJĄCYCH

Podstawowym warunkiem eliminacji przyczyn choroby jest dokładna diagnostyka. Określenie przyczyny CU

jest jednak w większości przypadków trudne, na przykład zakażenie może być czynnikiem wywołującym chorobę, zaostrzającym jej przebieg lub niezwiązanym z pokrzywką. Jedynym wyraźnym dowodem przyczynowego charakteru podejrzanego lub wywołującego czynnika jest uzyskanie remisji objawów po eliminacji oraz nawrót objawów po ponownej ekspozycji w trakcie podwójnie zaślepionego testu prowokacji. Ponieważ w każdym czasie może dojść do spontanicznej remisji pokrzywki, eliminacja czynnika podejrzanego lub wywołującego może być jedynie przypadkowo zbieżna.

5.2.1. Leki

W przypadku pojawienia się w trakcie diagnostyki podejrzenia przyczynowej roli leku należy całkowicie zaprzestać jego podawania lub zamienić go na lek z innej grupy, jeśli jest on niezbędny. Leki wywołujące niealergiczne reakcje nadwrażliwości (przykładem są NLPZ) mogą nie być jedynie czynnikiem wywołującym, ale także nasilającym istniejącą wcześniej CSU [79], w związku z tym eliminacja czynnika w tym ostatnim przypadku może jedynie złagodzić objawy u części chorych.

Czy chorym z pokrzywką przewlekłą spontaniczną należy zalecić zaprzestanie podawania leku, który podejrzewa się o zaostrzenie objawów choroby?		
Zalecamy, aby doradzić chorym z pokrzywką przewlekłą spontaniczną zaprzestanie podawania leku, który podejrzewa się o zaostrzenie objawów choroby, np. NLPZ (w oparciu o konsensus)	↑↑	Konsensus > 90%

5.2.2. Czynniki fizyczne

Unikanie czynników fizycznych w leczeniu pacjentów z CIndU jest konieczne, ale w większości przypadków jest to bardzo trudne do uzyskania. Szczegółowe informacje na temat właściwości fizycznych poszczególnych czynników stymulujących powinny dostarczyć pacjentowi wystarczającej wiedzy, aby mógł on rozpoznać i kontrolować ekspozycję w trakcie normalnych aktywności życiowych. W związku z tym ważne jest na przykład wskazanie w przypadku pokrzywki opóźnionej z ucisku oraz objawowego dermatografizmu, że ciśnienie definiuje się jako siłę wywieraną na określony obszar i podjęcie prostych działań, takich jak poszerzenie uchwytów ciężkich toreb w przypadku pokrzywki z ucisku lub zmniejszenie tarcia w przypadku objawowego dermatografizmu, może pomóc w zapobieganiu występowaniu objawów. Podobne zasady dotyczą pokrzywki z zimna, w której należy pamiętać o wpływie zimnego wiatru. Z kolei u pacjentów z pokrzywką słoneczną istotne dla wyboru odpowiednich

filtrów przeciwsłonecznych lub w podjęciu decyzji o zastosowaniu żarówek z filtrem UVA może być określenie dokładnego zakresu długości fali wywołującej objawy. U wielu pacjentów wartość progowa odpowiedniego fizycznego czynnika wywołującego może być jednak mała i całkowite unikanie występowania objawów może być w praktyce niemożliwe. Na przykład ciężka postać objawowego dermatografizmu jest czasami mylona z CSU z uwagi na występowanie pozornie spontanicznej pokrzywki w miejscach, gdzie nawet obszerne ubrania pocierają skórę lub niezamierzone drapanie się przez chorego łatwo prowadzi do powstawania bąbli w tym obszarze.

5.2.3. Eradykacja czynników zakaźnych i leczenie procesów zapalnych

W przeciwieństwie do CIndU, w przypadku CSU często podaje się, że jest ona związana z różnymi chorobami zapalnymi i zakaźnymi. W niektórych przypadkach ma to istotne znaczenie, natomiast wyniki części badań są sprzeczne, a zastosowana w nich metodologia wykazuje słabości. Zakażenia, które należy odpowiednio leczyć, obejmują zakażenia przewodu pokarmowego, takie jak zakażenie *H. pylori* lub bakteryjne zakażenia nosogardzieli [80] (nawet jeśli związek z pokrzywką nie jest jasny u poszczególnych chorych, a metaanaliza wykazuje słabe dowody na skuteczność eradykacji [80], należy jednak wyeliminować zakażenie *H. pylori* z uwagi na sugestie dotyczące jego związku z rakiem żołądka [81]). Pasożyty jelitowe, rzadka przyczyna CSU w krajach rozwiniętych, należy wyeliminować, jeśli istnieją odpowiednie wskazania [80, 82]. W przeszłości kandydozę jelitową uznawano za bardzo ważny czynnik wywołujący CSU [80], jednak wyniki ostatnich badań nie potwierdzają jego roli przyczynowej [83]. Poza chorobami zakaźnymi wykazano też, że potencjalnymi czynnikami wywołującymi CSU są przewlekłe procesy zapalne w przebiegu wielu innych chorób. Odnosi się to zwłaszcza do zapalenia błony śluzowej żołądka, choroby refluksowej przełyku albo zapalenia przewodu lub pęcherzyka żółciowego [84, 85]. Podobnie jak w przypadku zakażeń, nie jest jednak łatwo określić, czy któryś z tych procesów jest przyczyną CSU, ale należy podjąć odpowiednie leczenie, ponieważ wiele z nich może wiązać się z występowaniem nowotworów złośliwych.

5.2.4. Zmniejszenie stresu fizycznego i emocjonalnego

Mechanizm zaostżeń wywołanych stresem nie jest do końca poznany, jednak niektóre dowody wskazują, że aktywność i nasilenie choroby korelują z poziomem stresu [86]. Odnosi się to zarówno do stresu emocjonalnego, jak i fizycznego, które w niektórych jednostkach choro-

bowych mogą prowadzić do rozwoju objawów, takich jak pokrzywka cholinergiczna [87].

5.2.5. Zmniejszenie miana czynnościowych autoopreciwciał

Wykazano, że bezpośrednie zmniejszenie miana czynnościowych autoopreciwciał po zastosowaniu plazmaferezy może przynieść przejściowe korzyści u niektórych chorych, z najbardziej nasiloną chorobą [88]. Z uwagi na ograniczone doświadczenie i wysokie koszty sugeruje się, że leczenie to należy stosować u pacjentów z CSU z obecnością autoopreciwciał, nieodpowiadających na inne metody leczenia.

5.2.6. Leczenie dietetyczne

Alergia pokarmowa IgE-zależna jest niezwykle rzadką przyczyną CSU [84, 89]. W takim przypadku należy możliwie w największym stopniu wyeliminować swoiste alergeny pokarmowe, co może doprowadzić do remisji w ciągu mniej niż 24 godzin. U niektórych chorych z CSU obserwowano pseudoalergiczne reakcje (reakcje nadwrażliwości przebiegające bez udziału IgE) na naturalnie występujące składniki pokarmowe, a w niektórych przypadkach na dodatki do żywności [84, 89–93]. W różnych krajach badano stosowanie diety pozbawionej pseudoalergenów, zawierającej jedynie niewielkie stężenia naturalnych i sztucznych pseudoalergenów pokarmowych [94]. Skuteczna u tych chorych może być także dieta z niską zawartością histaminy [95]. Zastosowanie tego rodzaju diet jest kontrowersyjne i jak dotąd niepotwierdzone w dobrze zaprojektowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych. Jednak po ich zastosowaniu należy kontynuować dietę przez minimum 2–3 tygodnie, zanim pojawią się pierwsze korzyści. Należy też podkreślić, że takie leczenie wymaga współpracy ze strony pacjenta, a odsetek skuteczności różni się istotnie z uwagi na różnice regionalne dotyczące pokarmów i zwyczajów żywieniowych. Konieczne są dalsze badania nad wpływem naturalnych i sztucznych składników pokarmowych na wywoływanie pokrzywki.

5.3. WYWOŁYWANIE STANU TOLERANCJI

W niektórych typach pokrzywki przydatne może być wywołanie stanu tolerancji, np. w przypadku pokrzywki z zimna, pokrzywki cholinergicznej i pokrzywki słonecznej, w której nawet przyspieszone leczenie z użyciem UVA jest skuteczne w ciągu 3 dni [96]. Wywołana tolerancja utrzymuje się jednak tylko kilka dni, w związku z tym wymagana jest stała codzienna ekspozycja na progowe wartości czynnika stymulujące-

go. Chorzy często nie akceptują procedury wywołania i utrzymania tolerancji, np. w przypadku pokrzywki z zimna, gdzie wymaga to codziennych zimnych kąpiei lub prysznic.

5.4. OBJAWOWE LECZENIE FARMAKOLOGICZNE

Podstawową zasadą leczenia farmakologicznego jest określenie jako jej celu całkowitego ustąpienia objawów. Inną zasadą farmakoterapii jest zastosowanie leczenia o intensywności tak dużej jak to konieczne i tak małej jak to możliwe. W związku z tym zakres działania i wybór leku może różnić się w przebiegu choroby.

Głównym efektem terapii, których celem jest złagodzenie objawów choroby, jest zmniejszenie aktywności mediatorów komórek tucznych, takich jak histamina, PAF i inne, w narządach docelowych. Wiele objawów pokrzywki jest głównie następstwem działania histaminy na receptory H_1 zlokalizowane na komórkach śródbłonna (bąble) i na nerwach czuciowych (neurogeny rumień i świąd). W związku z tym szczególne znaczenie w leczeniu chorych z pokrzywką ma ciągłe podawanie leków przeciwhistaminowych blokujących receptory H_1 (dostępne są dane dotyczące bezpieczeństwa leczenia prowadzonego w sposób ciągły przez kilka lat). Zasadność ciągłego podawania leków przeciwhistaminowych blokujących receptory H_1 potwierdzają nie tylko wyniki badań klinicznych [97, 98], ale także mechanizm działania tych leków polegający m.in. na tym, że są one odwrotnymi agonistami o preferencyjnym powinowactwie do receptorów histaminowych H_1 w stanie nieaktywnym, stabilizując je w tej konformacji i zmieniając stan równowagi w kierunku stanu nieaktywnego.

Inne mediatory komórek tucznych (PAF, leukotrieny, cytokiny) mogą także być zaangażowane i można zaobserwować naciek komórkowy obejmujący bazofile, limfocyty i eozynofile [99]. Może to wiązać się z dużą skutecznością krótkotrwałego podania kortykosteroidów i stosunkową opornością na leki przeciwhistaminowe.

Przytoczone ogólne uwagi dotyczące farmakoterapii odnoszą się do wszystkich postaci ostrej i przewlekłej pokrzywki. Różnica pomiędzy pokrzywką spontaniczną a CIndU jest jednak taka, że w niektórych postaciach pokrzywki fizycznej, np. w pokrzywce z zimna, skuteczne może okazać się leczenie „na żądanie” zamiast ciągłego podawania leków. Dotyczy to zwłaszcza sytuacji, gdy chory wie o zaplanowanym działaniu czynnika wyzwalającego, np. oczekiwanej ekspozycji na zimno, gdy idzie latem popływać; w tych przypadkach przyjęcie leku przeciwhistaminowego 2 godziny przed aktywnością może być wystarczające.

Leki przeciwhistaminowe dostępne są w leczeniu chorych z pokrzywką od lat 50. XX wieku. Starsze leki

przeciwhistaminowe pierwszej generacji wykazywały silny efekt antycholinergiczny i działanie uspokajające (sedacyjne) na ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Opisano także wiele interakcji z alkoholem i lekami działającymi na OUN, takimi jak leki przeciwbólowe, nasenne, uspokajające oraz poprawiające nastrój. Wpływają one także na fazę snu z szybkim ruchem gałek ocznych (*rapid eye movement* – REM) oraz na proces nauki i wydajność. Upośledzenie to jest szczególnie wyraźne w trakcie jednoczesnego wykonywania kilku zadań (*multi-tasking*) oraz złożonych zadań sensomotorycznych, takich jak prowadzenie samochodu. W publikacji przedstawiającej stanowisko GA²LEN [100] wyraźnie zaleca się nieużywanie już leków przeciwhistaminowych pierwszej generacji w leczeniu alergii zarówno u dorosłych, jak i w szczególności u dzieci. Pogląd ten wyrażono także w wytycznych ARIA opracowanych przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) [101]. W oparciu o silne dowody wskazujące na potencjalnie poważne działania niepożądane starych, działających uspokajająco leków przeciwhistaminowych (opisano nawet śmiertelne przedawkowania) zalecamy niestosowanie tych leków jako pierwszego wyboru w rutynowym leczeniu CU poza nielicznymi miejscami na świecie, gdzie nowoczesne leki przeciwhistaminowe drugiej generacji nie są dostępne. Działania niepożądane leków przeciwhistaminowych pierwszej generacji blokujących receptory H_1 są dobrze poznane i szczególnie wyraźne w przypadku stosowania prometazyny, difenhydraminy, ketotifenu i chlorfenaminy. Leki te przechodzą przez barierę krew–mózg, wiążą się z receptorami H_1 zlokalizowanymi w OUN i wpływają na neurotransmisyjne następstwa działania histaminy. Badania metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (*positron-emission tomography* – PET) potwierdzają penetrację tych leków do ludzkiego mózgu, dostarczając nowego dowodu, że oddziaływanie na receptory H_1 w OUN może być bezpośrednio związane z wpływem na czynność OUN [102].

Opracowanie nowoczesnych leków przeciwhistaminowych drugiej generacji przyczyniło się do powstania leków wykazujących minimalne działanie uspokajające lub jego brak i wolnych od działania antycholinergicznego. Niemniej dwa wcześniejsze nowoczesne leki przeciwhistaminowe drugiej generacji – astemizol i terfenadyna, będące prolekami, wymagającymi do pełnej aktywności metabolizmu w wątrobie – wykazywały działanie kardi toksyczne w przypadku zablokowania metabolizmu wskutek jednoczesnego podawania inhibitorów izoenzymu 3A4 cytochromu P450 (CYP), takich jak ketokonazol lub erytromycyna. Oba leki nie są już dostępne w większości krajów i my zalecamy, aby ich nie stosować.

W ostatnich kilku dekadach uzyskano dalszy postęp w zakresie bezpieczeństwa terapii przez opracowanie znacznej liczby kolejnych nowoczesnych leków prze-

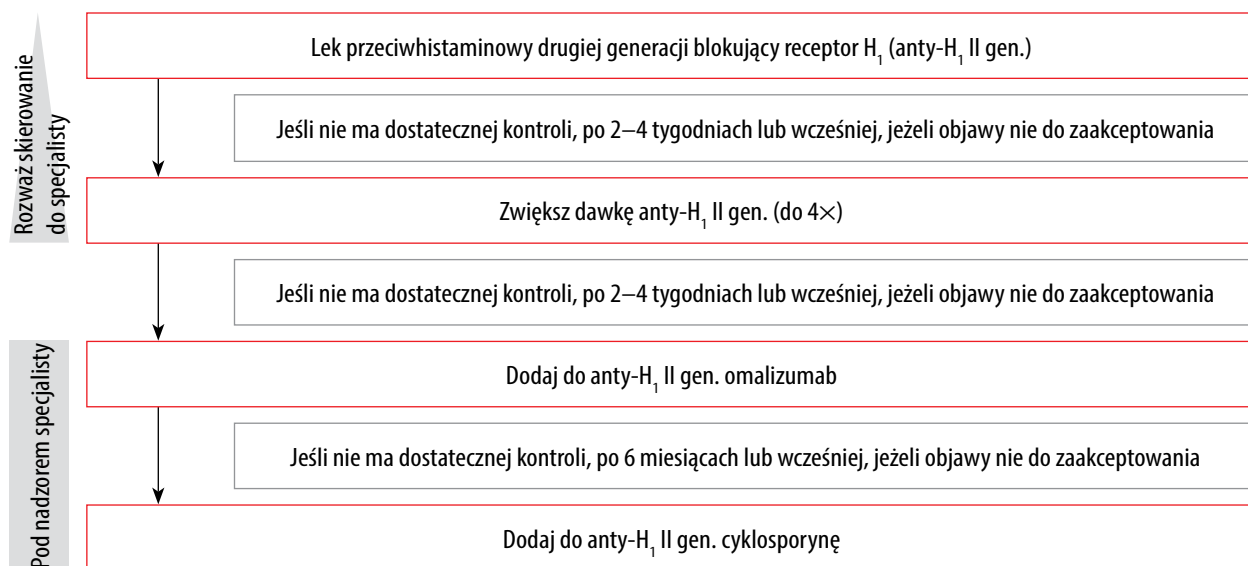
ciwhistaminowych drugiej generacji [102]. Nie wszystkie leki przeciwhistaminowe poddano badaniom u chorych z pokrzywką; dostępnych jest jednak wiele badań z użyciem leków przeciwhistaminowych bez działania sedatywnego, takich jak cetyryzyna, desloratadyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna, loratadyna, ebastyna, rupatadyna i bilastyna. Z uwagi na dobry profil bezpieczeństwa nowoczesnych leków przeciwhistaminowych drugiej generacji należy rozważyć ich stosowanie w pierwszej linii leczenia objawowego chorych z pokrzywką. Jak dotąd brakuje dobrze zaprojektowanych badań klinicznych, porównujących skuteczność i bezpieczeństwo nowoczesnych leków przeciwhistaminowych drugiej generacji u chorych z pokrzywką.

Czy leki przeciwhistaminowe drugiej generacji blokujące receptory H₁ powinny być preferowane w porównaniu z lekami pierwszej generacji w leczeniu chorych z przewlekłą pokrzywką?		
Sugerujemy stosowanie leków przeciwhistaminowych blokujących receptory H ₁ drugiej generacji zamiast leków pierwszej generacji w leczeniu chorych z przewlekłą pokrzywką (w oparciu o dowody i konsensus)	↑	Konsensus > 90%
Czy nowoczesne leki przeciwhistaminowe drugiej generacji blokujące receptory H₁ powinny być stosowane w pierwszej linii leczenia chorych z pokrzywką?		
Zalecamy stosowanie nowoczesnych leków przeciwhistaminowych drugiej generacji blokujących receptory H ₁ w pierwszej linii leczenia chorych z przewlekłą pokrzywką (w oparciu o dowody i konsensus)	↑↑	Konsensus > 90%
Czy nowoczesne leki przeciwhistaminowe drugiej generacji blokujące receptory H₁ powinny być stosowane u chorych z przewlekłą pokrzywką regularnie czy doraźnie?		
Sugerujemy regularne stosowanie leków przeciwhistaminowych drugiej generacji blokujących receptory H ₁ w leczeniu chorych z przewlekłą pokrzywką (w oparciu o dowody i konsensus)	↑	Konsensus > 90%
Czy w tym samym czasie należy stosować różne leki przeciwhistaminowe drugiej generacji blokujące receptory H₁?		
Zalecamy, aby nie stosować różnych leków przeciwhistaminowych drugiej generacji blokujących receptory H ₁ w tym samym czasie (w oparciu o konsensus)	↓↓	Konsensus > 90%

Przeprowadzono badania wykazujące u poszczególnych chorych korzyści ze zwiększenia dawki leków przeciwhistaminowych drugiej generacji blokujących receptory H₁ [103–105], potwierdzając wyniki wcześniejszych badań, które doprowadziły do tych samych wniosków w odniesieniu do leków przeciwhistaminowych pierwszej generacji [106, 107]. Zweryfikowano to w badaniach, w których stosowano bilastynę, cetyryzynę, desloratadynę, ebastynę, feksofenadynę, lewocetyryzynę i rupatadynę w dawkach nawet 4-krotnie przewyższających dawki standardowe [103, 104, 108–111].

Podsumowując – wyniki przytoczonych badań sugerują, że większość chorych z pokrzywką nieodpowiadających na standardowe dawki odnie korzyści ze zwiększenia dawki leków przeciwhistaminowych. Nowoczesne leki przeciwhistaminowe drugiej generacji blokujące receptory H₁ w zarejestrowanych dawkach stanowią pierwszą linię leczenia chorych z pokrzywką, a w zwiększonych dawkach podawane są w drugiej linii leczenia (ryc. 2).

Czy 4-krotne zwiększenie dawki nowoczesnego leku przeciwhistaminowego drugiej generacji blokującego receptor H₁ jest przydatne i może być preferowanym sposobem postępowania w porównaniu z innymi metodami u pacjentów z pokrzywką (leczenie drugiej linii)?		
Sugerujemy 4-krotne zwiększenie dawki leku przeciwhistaminowego drugiej generacji blokującego receptor H ₁ u pacjentów z przewlekłą pokrzywką nieodpowiadającą na pojedynczą dawkę leku przeciwhistaminowego drugiej generacji blokującego receptor H ₁ (w oparciu o dowody naukowe i konsensus)	↑	Konsensus > 90%
Czy w przypadku braku poprawy należy stosować większe niż 4-krotne dawki leku przeciwhistaminowego drugiej generacji blokującego receptor H₁?		
Zalecamy, aby nie zwiększać więcej niż 4-krotnie standardowej dawki leku przeciwhistaminowego drugiej generacji blokującego receptor H ₁ u pacjentów z przewlekłą pokrzywką (w oparciu o konsensus)	↓↓	Konsensus > 90%



RYCINA 2. Zalecany algorytm leczenia pokrzywki

Algorytm leczenia pokrzywki przewlekłej. Algorytm ten poddano głosowaniu po zakończeniu głosowania wszystkich oddzielnych pytań GRADE, uwzględnionych w obecnych wytycznych. Zdecydowano, że próbę leczenia omalizumabem należy podjąć przed zastosowaniem cyklosporyny A, ponieważ nie jest ona zarejestrowana do leczenia chorych z pokrzywką i wykazuje gorszy profil działań niepożądanych. Ponadto w przypadku ciężkiego zaostrzenia można rozważyć podanie krótkiego kursu glikokortykosteroidów. Dostępne są inne opcje terapeutyczne, patrz tabela 9. Konsensus > 90%.

Pierwsza linia = dowody naukowe wysokiej jakości: niskie koszty i dostępność na całym świecie (np. nowoczesne leki przeciwhistaminowe drugiej generacji są dostępne także w krajach rozwijających się i są tam znacznie tańsze niż starsze leki przeciwhistaminowe wykazujące działanie sedatywne), podawane są w jednej dawce dobowej z uwagi na dużo dłuższy okres półtrwania, wykazują bardzo dobry profil bezpieczeństwa i dobrą skuteczność.

Druga linia = dowody naukowe wysokiej jakości: niskie koszty, dobry profil bezpieczeństwa, dobra skuteczność.

W trzeciej linii jako lek dodany do leku przeciwhistaminowego.

Omalizumab = dowody naukowe wysokiej jakości: wysokie koszty, bardzo dobry profil bezpieczeństwa, bardzo dobra skuteczność.

W czwartej linii jako lek dodany.

Cyklosporyna A = dowody naukowe wysokiej jakości: koszty średnie do wysokich, umiarkowany profil bezpieczeństwa, dobra skuteczność.

Krótkotrwałe stosowanie glikokortykosteroidów = dowody naukowe niskiej jakości: niskie koszty, dostępność na całym świecie, dobry profil bezpieczeństwa (tylko w przypadku krótkotrwałego leczenia), dobra skuteczność w trakcie leczenia, ale nieodpowiednie w długotrwałej terapii.

5.5. KOLEJNE OPCJE TERAPEUTYCZNE U PACJENTÓW Z BRAKIEM SKUTECZNOŚCI LECZENIA PRZECIWHISTAMINOWEGO

Stwierdzono, że omalizumab (anty-IgE) jest bardzo skuteczny i bezpieczny w leczeniu chorych z CSU [112–117]. Wykazano też skuteczność omalizumabu u chorych z CIndU [118, 119], w tym z pokrzywką cholinergiczną [120], pokrzywką z zimna [68, 121], pokrzywką słoneczną [122], pokrzywką z ciepła [123], objawowym dermografizmem [67, 124], a także pokrzywką opóźnioną z ucisku [125]. U chorych z CSU omalizumab zapobiega występowaniu obrzęku naczyń ruchowego [126], wyraźnie poprawia jakość życia [9, 127], jest odpowiedni do długotrwałego leczenia [128] oraz wykazuje skuteczność w leczeniu nawrotów choroby po zakończeniu leczenia [128, 129]. Omalizumab jest skuteczny u chorych z CU, w dawkach 150–300 mg co miesiąc. Dawkowanie jest niezależne od całkowitego stężenia IgE w surowicy [112]. Zalecana dawka u chorych z CSU wynosi 300 mg co 4 tygodnie. Zarejestrowane dawki i czas trwania leczenia różnią się w poszczególnych krajach.

Czy omalizumab jest przydatny jako lek dodany u chorych nieodpowiadających na wysokie dawki leków przeciwhistaminowych blokujących receptor H₁ (trzecia linia leczenia chorych na pokrzywkę)?

Zalecamy dodawanie omalizumabu* do leczenia chorych z CU nieodpowiadających na wysokie dawki leków przeciwhistaminowych drugiej generacji blokujących receptor H ₁ (w oparciu o dowody naukowe i konsensus) *Obecnie zarejestrowany do leczenia chorych na pokrzywkę.	↑↑	Konsensus > 90%
---	----	-----------------

Cyklosporyna A wykazuje także umiarkowane, bezpośrednie działanie na uwalnianie mediatorów przez komórki tuczne [130, 131]. Skuteczność cyklosporyny A w skojarzeniu z nowoczesnym lekiem przeciwhistaminowym drugiej generacji blokującym receptory H₁ wykazano w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo [132–134] oraz w otwartych badaniach klinicznych [135] u chorych z CSU, nie można jednak zalecać stosowania

tego leku w standardowym leczeniu z uwagi częstsze występowanie działań niepożądanych [133]. Cyklosporyna A stosowana jest u chorych z pokrzywką poza zarejestrowanymi wskazaniami (*off-label*) i jest zalecana tylko u chorych z ciężką postacią choroby oporną na wszystkie dawki leków przeciwhistaminowych oraz omalizumab w leczeniu skojarzonym. Cyklosporyna A wykazuje jednak dużo lepszy stosunek korzyści do ryzyka w porównaniu z długotrwałym podawaniem kortykosteroidów.

Czy cyklosporyna A jest przydatna jako lek dodany u chorych nieodpowiadających na duże dawki leków przeciwhistaminowych blokujących receptor H₁ (trzecia linia leczenia chorych na pokrzywkę)?		
Sugerujemy dodawanie cyklosporyny A do leczenia chorych z CU nieodpowiadających na leki przeciwhistaminowe drugiej generacji blokujące receptory H ₁ (w oparciu o dowody naukowe i konsensus)	↑	Konsensus > 90%
Komentarz autorów: jak przedstawiono w algorytmie leczenia opartym na konsensusie (ryc. 2), który później poddano głosowaniu, zdecydowano, że próbę leczenia omalizumabem należy podjąć przed zastosowaniem cyklosporyny A, ponieważ nie jest ona zarejestrowana do leczenia chorych z pokrzywką i wykazuje gorszy profil działań niepożądanych.		

We wcześniejszych randomizowanych badaniach klinicznych oceniano stosowanie antagonistów receptora leukotrienowego. Badania te są trudne do porównania z uwagi na różne badane populacje, na przykład obejmujące wyłącznie chorych nietolerujących aspiryny albo dodatków do żywności lub wykluczających chorych z dodatnim wynikiem testu z surowicą autologiczną (ASST). Ogólnie poziom dowodów naukowych dotyczących skuteczności antagonistów receptora leukotrienowego u pacjentów z pokrzywką jest niski, jednak najlepszy w przypadku montelukastu.

Czy antagoniści receptora leukotrienowego są przydatni jako leki dodane u chorych nieodpowiadających na wysokie dawki leków przeciwhistaminowych blokujących receptor H₁?		
Nie możemy sformułować zalecenia dotyczącego stosowania montelukastu jako leku dodanego do leku przeciwhistaminowego blokującego receptor H ₁ u chorych z pokrzywką nieodpowiadających na leki przeciwhistaminowe blokujące receptor H ₁ (w oparciu o dowody naukowe i konsensus)	0	Konsensus > 90%

Obecnie w wielu chorobach alergicznych często i z dużą skutecznością stosuje się miejscowe kortykosteroidy, jednak u chorych z pokrzywką miejscowe kor-

tykosteroidy nie są przydatne (z możliwym wyjątkiem dotyczącym ich stosowania na podeszwy stóp w pokrzywce z ucisku jako alternatywnego leczenia o niewielkim stopniu udowodnionej skuteczności). W przypadku stosowania kortykosteroidów systemowych konieczne jest zastosowanie dawek pomiędzy 20 a 50 mg/dobę dla prednizonu, przy świadomości występowania działań niepożądanych w trakcie długotrwałego stosowania. Istnieją silne zalecenia dotyczące niestosowania długotrwałego kortykosteroidów poza specjalistycznymi klinikami. Należy podkreślić, że w zależności od kraju kortykosteroidy mogą nie być zarejestrowane do leczenia chorych z pokrzywką przewlekłą (np. w Niemczech prednizolon jest zarejestrowany jedynie do leczenia chorych z ostrą pokrzywką). W przypadku ostrej pokrzywki lub ostrego zaostrzenia CSU może być jednak przydatne krótkotrwałe zastosowanie kortykosteroidów obejmujące leczenie maksymalnie przez 10 dni, w celu skrócenia czasu trwania lub zmniejszenia aktywności choroby [136, 137]. Brakuje jednak dobrze zaprojektowanych randomizowanych badań klinicznych.

Czy doustne kortykosteroidy powinny być podawane jako lek dodany w leczeniu chorych z pokrzywką?		
Zalecamy niestosowanie długotrwałe kortykosteroidów systemowych u chorych z CU (w oparciu o konsensus)	↓↓	Konsensus > 90%
Sugerujemy rozważenie krótkotrwałego zastosowania systemowych glikokortykosteroidów u chorych z ostrym zaostrzeniem CU (w oparciu o konsensus)	↑	Konsensus > 90%

Stosowanie leków przeciwhistaminowych w praktyce klinicznej w dawkach wynoszących do 4-krotności dawki zalecanej przez producenta umożliwi kontrolę objawów klinicznych choroby u znacznej części chorych, jednak u pozostałej części chorych, nieodpowiadających na takie leczenie, konieczne jest zastosowanie alternatywnych terapii. Zaleca się odczekanie 1–4 tygodni przed zmianą na alternatywne leczenie, tak aby umożliwić uzyskanie pełnej skuteczności leków przeciwhistaminowych.

Nasilenie pokrzywki może się zmieniać i w każdym momencie może dojść do spontanicznej remisji, dlatego zaleca się wykonywanie co 3–6 miesięcy badań kontrolnych oceniających konieczność kontynuowania alternatywnego leczenia.

Z wyjątkiem omalizumabu i cyklosporyny A, wykazujących ograniczenia związane z ich wysokim kosztem, wiele alternatywnych metod leczenia, takich jak skojarzenie nowoczesnych leków przeciwhistaminowych drugiej generacji blokujących receptory H₁ z antagonistami receptora leukotrienowego, opiera się na wynikach ba-

dań klinicznych z dowodami naukowymi niskiej jakości (tab. 9). W oparciu o poziom zalecenia zalecane opcje leczenia trzeciej i czwartej linii są w związku z tym bardzo ograniczone (parz ryc. 2 przedstawiająca algorytm).

Obecnie uważa się, że zalecenie w poprzedniej wersji wytycznych antagonistów H_2 i dapsonu opiera się na tak niewielu dowodach, że nie należy umieszczać tej opcji leczenia w algorytmie, niemniej może to być korzystny sposób leczenia z punktu widzenia kosztów, zwłaszcza w krajach z bardziej restrykcyjnymi systemami opieki zdrowotnej. Stosowanie sulfasalazyny, metotreksatu, interferonu, plazmaferezy, fototerapii, dożylnych immunoglobulin (*intravenous immunoglobulin* – IVIG/IGIV) oraz innych opcji terapeutycznych opiera się na dowodach niskiej jakości lub jedynie na publikacji opisu serii przypadków² (tab. 9). Pomimo braku publikowanych dowodów naukowych, wszystkie wymienione leki mogą wykazywać pewną przydatność u poszczególnych chorych w odpowiedniej sytuacji klinicznej [138].

Czy leki przeciwhistaminowe blokujące receptory H_2 są przydatne jako lek dodany u chorych nieodpowiadających na niskie lub wysokie dawki leków przeciwhistaminowych blokujących receptory H_1?		
Nie możemy sformułować zalecenia za lub przeciwko skojarzonemu stosowaniu leków przeciwhistaminowych blokujących receptory H_1 i H_2 u chorych z przewlekłą pokrzywką (w oparciu o dowody naukowe i konsensus)	0	Konsensus > 75%

Antagoniści czynnika martwicy nowotworów α (*tumour necrosis factor α* – TNF- α) [139] i IVIG/IGIV [140–143], których skuteczność przedstawiono w opisach przypadków, są obecnie zalecane jedynie do stosowania w ośrodkach specjalistycznych jako ostatnia opcja terapeutyczna (tzn. leki anty-TNF- α stosuje się u chorych z pokrzywką opóźnioną z ucisku, a IVIG/IGIV u chorych z CSU) [144, 145].

U chorych z CSU i objawowym dermatografizmem do leczenia przeciwhistaminowego można dodać terapię z zastosowaniem UVB (wąskie pasmo UVB, TL01), UVA i PUVA przez 1 do 3 miesięcy [146–148].

Niektóre wcześniej proponowane alternatywne terapie okazały się nieskuteczne w podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych i w związku z tym nie należy ich dłużej stosować z uwagi na niski stopień zaleceń. Dotyczy to kwasu traneksamowego i kromoglikanu sodu u chorych z CSU [149, 150], nifedypiny u chorych z objawowym dermatografizmem lub pokrzywką wywołaną [151] oraz kolchicyny i indometacyny u chorych z pokrzywką opóźnioną z ucisku [152, 153]. Niemniej ich stosowanie w poszczególnych podgrupach

chorych może wymagać przeprowadzenia dalszych badań, takich jak ostatnio przeprowadzone badanie przedstawione w cytowaniu [145], będące badaniem pilotażowym u chorych z podwyższonym stężeniem D-dimerów, w którym wykazano możliwą skuteczność heparyny i kwasu traneksamowego.

Czy można zalecić jakieś inne opcje terapeutyczne w trzeciej linii leczenia chorych z pokrzywką?		
Nie możemy sformułować zalecenia w odniesieniu do dalszych opcji terapeutycznych (w oparciu o dowody naukowe i konsensus)	0	Konsensus > 90%

5.6. LECZENIE SZCZEGÓLNYCH POPULACJI

5.6.1. Dzieci

Dla wielu klinicystów pierwszym wyborem w leczeniu dzieci z alergiami są leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji blokujące receptory H_1 wykazujące działanie sedatywne, ponieważ zakładają oni, że ich profil bezpieczeństwa jest lepiej znany niż w przypadku nowoczesnych leków przeciwhistaminowych drugiej generacji blokujących receptory H_1 , głównie z uwagi na dłuższe doświadczenie z tymi lekami. Ponadto w wielu krajach nowoczesne leki przeciwhistaminowe drugiej generacji blokujące receptory H_1 nie zostały zarejestrowane do stosowania u dzieci poniżej 6. miesiąca życia, natomiast zalecenia dotyczące leków przeciwhistaminowych pierwszej generacji blokujących receptory H_1 są czasami mniej jasne, ponieważ leki te rejestrowano w czasie, kiedy zalecenia dotyczące dobrej praktyki klinicznej w przemyśle farmaceutycznym nie były jeszcze tak rygorystyczne. W następstwie tego wielu lekarzy wybiera leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji blokujące receptory H_1 , które jak już wspomniano, wykazują gorszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z nowoczesnymi lekami przeciwhistaminowymi drugiej generacji blokującymi receptory H_1 . Panel ekspertów sformułował wyraźne zalecenie odradzające stosowanie leków przeciwhistaminowych pierwszej generacji u niemowląt i dzieci. W związku z tym u dzieci zaleca się takie samo leczenie pierwszej linii, ze zwiększeniem dawki leku (dostosowanym do masy ciała i wieku dziecka), jak u dorosłych. W populacji pediatrycznej należy stosować tylko leki o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie. Cetyryzyna [155], desloratadyna [156, 157], feksofenadyna [158], lewocetyryzyna [159], rupatadyna [160], bilastyna [161] i loratadyna [155] zostały dobrze przebadane u dzieci, a ich długotrwałe bezpieczeństwo zostało potwierdzone w populacji pediatrycznej. Ponadto wybór nowoczesnych leków przeciwhistaminowych drugiej generacji blokujących receptory H_1 u dzieci zależy od wieku

dziecka i dostępności, ponieważ nie wszystkie leki dostępne są w postaciach odpowiednich dla dzieci, takich jak syrop czy szybko rozpuszczająca się tabletkę. Najniższy wiek, dla którego zarejestrowano dany lek, także różni się pomiędzy poszczególnymi krajami. Wszelkie dalsze decyzje należy opierać na indywidualnej sytuacji chorego i rozważać z dużą ostrożnością, ponieważ na przykład możliwość zwiększenia dawki leku przeciwhistaminowego i inne opcje terapeutyczne nie zostały dokładnie przebadane u dzieci.

Czy u dzieci należy stosować ten sam algorytm terapeutyczny?		
Sugerujemy stosowanie u dzieci z przewlekłą pokrzywką tego samego algorytmu z zachowaniem ostrożności (w oparciu o konsensus)	↑	Konsensus > 90%

TABELA 8. Obszary dalszych badań u chorych z pokrzywką

<ul style="list-style-type: none"> • Ogólna epidemiologia u dorosłych i dzieci • Następstwa socjoekonomiczne • Identyfikacja czynników aktywujących komórki tuczne lub bazoofile • Identyfikacja nowych markerów histologicznych • Identyfikacja biomarkerów surowiczych aktywności pokrzywki lub aktywacji komórek tucznych • Określenie minimalnych istotnych różnic dla narzędzi stosowanych do oceny aktywności choroby lub uzyskania odpowiedzi (np. UAS, CU-Q2oL) • Wyjaśnienie roli krzepnięcia lub czynników krzepnięcia w CSU • Opracowanie komercyjnie dostępnych testów <i>in vitro</i> do wykrywania autoprzeciwciał w surowicy skierowanych przeciwko IgE lub FcεRI • Badania nad autoprzeciwciałami skierowanymi przeciwko IgE • Wyjaśnienie powiązanych chorób psychicznych lub psychosomatycznych oraz ich wpływu na przebieg pokrzywki • Patomechanizmy w pokrzywce lub obrzęku naczyńioruchowym z opornością na leki przeciwhistaminowe • podwójnie zaslepienie badania kliniczne porównujące różne nowoczesne leki przeciwhistaminowe drugiej generacji blokujące receptory H₁ stosowane w wyższych dawkach u chorych z CSU i różnymi podtypami pokrzywki • Wpływ regularnego vs doraźnego stosowania leków przeciwhistaminowych blokujących receptory H₁ na czas trwania lub nasilenie pokrzywki • Profil bezpieczeństwa dostępnych terapii, bezpieczeństwo długookresowe • Wieloośrodkowe badania nad możliwym wpływem antykoagulantów (doustnych i pochodnych heparyny) na CSU • Kontrolowane wieloośrodkowe badania nad możliwym wpływem dodanych leków, takich jak leki przeciwhistaminowe blokujące receptory H₂, montelukast, sulfony (dapson lub sulfasalazyna), metotretksat, azatiopryna
--

5.6.2. Kobiety w ciąży i karmiące piersią

Te same uwagi ogólne dotyczą kobiet w ciąży i karmiących piersią. Ogólnie u kobiet w ciąży należy unikać stosowania jakiegokolwiek leczenia systemowego, zwłaszcza w pierwszym trymestrze. Z drugiej jednak strony kobiety ciężarne mają prawo do najlepszej możliwej terapii. Nie przeprowadzono systematycznych badań nad bezpieczeństwem leczenia u kobiet w ciąży chorych na pokrzywkę, należy jednak podkreślić, że nie zbadano też możliwego negatywnego wpływu zwiększonego stężenia histaminy w przebiegu pokrzywki na organizm ciężarnej. Odnośnie do leczenia dotychczas nie opublikowano przypadków występowania wad wrodzonych u dzieci kobiet, które w czasie ciąży przyjmowały leki przeciwhistaminowe drugiej generacji. Niemniej dostępne są jedynie dane z badań w małych grupach kobiet otrzymujących cetyryzynę [162] oraz jedna duża metaanaliza dotycząca loratadyny [163]. Ponadto z uwagi na fakt, że kilka nowoczesnych leków przeciwhistaminowych drugiej generacji dostępnych jest bez recepty i powszechnie stosowanych przez chorych z alergicznym nieżytem błony śluzowej nosa czy pokrzywką, należy założyć, że wiele kobiet stosuje te leki, zwłaszcza na początku ciąży, jeszcze przed jej potwierdzeniem. Niemniej jednak trzeba pamiętać o konieczności zachowania najwyższych standardów bezpieczeństwa w czasie leczenia kobiet w ciąży, dlatego sugeruje się, aby w przypadku stosowania nowoczesnych leków przeciwhistaminowych drugiej generacji preferować loratadynę, z możliwością ekstrapolacji dotyczących jej danych na desloratadynę oraz cetyryzynę z możliwością ekstrapolacji na lewocetyryzynę. Wszystkie leki przeciwhistaminowe blokujące receptory H₁ wydzielane są do mleka matki w małych stężeniach. Zaleca się stosowanie leków przeciwhistaminowych drugiej generacji blokujących receptory H₁, ponieważ u niemowląt karmionych piersią może dojść do sedacji wskutek obecności w mleku matki leków przeciwhistaminowych pierwszej generacji blokujących receptory H₁.

Zwiększenie dawki nowoczesnych leków przeciwhistaminowych drugiej generacji można starannie rozważyć u ciężarnych, ponieważ nie przeprowadzono badań bezpieczeństwa, a w przypadku loratadyny trzeba pamiętać, że lek ten jest metabolizowany w wątrobie, w przeciwieństwie do jej metabolitu, tj. desloratadyny. Należy unikać leków przeciwhistaminowych pierwszej generacji blokujących receptory H₁ [100]. Omalizumab został uznany za bezpieczny u kobiet w ciąży, a dotychczas nie ma doniesień o teratogenności leku [164–166]. Wszystkie dalsze decyzje należy podejmować w oparciu o indywidualne uwarunkowania, z preferowaniem leków o zadowalającym stosunku korzyści do ryzyka dla ciężarnych i noworodków w odniesieniu do teratogenności i embriotoksyczności. Na przykład cyklosporyna, mimo

TABELA 9. Alternatywne opcje terapeutyczne. Niewiele jest danych dostępnych w piśmiennictwie, jednak doświadczenie kliniczne wskazuje, że mogą być one użyteczne w określonych sytuacjach klinicznych. Poszczególne interwencje wymieniono w kolejności alfabetycznej w zależności od częstości stosowania, a nie z uwagi na skuteczność

Interwencja	Substancja (klasa)	Wskazanie
Powszechnie stosowane		
Leki przeciwdepresyjne	Doksepina ^a	CSU
Dieta	Dieta pozbawiona pseudoalergenów ^b	CSU
Leki przeciwhistaminowe blokujące receptory H ₂	Ranitydyna	CSU
Leki immunosupresyjne	Metotreksat	CSU ± DPU ^c
	Mykofenolan mofetylu	Autoimmunologiczna CSU
Antagoniści receptora leukotrienowego	Montelukast	CSU, DPU
Sulfony	Dapson, sulfasalazyna	CSU ± DPU
		CSU ± DPU
Niezbyt często stosowane		
Steroidy anaboliczne	Danazol	Pokrywka cholinergiczna
Antykoagulanty	Warfaryna	CSU
Leki przeciwfibrynolityczne	Kwas traneksamowy	CSU z obrzękiem naczynioruchowym
Leki immunomodulujące	IVIG	Autoimmunologiczna CSU
	Plazmafereza	Autoimmunologiczna CSU
Różne	Autologiczna krew lub surowica	CSU
	Hydroksychlorochina	CSU
Fototerapia	Wąskie pasmo UV-B	Dermografizm objawowy
Psychoterapia	Medycyna holistyczna	CSU
Rzadko stosowane		
Antykoagulanty	Heparyna	CSU
Leki immunosupresyjne	Cyklofosamid	Autoimmunologiczna CSU
	Rytuksymab	Autoimmunologiczna CSU
Różne	Anakinra	DPU
	Anty-TNF- α	CSU ± DPU
	Kamostat mesylanu	CSU
	Kolchicyna	CSU
	Miltefozyna	CSU
	Mirtazapina	CSU
	PUVA	CSU
Bardzo rzadko stosowane		
Leki immunosupresyjne	Takrolimus	CSU
Różne	Witamina D	CSU
	Interferon α	CSU

^aWykazuje także właściwości przeciwhistaminowe anty-H₁ i anty-H₂.

^bObejmuje także dietę z niską zawartością histaminy, ponieważ dieta pozbawiona pseudoalergenów jest też uboga w histaminę.

^cLeczenie można rozważyć zwłaszcza w przypadkach, kiedy u chorego współistnieją CSU i DPU.

że nie jest teratogenna, wykazuje w modelach zwierzęcych działanie embriotoksyczne i wiąże się z występowaniem porodów przedwczesnych oraz z niską masą urodzeniową u noworodków ludzkich. Czy korzyści ze

stosowania cyklosporyny u chorych z CU są warte podjęcia ryzyka u kobiet ciężarnych, musi zostać określone na podstawie każdego indywidualnego przypadku. Wszystkie decyzje powinny być jednak powtórnie oce-

niane, zgodnie z obecnymi zaleceniami opublikowanymi przez urzędy rejestracyjne.

Czy u kobiet w ciąży i karmiących piersią należy stosować ten sam algorytm terapeutyczny?		
Sugerujemy stosowanie tego samego algorytmu leczenia z zachowaniem ostrożności zarówno u kobiet w ciąży, jak i karmiących piersią po dokładnej ocenie możliwych korzyści i ryzyka. Nie należy stosować leków przeciwwskazanych u kobiet w ciąży (w oparciu o konsensus)	↑	Konsensus > 90%

6. KONIECZNOŚĆ DALSZYCH BADAŃ

Panel ekspertów i uczestnicy projektu zidentyfikowali kilka obszarów wymagających dalszych badań. Podsumowano je w tabeli 8.

PODZIĘKOWANIA

Autorzy dziękują lekarzom i specjalistom uczestniczącym w opracowaniu tej zrewidowanej i uaktualnionej wersji wytycznych poprzez aktywne uczestnictwo w demokratycznym procesie głosowania i dyskusji w trakcie 5. Międzynarodowej Konferencji Uzgodnieniowej nt. Pokrzywki (5th International Consensus Meeting on Urticaria) w 2016 roku. Wyrażają też podziękowanie wszystkim krajowym towarzystwom naukowym za finansowanie swoich delegatów, a następującym towarzystwom naukowym składają szczególne podziękowania za wkład finansowy w zakresie kosztów spotkania oraz prac metodologicznych: EAACI, EADV, EDF, GA²LEN, WAO. Dziękują także Tamarze Dorr za znaczny udział i pomoc w przygotowaniu manuskryptu oraz GA²LEN-UCARE-Network (www.ga2len-ucare.com) za wsparcie naukowe.







Towarzystwa naukowe akceptujące wytyczne: AAAAI (*American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*) (przyjmujący z komentarzami); AAD (*American Academy of Dermatology*); AAIITO (*Italian Association of Hospital and Territorial Allergists and Immunologists*); ACAAI (*American College of Allergy, Asthma and Immunology*); AEDV (*Spanish Academy of Dermatology and Venereology*); APAAACI (*Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology*); ASBAI (*Brazilian Association of Allergy and Immunopathology*); ASCIA (*Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy*); BAD (*British Association of Dermatologists*); BSACI (*British Society for Allergy and Clinical Immunology*); CDA (*Chinese Dermatologist Association*); CMICA (*Mexican College of Clinical Immunology and Allergy*); CSACI (*Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*); DDG (*German Society*

of Dermatology); DDS (*Danish Dermatological Society*); DGAKI (*German Society of Allergology and Clinical Immunology*); DSA (*Danish Society for Allergology*); DST (*Dermatological Society of Thailand*); EAACI (*European Academy of Allergology and Clinical Immunology*); EDF (*European Dermatology Forum*); EMBRN (*European Mast Cell and Basophil Research Network*); ESCD (*European Society of Contact Dermatitis*); GA²LEN (*Global Allergy and Asthma European Network*); IAACI (*Israel Association of Allergy and Clinical Immunology*); IADVL (*Indian Association of Dermatologists, Venereologists and Leprologists*); JDA (*Japanese Dermatological Association*); NVvA (*Dutch Society of Allergology*) (the official delegate agreed with the guideline but at time of publication the official letter of endorsement was not received. If received later an update will be published on the GA²LEN website.); MSAI (*Malaysian Society of Allergy and Immunology*); ÖGDV (*Austrian Society for Dermatology*); PSA (*Polish Society of Allergology*); RAACI (*Russian Association of Allergology and Clinical Immunology*); SBD (*Brazilian Society of Dermatology*); SFD (*French Society of Dermatology*); SGAJ (*Swiss Society for Allergology and Immunology*); SGDV (*Swiss Society for Dermatology and Venereology*); SIAAIC (*Italian Society of Allergology, Asthma and Clinical Immunology*); SIDEMaST (*Italian Society of Medical, Surgical and Aesthetic Dermatology and Sexual Transmitted Diseases*); SPDV (*Portuguese Society of Dermatology and Venereology*); TSD (*Turkish Society of Dermatology*); UNBB (*Urticaria Network Berlin-Brandenburg*); UNEV (*Urticaria Network*); WAO (*World Allergy Organization*).

KONFLIKT INTERESÓW

Dostępna jest jedynie deklaracja konfliktu interesów pierwszego autora. Prosimy zapoznać się z tabelą w publikacji opisującej metodologię, gdzie przedstawiono w szczególności deklaracje konfliktu interesów wszystkich autorów.

ORCID

T. Zuberbier  <http://orcid.org/0000-0002-1466-8875>
 R. Asero  <http://orcid.org/0000-0002-8277-1700>
 J. A. Bernstein  <http://orcid.org/0000-0002-3476-1196>
 Z. Brzoza  <http://orcid.org/0000-0002-1230-7013>
 M. Hide  <http://orcid.org/0000-0001-6183-6467>
 D. Larenas-Linnemann  <http://orcid.org/0000-0002-5713-5331>

PIŚMIENNICTWO

- Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1417-26.

2. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1427-43.
3. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014; 69: 868-87.
4. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. Methods report on the development of the 2013 revision and update of the EAACI/GA2 LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy* 2014; 69: e1-29.
5. Dressler C, Rosumeck S, Werner RN, et al. Executive summary: methods and evidence report for the evidence- and consensus-based (S3) Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria – revision and update 2017. *Allergy* 2018; 73: 1145-6.
6. AGREE Next Steps Consortium. The AGREE II Instrument; 2009. <http://www.agreetrust.org/>. Dostępne 12 stycznia 2015.
7. Higgins JPT, Green S, Cochrane C. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions; 2011. <http://www.cochrane-handbook.org/>
8. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 395-400.
9. Finlay AY, Kaplan AP, Beck LA, et al. Omalizumab substantially improves dermatology-related quality of life in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: 1715-21.
10. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328: 1490.
11. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool. McMaster University (developed by Evidence Prime, Inc.) 2015.
12. Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ* 1995; 311: 376-80.
13. Haas N, Schadendorf D, Henz BM. Differential endothelial adhesion molecule expression in early and late whealing reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 115: 210-4.
14. Peteiro C, Toribio J. Incidence of leukocytoclastic vasculitis in chronic idiopathic urticaria. Study of 100 cases. *Am J Dermatopathol* 1989; 11: 528-33.
15. Ito Y, Satoh T, Takayama K, et al. Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases. *Allergy* 2011; 66: 1107-13.
16. Kay AB, Clark P, Maurer M, Ying S. Elevations in T-helper-2-initiating cytokines (interleukin-33, interleukin-25 and thymic stromal lymphopoietin) in lesional skin from chronic spontaneous ('idiopathic') urticaria. *Br J Dermatol* 2015; 172: 1294-302.
17. Kay AB, Ying S, Ardelean E, et al. Calcitonin gene-related peptide and vascular endothelial growth factor are expressed in lesional but not uninvolved skin in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy* 2014; 44: 1053-60.
18. Zuberbier T, Schadendorf D, Haas N, et al. Enhanced P-selectin expression in chronic and dermographic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 114: 86-9.
19. Kay AB, Ying S, Ardelean E, et al. Elevations in vascular markers and eosinophils in chronic spontaneous urticarial wheals with low-level persistence in uninvolved skin. *Br J Dermatol* 2014; 171: 505-11.
20. Greaves MW. Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995; 332: 1767-72.
21. Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med* 2002; 346: 175-9.
22. Hermes B, Prochazka AK, Haas N, et al. Upregulation of TNF-alpha and IL-3 expression in lesional and uninvolved skin in different types of urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 307-14.
23. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. *Allergy* 2011; 66: 317-30.
24. Baiardini I, Braido F, Bindslev-Jensen C, et al. Recommendations for assessing patient-reported outcomes and health-related quality of life in patients with urticaria: a GA(2) LEN taskforce position paper. *Allergy* 2011; 66: 840-4.
25. Maurer M, Staubach P, Raap U, et al. H1-antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: it's worse than we thought – first results of the multicenter real-life AWARE study. *Clin Exp Allergy* 2017; 47: 684-92.
26. Maurer M, Staubach P, Raap U, et al. ATTENTUS, a German online survey of patients with chronic urticaria highlighting the burden of disease, unmet needs and real-life clinical practice. *Br J Dermatol* 2016; 174: 892-4.
27. Maurer M, Abuzakouk M, Berard F, et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: real-world evidence from ASSURE-CSU. *Allergy* 2017; 72: 2005-16.
28. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, et al. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997; 136: 197-201.
29. Baiardini I, Giardini A, Pasquali M, et al. Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. *Allergy* 2003; 58: 621-3.
30. Parisi CA, Ritchie C, Petriz N, et al. Direct medical costs of chronic urticaria in a private health organization of Buenos Aires, Argentina. *Value Health Reg Issues* 2016; 11: 57-9.
31. Broder MS, Raimundo K, Antonova E, Chang E. Resource use and costs in an insured population of patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *Am J Clin Dermatol* 2015; 16: 313-21.
32. Graham J, McBride D, Stull D, et al. Cost utility of omalizumab compared with standard of care for the treatment of chronic spontaneous urticaria. *Pharmacoeconomics* 2016; 34: 815-27.
33. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 196-205.
34. Kolkhir P, Church MK, Weller K, et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: what we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1772-81.
35. Asero R, Tedeschi A, Marzano AV, Cugno M. Chronic urticaria: a focus on pathogenesis. *F1000Res* 2017; 6:1095.
36. Kolkhir P, Balakirski G, Merk HF, et al. Chronic spontaneous urticaria and internal parasites – a systematic review. *Allergy* 2016; 71: 308-22.
37. Imbalzano E, Casciaro M, Quartuccio S, et al. Association between urticaria and virus infections: a systematic review. *Allergy Asthma Proc* 2016; 37: 18-22.
38. Minciullo PL, Cascio A, Barberi G, Gangemi S. Urticaria and bacterial infections. *Allergy Asthma Proc* 2014; 35: 295-302.
39. Foti C, Nettis E, Cassano N, et al. Acute allergic reactions to *Anisakis simplex* after ingestion of anchovies. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 121-3.
40. Ventura MT, Napolitano S, Menga R, et al. *Anisakis simplex* hypersensitivity is associated with chronic urticaria in endemic areas. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 160: 297-300.
41. Dionigi PC, Menezes MC, Forte WC. A prospective ten-year follow-up of patients with chronic urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2016; 44: 286-91.

42. Shabrawy RM, Gharib K. Helicobacter pylori Infection as a risk factor in patients suffering from food allergy and urticaria. *Egypt J Immunol* 2016; 23: 67-75.
43. Curth HM, Dinter J, Nigemeier K, et al. Effects of Helicobacter pylori eradication in chronic spontaneous urticaria: results from a retrospective cohort study. *Am J Clin Dermatol* 2015; 16: 553-8.
44. Rasooly MM, Moye NA, Kirshenbaum AS. Helicobacter pylori: a significant and treatable cause of chronic urticaria and angioedema. *Nurse Pract* 2015; 40: 1-6.
45. Chen YJ, Wu CY, Shen JL, et al. Cancer risk in patients with chronic urticaria: a population-based cohort study. *Arch Dermatol* 2012; 148: 103-8.
46. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, et al. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1256-68.
47. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy* 2013; 68: 27-36.
48. Curto-Barredo L, Yelamos J, Gimeno R, et al. Basophil activation test identifies the patients with chronic spontaneous urticaria suffering the most active disease. *Immun Inflamm Dis* 2016; 4: 441-5.
49. Netchiporouk E, Moreau L, Rahme E, et al. Positive CD63 basophil activation tests are common in children with chronic spontaneous urticaria and linked to high disease activity. *Int Arch Allergy Immunol* 2016; 171: 81-8.
50. Kim Z, Choi BS, Kim JK, Won DI. Basophil markers for identification and activation in the indirect basophil activation test by flow cytometry for diagnosis of autoimmune urticaria. *Ann Lab Med* 2016; 36: 28-35.
51. Iqbal K, Bhargava K, Skov PS, et al. A positive serum basophil histamine release assay is a marker for ciclosporin-responsiveness in patients with chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy* 2012; 2: 19.
52. Gericke J, Metz M, Ohanian T, et al. Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1059-61.
53. Grattan CEH, Dawn G, Gibbs S, Francis DM. Blood basophil numbers in chronic ordinary urticaria and healthy controls: diurnal variation, influence of loratadine and prednisolone and relationship to disease activity. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 337-41.
54. Eckman JA, Hamilton RG, Gober LM, et al. Basophil phenotypes in chronic idiopathic urticaria in relation to disease activity and autoantibodies. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1956-63.
55. Saini SS, Omachi TA, Trzaskoma B, et al. Effect of omalizumab on blood basophil counts in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *J Invest Dermatol* 2017; 137: 958-61.
56. Kolkhir P, Andre F, Church MK, et al. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy* 2017; 47: 19-36.
57. Asero R, Marzano AV, Ferrucci S, Cugno M. D-dimer plasma levels parallel the clinical response to omalizumab in patients with severe chronic spontaneous urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2017; 172: 40-4.
58. Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, et al. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008; 63: 777-80.
59. Hawro T, Ohanian T, Schoepke N, et al. Comparison and interpretability of the available urticarial activity scores. *Allergy* 2017; 73: 251-5.
60. Weller KG, Magerl M, Tohme N, et al. Development, validation and initial results of the angioedema activity score. *Allergy* 2013; 68: 1185-92.
61. Ohanian T, Schoepke N, Bolukbasi B, et al. Responsiveness and minimal important difference of the urticaria control test. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 1710-3.
62. Weller K, Groffik A, Church MK, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1365-72.
63. Martinez-Escala ME, Curto-Barredo L, Carnero L, et al. Temperature thresholds in assessment of the clinical course of acquired cold contact urticaria: a prospective observational one-year study. *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 278-82.
64. Abajian M, Curto-Barredo L, Krause K, et al. Rupatadine 20 mg and 40 mg are effective in reducing the symptoms of chronic cold urticaria. *Acta Derm Venereol* 2016; 96: 56-9.
65. Mlynek A, Magerl M, Siebenhaar F, et al. Results and relevance of critical temperature threshold testing in patients with acquired cold urticaria. *Br J Dermatol* 2010; 162: 198-200.
66. Koch K, Weller K, Werner A, et al. Antihistamine uposing reduces disease activity in patients with difficult-to-treat cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 1483-5.
67. Maurer M, Schutz A, Weller K, et al. Omalizumab is effective in symptomatic dermographism – results of a randomized placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 870-3.
68. Metz M, Schutz A, Weller K, et al. Omalizumab is effective in cold urticaria – results of a randomized placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 864-7.
69. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias – the EAACI/GA(2)LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy* 2016; 71: 780-802.
70. Magerl M, Abajian M, Krause K, et al. An improved Peltier effect-based instrument for critical temperature threshold measurement in cold- and heat-induced urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 2043-5.
71. Schoepke N, Abajian M, Church MK, Magerl M. Validation of a simplified provocation instrument for diagnosis and threshold testing of symptomatic dermographism. *Clin Exp Dermatol* 2015; 40: 399-403.
72. Mlynek A, Vieira dos Santos R, Ardelean E, et al. A novel, simple, validated and reproducible instrument for assessing provocation threshold levels in patients with symptomatic dermographism. *Clin Exp Dermatol* 2013; 38: 360-6.
73. Altrichter S, Salow J, Ardelean E, et al. Development of a standardized pulse-controlled ergometry test for diagnosing and investigating cholinergic urticaria. *J Dermatol Sci* 2014; 75: 88-93.
74. Azkur D, Civelek E, Toyran M, et al. Clinical and etiologic evaluation of the children with chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2016; 37: 450-7.
75. Lee SJ, Ha EK, Jee HM, et al. Prevalence and risk factors of urticaria with a focus on chronic urticaria in children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017; 9: 212-9.
76. Church MK, Weller K, Stock P, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria in children: itching for insight. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 1-8.
77. Maurer M, Church MK, Weller K. Chronic urticaria in children – still itching for insight. *JAMA Dermatol* 2017; 153: 1221-2.

78. Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, Tyrrell PN, et al. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 942-7.
79. Kowalski ML, Woessner K, Sanak M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 245-51.
80. Shakouri A, Compalati E, Lang DM, Khan DA. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in chronic urticaria: evidence-based analysis using the grading of recommendations assessment, development, and evaluation system. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 362-9.
81. Ishaq S, Nunn L. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a state of the art review. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2015; 8 (Suppl 1): 6-14.
82. Henz BM, Zuberbier T. Causes of urticaria. In: *Urticaria – clinical, diagnostic and therapeutic aspects*. Henz BM, Zuberbier T, Grabbe J, Monroe E (eds). Springer, Berlin 1998.
83. Ergon MC, Ilknur T, Yucesoy M, Ozkan S. *Candida* spp. colonization and serum anticandidal antibody levels in patients with chronic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 740-3.
84. Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, Czarnetzki BM. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria – a prospective study. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 484-7.
85. Bruno G, Andreozzi P, Graf U. Exercise-induced urticaria-angioedema syndrome: a role in gastroesophageal reflux. *Proceedings of the International Symposium on Urticaria*. In: Vena GA, Puddu P (eds.) Editrice CSH, Bari, Milan 1998; 85-9.
86. Varghese R, Rajappa M, Chandrashekar L, et al. Association among stress, hypocortisolism, systemic inflammation, and disease severity in chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 116: 344-8.
87. Kounis NG, Kounis GN, Soufras GD. Exercise-induced urticaria, cholinergic urticaria, and Kounis syndrome. *J Pharmacol Pharmacother* 2016; 7: 48-50.
88. Grattan CE, Francis DM, Slater NG, et al. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet* 1992; 339: 1078-80.
89. Juhlin L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol* 1981; 104: 369-81.
90. Pfrommer C, Bastl R, Vieths S, et al. Characterization of naturally occurring pseudoallergens causing chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 367.
91. Pigatto PD, Valsecchi RH. Chronic urticaria: a mystery. *Allergy* 2000; 55: 306-8.
92. Bunselmeyer B, Laubach HJ, Schiller M, et al. Incremental build-up food challenge-a new diagnostic approach to evaluate pseudoallergic reactions in chronic urticaria: a pilot study: stepwise food challenge in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 116-26.
93. Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini A, Tursi A. Sodium benzoate-induced repeated episodes of acute urticaria/angioedema: randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2004; 151: 898-902.
94. Akoglu G, Atakan N, Cakir B, et al. Effects of low pseudoallergen diet on urticarial activity and leukotriene levels in chronic urticaria. *Arch Dermatol Res* 2012; 304: 257-62.
95. Wagner N, Dirk D, Peveling-Oberhag A, et al. A Popular myth – low-histamine diet improves chronic spontaneous urticaria – fact or fiction? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 31: 650-5.
96. Beissert S, Stander H, Schwarz T. UVA rush hardening for the treatment of solar urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 1030-2.
97. Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I, Ortonne JP. How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life. *Allergy* 2009; 64: 605-12.
98. Weller K, Ardelean E, Scholz E, et al. Can on-demand non-sedating antihistamines improve urticaria symptoms? A double-blind, randomized, single-dose study. *Acta Derm Venereol* 2013; 93: 168-74.
99. Vonakis BM, Saini SS. New concepts in chronic urticaria. *Curr Opin Immunol* 2008; 20: 709-16.
100. Church MK, Maurer M, Simons FE, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy* 2010; 65: 459-66.
101. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 (Suppl 86): 8-160.
102. Kubo N, Senda M, Ohsumi Y, et al. Brain histamine H1 receptor occupancy of loratadine measured by positron emission topography: comparison of H1 receptor occupancy and proportional impairment ratio. *Hum Psychopharmacol* 2011; 26: 133-9.
103. Kontou-Fili K, Paleologos G, Herakleous M. Suppression of histamine-induced skin reactions by loratadine and cetirizine diHCl. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36: 617-9.
104. Zuberbier T, Munzberger C, Haustein U, et al. Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology* 1996; 193: 324-7.
105. Kontou-Fili KK, Maniakatou G, Demaka P. Therapeutic effect of cetirizine 2 HCl in delayed pressure urticaria. *Health Sci Rev* 1989; 3: 23-5.
106. Wanderer AA, Ellis EF. Treatment of cold urticaria with cyproheptadine. *J Allergy Clin Immunol* 1971; 48: 366-71.
107. Kaplan AP, Gray L, Shaff RE, et al. In vivo studies of mediator release in cold urticaria and cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 55: 394-402.
108. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 676-82.
109. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, et al. Highdose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 672-9.
110. Gimenez-Arnau A, Izquierdo I, Maurer M. The use of a responder analysis to identify clinically meaningful differences in chronic urticaria patients following placebo-controlled treatment with rupatadine 10 and 20 mg. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 1088-91.
111. Guillen-Aguinaga S, Jauregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, et al. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and metaanalysis. *Br J Dermatol* 2016; 175: 1153-65.
112. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H-1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 567-U195.
113. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 202-9.
114. 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: 67-75.
115. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013; 368: 924-35.
 116. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 101-9.
 117. Zhao ZT, Ji CM, Yu WJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1742-50.
 118. Maurer M, Metz M, Brehler R, et al. Omalizumab treatment in chronic inducible urticaria: a systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 638-49.
 119. Metz M, Altrichter S, Ardelean E, et al. Anti-immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 154: 177-80.
 120. Metz M, Bergmann P, Zuberbier T, Maurer M. Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008; 63: 247-9.
 121. Boyce JA. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1415-8.
 122. Guzelbey O, Ardelean E, Magerl M, et al. Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008; 63: 1563-5.
 123. Bullerkotte U, Wiczorek D, Kapp A, Wedi B. Effective treatment of refractory severe heat urticaria with omalizumab. *Allergy* 2010; 65: 931-2.
 124. Krause K, Ardelean E, Kessler B, et al. Antihistamine-resistant urticaria factitia successfully treated with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2010; 65: 1494-5.
 125. Bindslev-Jensen C, Skov PS. Efficacy of omalizumab in delayed pressure urticaria: a case report. *Allergy* 2010; 65: 138-9.
 126. Staubach P, Metz M, Chapman-Rothe N, et al. Effect of omalizumab on angioedema in H1-antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria patients: results from X-ACT, a randomized controlled trial. *Allergy* 2016; 71: 1135-44.
 127. Maurer M, Sofen H, Ortiz B, et al. Positive impact of omalizumab on angioedema and quality of life in patients with refractory chronic idiopathic/spontaneous urticaria: analyses according to the presence or absence of angioedema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: 1056-63.
 128. Maurer M, Kaplan A, Rosén K, et al. The XTEND-CIU study: long term use of omalizumab in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 1138-9.
 129. Metz M, Ohanian T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 288-90.
 130. Stellato C, de Paulis A, Ciccirelli A, et al. Anti-inflammatory effect of cyclosporin A on human skin mast cells. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 800-4.
 131. Harrison CA, Bastan R, Peirce MJ, et al. Role of calcineurin in the regulation of human lung mast cell and basophil function by cyclosporine and FK506. *Br J Pharmacol* 2007; 150: 509-18.
 132. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* 2000; 143: 365-72.
 133. Vena GA, Cassano N, Colombo D, et al. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 705-9.
 134. Kulthanan K, Chaweekulrat P, Komoltri C, et al. Cyclosporine for chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis and systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 586-99.
 135. Doshi DR, Weinberger MM. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Dermatol* 2009; 26: 409-13.
 136. Zuberbier T, Ifflander J, Semmler C, Henz BM. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol* 1996; 76: 295-7.
 137. Asero R, Tedeschi A. Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistant chronic urticaria: a retrospective analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20: 386-90.
 138. Rutkowski K, Grattan CEH. How to manage chronic urticaria 'beyond' guidelines: a practical algorithm. *Clin Exp Allergy* 2017; 47: 710-8.
 139. Magerl M, Philipp S, Manasterski M, et al. Successful treatment of delayed pressure urticaria with anti-TNF-alpha. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 752-4.
 140. O'Donnell BF, Barr RM, Black AK, et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1998; 138: 101-6.
 141. Dawn G, Urcelay M, Ah-Weng A, et al. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 2003; 149: 836-40.
 142. Pereira C, Tavares B, Carrapatoso I, et al. Low-dose intravenous gammaglobulin in the treatment of severe autoimmune urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007; 39: 237-42.
 143. Mitzel-Kaoukhov H, Staubach P, Muller-Brenne T. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin treatment in therapy-resistant chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104: 253-8.
 144. Bangsgaard N, Skov L, Zachariae C. Treatment of refractory chronic spontaneous urticaria with adalimumab. *Acta Derm Venereol* 2017; 97: 524-5.
 145. Sand FL, Thomsen SF. TNF-alpha inhibitors for chronic urticaria: experience in 20 patients. *J Allergy (Cairo)* 2013; 2013:130905.
 146. Hannuksela M, Kokkonen EL. Ultraviolet light therapy in chronic urticaria. *Acta Derm Venereol* 1985; 65: 449-50.
 147. Borzova E, Rutherford A, Konstantinou GN, et al. Narrowband ultraviolet B phototherapy is beneficial in antihistamine-resistant symptomatic dermatographism: a pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 752-7.
 148. Engin B, Ozdemir M, Balevi A, Mevlitoglu I. Treatment of chronic urticaria with narrowband ultraviolet B phototherapy: a randomized controlled trial. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 247-51.
 149. Thormann J, Laurberg G, Zachariae H. Oral sodium cromoglycate in chronic urticaria. *Allergy* 1980; 35: 139-41.
 150. Laurberg G. Tranexamic acid (Cyklokapron) in chronic urticaria: a double-blind study. *Acta Derm Venereol* 1977; 57: 369-70.
 151. Lawlor F, Ormerod AD, Greaves MW. Calcium antagonist in the treatment of symptomatic dermatographism. Low-dose and high-dose studies with nifedipine. *Dermatologica* 1988; 177: 287-91.
 152. Lawlor F, Black AK, Ward AM, et al. Delayed pressure urticaria, objective evaluation of a variable disease using a dermatographometer and assessment of treatment using colchicine. *Br J Dermatol* 1989; 120: 403-8.

153. Dover JS, Black AK, Ward AM, Greaves MW. Delayed pressure urticaria. Clinical features, laboratory investigations, and response to therapy of 44 patients. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 1289-98.
154. Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Heparin and tranexamic Acid therapy may be effective in treatment-resistant chronic urticaria with elevated D-dimer: a pilot study. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 152: 384-9.
155. Nayak AS, Berger WE, LaForce CF, et al. Randomized, placebo-controlled study of cetirizine and loratadine in children with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2017; 38: 222-30.
156. Gupta S, Khalilieh S, Kantesaria B, Banfield C. Pharmacokinetics of desloratadine in children between 2 and 11 years of age. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63: 534-40.
157. Gupta SK, Kantesaria B, Banfield C, Wang Z. Desloratadine dose selection in children aged 6 months to 2 years: comparison of population pharmacokinetics between children and adults. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 174-84.
158. Meltzer EO, Scheinmann P, Rosado Pinto JE, et al. Safety and efficacy of oral fexofenadine in children with seasonal allergic rhinitis – a pooled analysis of three studies. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 253-60.
159. Pampura AN, Papadopoulos NG, Spicak V, Kurzawa R. Evidence for clinical safety, efficacy, and parent and physician perceptions of levocetirizine for the treatment of children with allergic disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 155: 367-78.
160. Potter P, Mitha E, Barkai L, et al. Rupatadine is effective in the treatment of chronic spontaneous urticaria in children aged 2-11 years. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 55-61.
161. Novak Z, Yanez A, Kiss I, et al. Safety and tolerability of bilastine 10 mg administered for 12 weeks in children with allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 493-8.
162. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol* 2008; 26: 19-23.
163. Schwarz EBMM, Nayak S, Koren G. Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2008; 31: 775-88.
164. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 407-12.
165. González-Medina M, Curto-Barredo L, Labrador-Horrillo M, Gimenez-Arnau A. Omalizumab use during pregnancy for chronic spontaneous urticaria (CSU): report of two cases. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2017; 31: e245-6.
166. Ghazanfar MN, Thomsen SF. Successful and safe treatment of chronic spontaneous urticaria with omalizumab in a woman during two consecutive pregnancies. *Case Rep Med* 2015; 2015: 368053.
167. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 401-6.
168. Maurer M. Cold urticaria. UpToDate. In: Saini SS, Callen J (eds). Boston, MA: Wolters Kluwer Health; 2014.

Jak cytować artykuł: Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al.; Endorsed by the following societies: AAAAI, AAD, AAAITO, ACAAI, AEDV, APAAACI, ASBAI, ASCIA, BAD, BSACI, CDA, CMICA, CSACI, DDG, DDS, DGAKI, DSA, DST, EAACI, EIAS, EDF, EMBRN, ESCD, GA2LEN, IAACI, IADVL, JDA, NVvA, MSAI, OGDV, PSA, RAACI, SBD, SFD, SGAI, SGDV, SIAAIC, SDeMaST, SPDV, TSD, UNBB, UNEV and WAO. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018; 73: 1393-1414. <https://doi.org/10.1111/all.13397>