

PROF. TORSTEN ZUBERBIER (Orcid ID : 0000-0002-1466-8875)

DR. RICCARDO ASERO (Orcid ID : 0000-0002-8277-1700)

DR. JONATHAN A BERNSTEIN (Orcid ID : 0000-0002-3476-1196)

DR. ZENON BRZOZA (Orcid ID : 0000-0002-1230-7013)

PROF. MICHIHIRO HIDE (Orcid ID : 0000-0001-6183-6467)

DR. DÉsirÉE ERLINDA LARENAS-LINNEMANN (Orcid ID : 0000-0002-5713-5331)

Article type : Position Paper

## **The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria.**

### **The 2017 Revision and Update**

Endorsed by the following societies: **AAAAI, AAD, AAIITO, ACAAI, AEDV, APAAACI, ASBAI, ASCIA, BAD, BSACI, CDA, CMICA, CSACI, DDG, DDS, DGAKI, DSA, DST, EAACI, EIAS, EDF, EMBRN, ESCD, GA<sup>2</sup>LEN, IAACI, IADV, JDA, NVvA, MSAI, ÖGDV, PSA, RAACI, SBD, SFD, SGAI, SGD, SIAAIC, SDeMaST, SPDV, TSD, UNBB, UNEV and WAO**

T. Zuberbier<sup>1</sup>, W. Aberer<sup>2</sup>, R. Asero<sup>3</sup>, A.H. Abdul Latiff<sup>4</sup>, D. Baker<sup>5</sup>, B. Ballmer-Weber<sup>6</sup>, J.A. Bernstein<sup>7</sup>, C. Bindslev-Jensen<sup>8</sup>, Z. Brzoza<sup>9</sup>, R. Buense Bedrikow<sup>10</sup>, G.W. Canonica<sup>11</sup>, M.K. Church<sup>1</sup>, T. Craig<sup>12</sup>, I.V. Danilycheva<sup>13</sup>, C. Dressler<sup>14</sup>, L.F. Ensina<sup>15</sup>, A. Giménez-Arnau<sup>16</sup>, K. Godse<sup>17</sup>, M. Gonçalo<sup>18</sup>, C. Grattan<sup>19</sup>, J. Hebert<sup>20</sup>, M. Hide<sup>21</sup>, A. Kaplan<sup>22</sup>, A. Kapp<sup>23</sup>, C.H. Katelaris<sup>24</sup>, E.

Kocatürk<sup>25</sup>, K. Kulthanan<sup>26</sup>, D. Larenas-Linnemann<sup>27</sup>, T.A. Leslie<sup>28</sup>, M. Magerl<sup>1</sup>, P. Mathelier-  
This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as doi: 10.1111/all.13397

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Fusade<sup>29</sup>, R.Y. Meshkova<sup>30</sup>, M. Metz<sup>1</sup>, A. Nast<sup>14</sup>, E. Nettis<sup>31</sup>, H. Oude-Elberink<sup>32</sup>, S. Rosumeck<sup>14</sup>, S.S. Saini<sup>33</sup>, M. Sánchez-Borges<sup>34</sup>, P. Schmid-Grendelmeier<sup>6</sup>, P. Staubach<sup>35</sup>, G. Sussman<sup>36</sup>, E. Toubi<sup>37</sup>, G.A. Vena<sup>38</sup>, C. Vestergaard<sup>39</sup>, B. Wedi<sup>23</sup>, R.N. Werner<sup>14</sup>, Z. Zhao<sup>40</sup>, M. Maurer<sup>1</sup>

1 Charité – 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

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

3 Department of Allergology, Clinica San Carlo, Paderno Dugnano (MI), Italy

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

5 Baker Allergy Asthma and Dermatology Clinic, Portland, OR, U.S.A.

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

7 University of Cincinnati Physicians Immunology Research Center, Cincinnati, Ohio

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

9 Department of Internal Diseases, Allergology and Clinical Immunology in Katowice, Medical University of Silesia, Poland

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

11 Personalized Medicine Asthma and Allergy Clinic- Humanitas University & Research Hospital- Milano, Italy

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

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

14 Charité – 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

15 Federal University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

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

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

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

- 19 St John's Institute of Dermatology, Guy's and St Thomas' Hospital NHS Foundation Trust, London, U.K.
- 20 Service d'allergie, Centre Hospitalier Université Laval/Centre Hospitalier Universitaire de Québec
- 21 Department of Dermatology, Institute of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University, Hiroshima, Japan
- 22 Department of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Allergy and Clinical Immunology, Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA
- 23 Department of Dermatology and Allergy, Hannover Medical School, Hannover, Germany
- 24 Campbelltown Hospital and Western Sydney University, Sydney, Australia
- 25 Department of Dermatology, Okmeydani Training and Research Hospital - Istanbul, Turkey
- 26 Department of Dermatology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand
- 27 Hospital Médica Sur, Mexico City, Mexico
- 28 Royal Free Hospital, London, UK
- 29 Department of Dermatology and Allergy, University Hospital of Tenon, Paris, France
- 30 Department of Clinical Immunology and Allergy, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia
- 31 Scuola e Cattedra di Allergologia e Immunologia Clinica, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti d'Organo, Università di Bari, Italy
- 32 University of Groningen, Groningen, The Netherlands
- 33 Johns Hopkins Asthma and Allergy Center, Baltimore (MD), USA
- 34 Allergy and Clinical Immunology Department Centro Médico-Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela
- 35 Department of Dermatology, University Medical Center Mainz, Germany
- 36 Division of Allergy and Clinical Immunology, University of Toronto, Toronto (ON), Canada
- 37 Bnai-Zion Medical Center, Faculty of Medicine, Technion, Haifa, Israel
- 38 Dermatology and Venereology Private Practice, Bari and Barletta, Italy
- 39 Department of Dermatology and Venereology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark
- 40 Department of Dermatology and Venereology, Peking University, First Hospital, Beijing, China

Societies involved in the Urticaria Guideline:

This article is protected by copyright. All rights reserved.

AAAAI	American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*
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
GA <sup>2</sup> LEN	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
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
SGAI	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

\* **see acknowledgements**

**Corresponding author:**

Professor Torsten Zuberbier, M.D.

Department of Dermatology and Allergy

Allergie-Centrum-Charité

Charité–Universitätsmedizin Berlin

Charitéplatz 1

D-10117 Berlin, Germany

Phone: +49-30-450-518135

Fax: +49-30-450-518919

Email: torsten.zuberbier@charite.de

**Keywords:** MeSH-terms: Urticaria [Mesh], Guideline [Mesh], evidence-based, consensus, wheal, Angioedema [Mesh], hives

## Abstract

This evidence and consensus-based guideline was developed following the methods recommended by Cochrane and the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) working group. The conference was held on December 1st, 2016. It is a joint initiative of the Dermatology Section of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI), the EU-founded network of excellence, the Global Allergy and Asthma European Network (GA<sup>2</sup>LEN), the European Dermatology Forum (EDF), and the World Allergy Organization (WAO) with the participation of 48 delegates of 42 national and international societies. This guideline was acknowledged and accepted by the European Union of Medical Specialists (UEMS).

Urticaria is a frequent, mast cell-driven disease, presenting with wheals, angioedema, or both. The lifetime prevalence for acute urticaria is approximately 20%. Chronic spontaneous urticaria and other chronic forms of urticaria are disabling, impair quality of life, and affect performance at work and school. This guideline covers the definition and classification of urticaria, taking into account the recent progress in identifying its causes, eliciting factors and pathomechanisms. In addition, it outlines evidence-based diagnostic and therapeutic approaches for the different subtypes of urticaria.

## Abbreviations

AAS	Angioedema activity score
ACE	Angiotensin-converting enzyme
AE-QoL	Angioedema Quality of Life Questionnaire
AGREE	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
AOSD	Adult-onset Still's disease
ARIA	Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma
ASST	Autologous Serum Skin Test
BAT	Basophil activation test
CAPS	Cryopyrin-associated periodic symptoms
CIndU	Chronic inducible urticaria
CNS	Central nervous system
CSU	Chronic spontaneous urticaria
CU	Chronic urticaria
CU-Q2oL	Chronic urticaria Quality of Life Questionnaire
CYP	Cytochrome P
EAACI	European Academy of Allergology and Clinical Immunology
EDF	European Dermatology Forum
EtD	Evidence-to-Decisions
FCAS	Familial Cold Autoinflammatory Syndrome
GA <sup>2</sup> LEN	Global Asthma and Allergy European Network
GDT	Guideline Development Tool
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HAE	Hereditary angioedema
HIDS	Hyper-IgD syndrome
IVIG (also IGIV)	Intravenous immunoglobulins

MWS	Muckle-Wells-Syndrome
NOMID	Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drugs
PAF	Platelet activating factor
PET	Positron Emission Tomography
PICO	Technique used in Evidence-based Medicine, acronym stands for: Patient/Problem/Population, Intervention, Comparison/Control/Comparator, Outcome
REM	Rapid eye movement
sgAH	2nd generation antihistamine
sJIA	Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis
TRAPS	Tumor necrosis factor receptor alpha-associated periodic syndrome
UAS	Urticaria activity score
UCT	Urticaria Control Test
UEMS	European Union of Medical Specialists
UV	Ultraviolet
WAO	World Allergy Organization
WHO	World Health Organization

## Introduction

This evidence and consensus-based guideline was developed following the methods recommended by Cochrane and the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) working group. A structured consensus process was used to discuss and agree upon recommendations. The conference was held on December 1st, 2016 in Berlin, Germany.

It is a joint initiative of Dermatology Section of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI), the EU-funded network of excellence, the Global Allergy and Asthma European Network (GA<sup>2</sup>LEN), the European Dermatology Forum (EDF), and the World Allergy Organization (WAO), all of which provided funding for the development of

This article is protected by copyright. All rights reserved.



this updated and revised version of the EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO Guideline on urticaria (1-4). There was no funding from other sources.

This revision and update of the guidelines was developed by 44 urticaria experts from 25 countries, all of which are delegates of national and/or international medical societies (Table 1). All of the societies involved endorse this guideline and have supported its development by covering the travel expenses for the participation of their delegate(s) in the consensus conference. The development of this revision and update of the guideline was supported by a team of methodologists led by Alexander Nast and included the contributions of the participants of the consensus conference (see Table 1).

The wide diversity and number of different urticaria subtypes that have been identified reflect, at least in part, our increasing understanding of the causes and eliciting factors of urticaria as well as the molecular and cellular mechanisms involved in its pathogenesis. The aim of this guideline is to provide a definition and classification of urticaria, thereby facilitating the interpretation of divergent data from different centers and areas of the world regarding underlying causes, eliciting factors, burden to patients and society, and therapeutic responsiveness of subtypes of urticaria. Furthermore, this guideline provides recommendations for diagnostic and therapeutic approaches in common subtypes of urticaria. This guideline is a global guideline and takes into consideration that causative factors in patients, medical systems and access to diagnosis and treatment vary in different countries.

**Table 1.** Guideline development group members

FIRST NAME	LAST NAME	DELEGATE OF /AFFILIATION
Alexander	Nast	Division of Evidence-Based Medicine, Department of Dermatology and Allergy, Charité-Universitätsmedizin Berlin; Berlin, Germany
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 <sup>2</sup> LEN
Timothy	Craig	ACAAI
Inna Vladimirovna	Danilycheva	RAACI

Luis Felipe	Ensina	ASBAI
Ana	Giménez-Arnau	EAACI, AEDV
Kiran	Godse	IADV
Margarida	Gonçalo	SPDV
Clive	Grattan	BSACI, EAACI
Jaques	Hebert	CSACI
Michihiro	Hide	JDA
Allen	Kaplan	WAO
Alexander	Kapp	DDG
Constance	Katellaris	ASCI, APAAACI
Emek	Kocaturk	TSD
Kanokvalai	Kulthanan	DST (joined expert panel in October 2016)
Désirée	Larenas-Linnemann	CMICA
Tabi Anika	Leslie	BAD
Markus	Magerl	UNBB
Pascale	Mathelier-Fusade	SFD, GUS (Groupe Urticarie de la Société française de dermatologie) which is one of the subgroups of the 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 <sup>2</sup> LEN

## Methods

The detailed methods used to develop this revision and update of the EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline on urticaria are published as separate methods report, including all GRADE tables (Insert REF to methods report including DOI).

In summary, this updated and revised guideline takes into account the Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (AGREE II) Instrument (5) and the methods suggested by the GRADE working group. The literature review was conducted using the methods given in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (6).

Experts from 42 societies were nominated to be involved in the development of the guideline. First, key questions and relevant outcomes were selected and rated by the experts using an online survey tool (7). Twenty-three key questions were chosen by 30 members of the expert panel.

Subsequently, we developed a literature review protocol, which specified our literature search strategy, researchable questions (PICO), eligibility criteria, outcomes as chosen by the experts, the risk of bias assessment, and strategies for data transformation, synthesis and evaluation.

The systematic literature search was conducted on 1 June 2016 and yielded 8090 hits. Two independent reviewers evaluated the literature and extracted eligible data. After two screening phases, 65 studies were determined to fulfill the inclusion criteria. Wherever possible we calculated effect measures with confidence intervals and performed meta-analyses using Review Manager (8). We assessed the quality of the evidence following GRADE using GRADEpro Guideline Development Tool (GDT) (9, 10). Five criteria (namely, risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision and publication bias) were evaluated for each outcome resulting in an overall assessment of quality of evidence (Table 2). Effect measures such as risk ratios express the size of an effect, and the quality rating expresses how much trust one can have in a result.

Table 2: Summary of the GRADE approach to assessing the quality of evidence by outcome (11)

High (++++)	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of effect.
Moderate (++++)	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low (++)	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low (+)	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Subsequently modified evidence-to-decisions (EtD) frameworks were created to help the experts make a judgment on the size of the desirable and the undesirable effect, the balance of the two, and to provide an overview of quality. The evidence assessment yielded 31 GRADE

evidence profiles/evidence-to-decision frameworks. A recommendation for each evidence-based key question was drafted using standardized wording (Table 3).

Table 3: Standardized wording and symbols were used to formulate the recommendations

Type of recommendation	Wording	Symbols	Implications
Strong recommendation for the intervention	“We recommend ...”	↑↑	We believe that all or almost all informed people would make that choice. Clinicians will have to spend less time on the process of decision making, and may devote that time to overcome barriers to implementation and adherence. In most clinical situations, the recommendation may be adopted as a policy.
Conditional recommendation for the intervention	“We suggest ...”	↑	We believe that most informed people would make that choice, but a substantial number would not. Clinicians and health care providers will need to devote more time on the process of shared decision making. Policy makers will have to involve many stakeholders and policy making requires substantial debate.
Conditional recommendation for either the intervention or the comparison	“We cannot make a recommendation with respect to ...”	0	At the moment, a recommendation in favour or against an intervention cannot be made due to certain reasons (e. g. no evidence data available, conflicting outcomes, etc.)
Conditional recommendation against the intervention	“We suggest against ...”	↓	We believe that most informed people would make a choice against that intervention, but a substantial number would not.
Strong recommendation against the intervention	“We recommend against ...”	↓↓	We believe that all or almost all informed people would make a choice against that intervention. This recommendation can be adopted as a policy in most clinical situations.

In a pre-conference online voting round, all GRADE tables EtD frameworks and draft recommendations were presented and voted on. Of the 41 invited participants (expert panel) 30 completed the survey (response rate 73%). The results were either fed back to the expert panel or integrated into the EtD frameworks. All EtD frameworks and draft recommendations were made available to the participants before the consensus conference.

During the conference all recommendations were voted on by over 250 participants, all of whom had to submit a declaration that they were a) a specialist seeing urticaria patients and b) gave a declaration of conflict of interest. A nominal group technique was used to come to an

agreement on the different recommendations (12). The consensus conference followed a structured approach: presentation of the evidence and draft recommendation, open discussion, initial voting or collection of alternative wording and final voting, if necessary. Participants eligible for voting had received one green and one red card, either of which they held up when voting for or against a suggested recommendation. Voting results were documented. Strong consensus was defined as >90% agreement, 70-89% was documented as consensus. All recommendations passed with a 75% agreement. An internal and an external review took place.

All consented recommendations are highlighted in grey and it is indicated whether these are based on expert opinion (based on consensus) or evidence and expert opinion (based on evidence and consensus).

## **Definition**

### ***Definition***

Urticaria is a group of diseases characterized by the development of wheals (hives), angioedema, or both. Urticaria needs to be differentiated from other medical conditions where wheals, angioedema, or both can occur, e.g. anaphylaxis, autoinflammatory syndromes, urticarial vasculitis, or bradykinin-mediated angioedema including hereditary angioedema (HAE).

#### Definition

Urticaria is a condition characterized by the development of wheals (hives), angioedema, or both.

- A) A wheal in patients with urticaria has three typical features:
1. a central swelling of variable size, almost invariably surrounded by reflex erythema,
  2. an itching or sometimes burning sensation,
  3. a fleeting nature, with the skin returning to its normal appearance, usually within 30 minutes to 24 h.
- B) Angioedema in urticaria patients is characterized by:
1. a sudden, pronounced erythematous or skin colored swelling of the lower dermis and subcutis or mucous membranes,

2. sometimes pain, rather than itch.
3. a resolution slower than that of wheals (can take up to 72 hours).

### ***Classification of urticaria on the basis of its duration and the relevance of eliciting factors***

The spectrum of clinical manifestations of different urticaria subtypes is very wide. Additionally, two or more different subtypes of urticaria can coexist in any given patient.

Acute spontaneous urticaria is defined as the occurrence of spontaneous wheals, angioedema or both for less than 6 weeks.

<b>How should urticaria be classified?</b>		
<b>We recommend that urticaria is classified based on its duration as acute (<math>\leq 6</math> weeks) or chronic (<math>&gt; 6</math> weeks).</b>		
<b>We recommend that urticaria is classified as spontaneous (no specific eliciting factor involved) or inducible (specific eliciting factor involved).</b> (consensus-based)	↑↑	<b>&gt; 90% consensus</b>

Table 4 presents a classification of chronic urticaria (CU) subtypes for clinical use. This classification has been maintained from the previous guideline by consensus (>90%) Urticarial vasculitis, maculo-papular cutaneous mastocytosis (formerly called urticaria pigmentosa), auto-inflammatory syndromes (e.g. cryopyrin-associated periodic syndromes or Schnitzler's syndrome), non-mast cell mediator-mediated angioedema (e.g. bradykinin-mediated angioedema), and other diseases such as syndromes that can manifest with wheals and/or angioedema are not considered to be subtypes of urticaria, due to their distinctly different pathophysiologic mechanisms (Table 5).

Should we maintain the current guideline classification of chronic urticaria?		
We recommend that the current guideline classification of chronic urticaria should be maintained.  (consensus-based)	↑↑	> 90% consensus

**Table 4.** Recommended classification of chronic urticaria.

Chronic Urticaria Subtypes	
Chronic Spontaneous Urticaria (CSU)	Inducible Urticaria
Spontaneous appearance of wheals, angioedema or both for > 6 weeks due to known <sup>1</sup> or unknown causes	Symptomatic dermographism <sup>2</sup> Cold urticaria <sup>3</sup> Delayed pressure urticaria <sup>4</sup> Solar urticaria Heat urticaria <sup>5</sup> Vibratory angioedema Cholinergic urticaria Contact urticaria Aquagenic urticaria
<sup>1</sup> For example, autoreactivity, i.e. the presence of mast cell-activating autoantibodies; <sup>2</sup> also called <i>urticaria factitia</i> or dermographic urticaria; <sup>3</sup> also called cold contact urticaria, <sup>4</sup> also called pressure urticaria; <sup>5</sup> also called heat contact urticaria	

**Table 5.** Diseases related to urticaria for historical reasons, and syndromes that present with hives and/or angioedema.

- Maculopapular cutaneous mastocytosis (urticaria pigmentosa)
- Urticarial vasculitis
- Bradykinin-mediated angioedema (e.g. HAE)

- Exercise-induced anaphylaxis
- Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS; urticarial rash, recurrent fever attacks, arthralgia or arthritis, eye inflammation, fatigue and headaches), i.e. Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS), Muckle-Wells Syndrome (MWS) or Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID).
- Schnitzler's syndrome (recurrent urticarial rash and monoclonal gammopathy, recurrent fever attacks, bone and muscle pain, arthralgia or arthritis and lymphadenopathy)
- Gleich's syndrome (episodic angioedema with eosinophilia)
- Well's syndrome (granulomatous dermatitis with eosinophilia/eosinophilic cellulitis)
- Bullous pemphigoid (prebullous stage)

These diseases and syndromes are related to urticaria 1) because they can present with wheals, angioedema, or both and/or 2) because of historical reasons.

### ***Pathophysiological aspects***

Urticaria is a mast cell-driven disease. Histamine and other mediators, such as platelet-activating factor (PAF) and cytokines released from activated skin mast cells, result in sensory nerve activation, vasodilatation and plasma extravasation as well as cell recruitment to urticarial lesions. The mast cell-activating signals in urticaria are ill defined and likely to be heterogeneous and diverse. Histologically, wheals are characterized by edema of the upper and mid dermis, with dilatation and augmented permeability of the postcapillary venules, as well as lymphatic vessels of the upper dermis leading to leakage of serum into the tissue. In angioedema, similar changes occur primarily in the lower dermis and the subcutis. Skin affected by wheals virtually always exhibits upregulation of endothelial cell adhesion molecules, neuropeptides and growth factors and a mixed inflammatory perivascular infiltrate of variable intensity, consisting of neutrophils with or without eosinophils, basophils, macrophages, and T-cells but without vessel-wall necrosis, which is a hallmark of urticarial vasculitis (13-17). The nonlesional skin of chronic spontaneous urticaria (CSU) patients shows upregulation of adhesion molecules (18), infiltrating eosinophils, and altered cytokine expression (19). A mild to moderate increase of mast cell numbers has also been reported by some authors. These findings underline the complex nature of the pathogenesis of urticaria, which has many features in addition to the release of histamine from dermal mast cells (20-22). Some of these features of urticaria are also seen in a wide variety of inflammatory conditions and are thus not specific or of diagnostic value. A search for more specific



histological bio-markers for different subtypes of urticaria and for distinguishing urticaria from other conditions is desirable (23).

### ***Burden of disease***

The burden of CU for patients, their family and friends, the health care system and society is substantial. The use of patient-reported outcome measures such as the urticaria activity score (UAS), the angioedema activity score (AAS), the CU quality of life questionnaire (CU-QoL), the angioedema quality of life questionnaire (AE-QoL) and the urticaria control test (UCT) in studies and clinical practice has helped to better define the effects and impact of CU on patients (24). The available data indicate that urticaria markedly affects both objective functioning and subjective well-being (25-27). Previously, O'Donnell et al. showed that health status scores in CSU patients are comparable to those reported by patients with coronary artery disease (28). Furthermore, both health status and subjective satisfaction in patients with CSU are lower than in healthy subjects and in patients with respiratory allergy (29). CU also has considerable costs to patients and the society (30-32).

### **Diagnosis of urticaria**

#### ***Diagnostic work up in Acute Urticaria***

Acute urticaria usually does not require a diagnostic workup, as it is usually self-limiting. The only exception is the suspicion of acute urticaria due to a type I food allergy in sensitized patients or the existence of other eliciting factors such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). In this case, allergy tests as well as educating the patients may be useful to allow patients to avoid re-exposure to relevant causative factors.

Should routine diagnostic measures be performed in acute urticaria?		
<b>We recommend against any routine diagnostic measures in acute spontaneous urticaria.</b>  (consensus-based)	⇓	<b>&gt; 90% consensus</b>

### ***The diagnostic work up in CU***

The diagnostic work up of CSU has three major aims: 1) to exclude differential diagnoses, 2) to assess disease activity, impact, and control, and 3) to identify triggers of exacerbation or, where indicated, any underlying causes. Ad 1) Wheals or angioedema can be present in some other conditions, too. In patients who display only wheals (but no angioedema), urticarial vasculitis and autoinflammatory disorders such as Schnitzler syndrome or cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) need to be ruled out. On the other hand, in patients who suffer only from recurrent angioedema (but not from wheals), bradykinin-mediated angioedema like angiotensin-converting-enzyme (ACE)-inhibitor induced angioedema or other non-mast cell related angioedema, i.e. HAE type 1-3, should be considered as differential diagnoses (Figure 1). Ad 2) Baseline assessment of disease activity (UAS, AAS), quality of life (CU-Q2oL, AE-QoL), and disease control (UCT) are indispensable for guiding treatment decisions, providing better insights into the patients' disease burden, as well as facilitating, improving, and standardizing the increasingly important documentation work (see also section on Assessment of disease activity, impact, and control). Ad 3) History taking is essential in patients with urticaria, as exacerbating triggers are variable. Further diagnostic procedures to reveal underlying causes in patients with longstanding and uncontrolled disease need to be determined carefully.

In the last decades, many advances have been made in identifying causes of different types and subtypes of urticaria, e.g. in CSU (33-35). Among others, autoimmunity mediated by functional autoantibodies directed against the high-affinity IgE receptor or IgE autoantibodies to autoantigens, pseudo-allergy (non-allergic hypersensitivity reactions) to foods or drugs, and acute or chronic infections (e.g. *Helicobacter pylori* or *Anisakis simplex*) have been described as causes of CU (Table 6). However, there are considerable variations in the frequency of underlying causes in the different studies. This also reflects regional differences in the world,

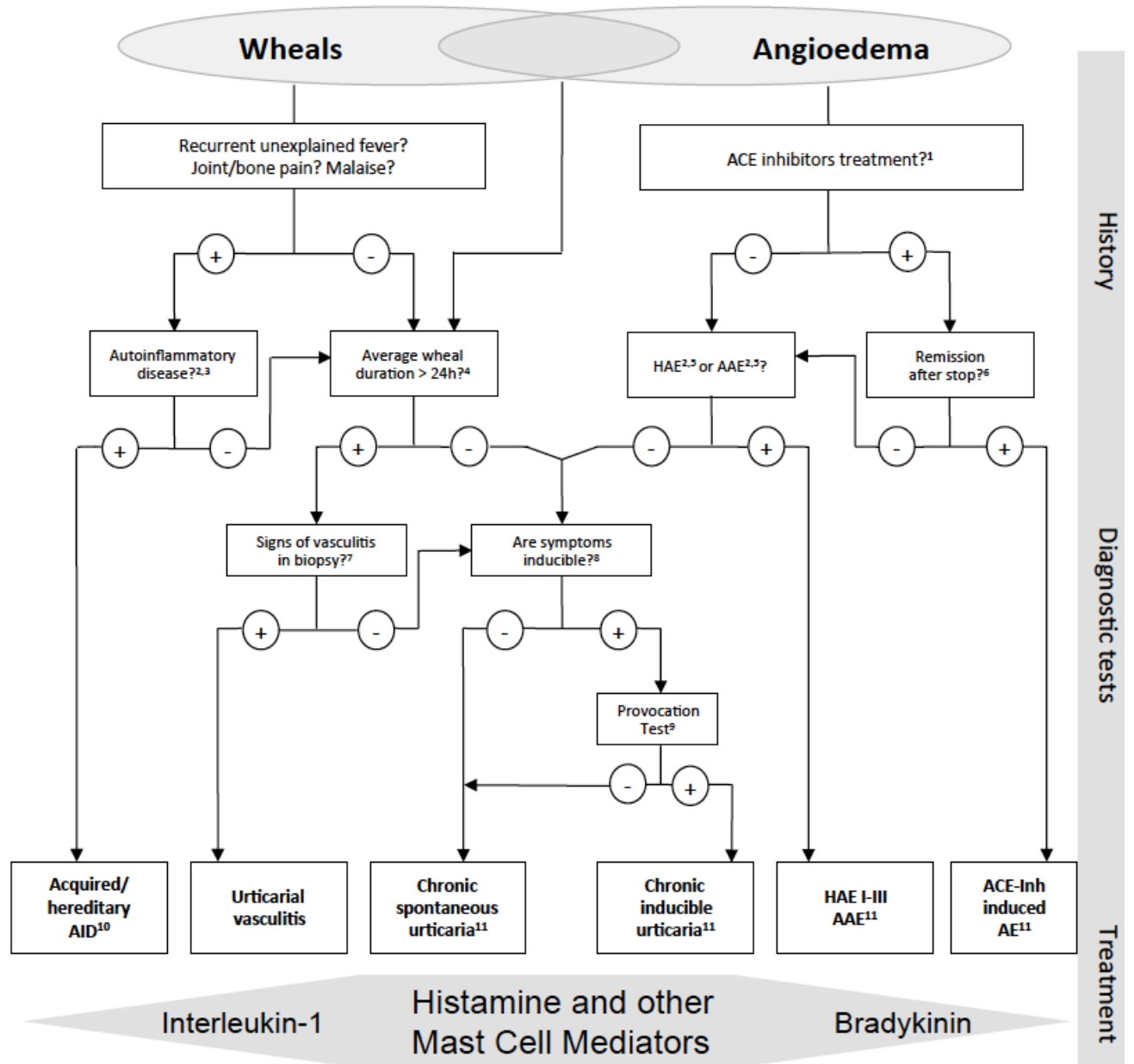
e.g. differences in diets and the prevalence of infections. Thus, it is important to remember that not all possible causative factors need to be investigated in all patients, and the first step in diagnosis is a thorough history, taking the following items into consideration:

1. Time of onset of disease
2. Shape, size, frequency/duration and distribution of wheals
3. Associated angioedema
4. Associated symptoms, e.g. bone/joint pain, fever, abdominal cramps
5. Family and personal history regarding wheals and angioedema
6. Induction by physical agents or exercise
7. Occurrence in relation to daytime, weekends, menstrual cycle, holidays, and foreign travel
8. Occurrence in relation to foods or drugs (e.g. NSAIDs, ACE-Inhibitors)
9. Occurrence in relation to infections, stress
10. Previous or current allergies, infections, internal/autoimmune diseases, gastric/intestinal problems or other disorders
11. Social and occupational history, leisure activities
12. Previous therapy and response to therapy including dosage and duration
13. Previous diagnostic procedures/results

The second step of the diagnosis is the physical examination of the patient. Where it is indicated by history and/or physical examination, further appropriate diagnostic tests should be performed. The selection of these diagnostic measures largely depends on the nature of the urticaria subtype, as summarized in Fig. 1 and Table 6.

**Figure 1.** Recommended diagnostic algorithm for chronic urticaria

Diagnostic algorithm for patients presenting with wheals, angioedema, or both. AAE: Acquired angioedema due to C1-inhibitor deficiency; ACE-Inh: angiotensin converting enzyme inhibitor; AE: angioedema; AID: Auto-inflammatory disease; HAE: Hereditary angioedema; RAS: Renin angiotensin system



## Figure legend

- 1 Apart from ACE inhibitors other renin inhibitors and sartans have been described to induce angioedema but much less frequently
- 2 Patients should be asked for a detailed family history and age of disease onset
- 3 Test for elevated inflammation markers (C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate), test for paraproteinemia in adults, look for signs of neutrophil-rich infiltrates in skin biopsy; perform gene mutation analysis for hereditary periodic fever syndromes (e.g. Cryopyrin-associated periodic syndrome), if strongly suspected.
- 4 Patients should be asked: "For how long does each individual wheal last?"
- 5 Test for Complement C4, C1-INH levels and function; in addition test for C1q and C1-INH antibodies, if AAE is suspected; do gene mutation analysis, if former tests are unremarkable but patient's history suggests hereditary angioedema.
- 6 If there is no remission after 6 months of ACE-inhibitor discontinuation C1-Inhibitor should be tested for.
- 7 Does the biopsy of lesional skin show damage of the small vessels in the papillary and reticular dermis and/or fibrinoid deposits in perivascular and interstitial locations suggestive of urticarial vasculitis?
- 8 Patients should be asked: "Can you make your wheals come? Can you bring out your wheals?"
- 9 In patients with a history suggestive of inducible urticaria standardized provocation testing according to international consensus recommendations (36) should be performed.
- 10 Acquired autoinflammatory syndromes include Schnitzler's syndrome as well as systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and adult-onset Still's disease (AOSD); hereditary autoinflammatory syndromes include Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) such as familial cold auto-inflammatory syndromes (FCAS), Muckle-Wells syndrome (MWS) and neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID), more rarely hyper-IgD syndrome (HIDS) and tumor necrosis factor receptor alpha-associated periodic syndrome (TRAPS).
- 11 In some rare cases recurrent angioedema is neither mast cell mediator-mediated nor bradykinin-mediated, and the underlying pathomechanisms remain unknown. These rare cases are referred to as "idiopathic angioedema" by some authors.

**Table 6.** Recommended diagnostic tests in frequent urticaria subtypes

Types	Subtypes	Routine diagnostic tests (recommended)	Extended diagnostic programme <sup>1</sup> (based on history)  For identification of underlying causes or eliciting factors and for ruling out possible differential diagnoses if indicated
Spontaneous urticaria	Acute spontaneous urticaria	None	None <sup>2</sup>
	CSU	Differential blood count. ESR and/ or CRP	Avoidance of suspected triggers (e.g. drugs); Conduction of diagnostic tests for (in no preferred order): (i) infectious diseases (e.g. <i>Helicobacter pylori</i> ); (ii) functional autoantibodies (e.g. autologous skin serum test); (iii) thyroid gland disorders (thyroid hormones and autoantibodies); (iv) allergy (skin tests and/or allergen avoidance test, e.g. allergen-free diet); (v) concomitant CIndU, see below (36)(vi) severe systemic diseases (e.g. tryptase); (vii) other (e.g. lesional skin biopsy)
Inducible urticaria	Cold urticaria	Cold provocation and threshold test <sup>3,4</sup>	Differential blood count and ESR or CRP, rule out other diseases, especially infections (37)
	Delayed pressure urticaria	Pressure test and threshold test <sup>3,4</sup>	None
	Heat urticaria	Heat provocation and threshold test <sup>3,4</sup>	None
	Solar urticaria	UV and visible light of different wave lengths and threshold test <sup>3</sup>	Rule out other light-induced dermatoses
	Symptomatic dermographism	Elicit dermographism and threshold test <sup>3,4</sup>	Differential blood count, ESR or CRP
	Vibratory angioedema	Test with vibration e.g. Vortex or	None

		mixer <sup>4</sup>	
	Aquagenic urticaria	Provocation testing <sup>4</sup>	None
	Cholinergic urticaria	Provocation and threshold testing <sup>4</sup>	None
	Contact urticaria	Provocation testing <sup>4</sup>	None

ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein.

<sup>1</sup>Depending on suspected cause.

<sup>2</sup>Unless strongly suggested by patient history, e.g. allergy.

<sup>3</sup>All tests are done with different levels of the potential trigger to determine the threshold.

<sup>4</sup>For details on provocation and threshold testing see (36)

### Should differential diagnoses be considered in patients with chronic spontaneous urticaria?

**We recommend that differential diagnoses be considered in all patients with signs or symptoms suggestive of chronic urticaria based on the guideline algorithm.**

(consensus-based)

↑↑

**> 90%  
consensus**

### What routine diagnostic measures should be performed in chronic spontaneous urticaria?

**We recommend limited investigations. Basic tests include differential blood count and CRP and/or ESR.**

(consensus-based)

**In CSU, we recommend performing further diagnostic measures based on the patient history and examination, especially in patients with long standing and/or uncontrolled disease.**

↑↑

**> 90%  
consensus**

(consensus-based)		
-------------------	--	--

<b>Should routine diagnostic measures be performed in chronic inducible urticaria?</b>		
<b>We recommend using provocation testing to diagnose chronic inducible urticaria.</b>		
<b>We recommend to use provocation threshold measurements and the UCT to measure disease activity and control in patients with chronic inducible urticaria, respectively.</b>	↑↑	> 90% consensus
(consensus-based)		

Intensive and costly general screening programs for causes of urticaria are strongly advised against. The factors named in Table 6 in the extended programme should only be investigated based on patient history. Type I allergy is an extremely rare cause of CSU. In contrast, pseudo-allergic (non-allergic hypersensitivity reactions) to NSAIDs or food may be more relevant for CSU. Diagnosis should be based on history of NSAID intake or a pseudo-allergic elimination diet protocol. Bacterial, viral, parasitic, or fungal infections, e.g. with *H. pylori*, streptococci, staphylococci, *Yersinia*, *Giardia lamblia*, *Mycoplasma pneumoniae*, hepatitis viruses, *norovirus*, *parvovirus B19*, *Anisakis simplex*, *Entamoeba* spp, *Blastocystis* spp, have been implicated to be underlying causes of urticaria (38-40). The frequency and relevance of infectious diseases varies considerably between different patient groups and different geographical regions. For example, *Anisakis simplex*, a sea fish nematode, has only been discussed as a possible cause of recurrent acute spontaneous urticaria in areas of the world



where uncooked fish is eaten frequently (41, 42). The relevance of *H. pylori*, dental or ear, nose and throat infections also appears to vary between patient groups (40, 43-46). More research is needed in order to make definitive recommendations regarding the role of infection in urticaria.

Routine screening for malignancies in the diagnosis of underlying causes for urticaria is not suggested. Although it is noted that a slightly increased prevalence has been reported in Taiwan (47) there is not sufficient evidence available for a causal correlation of urticaria with neoplastic diseases. Ruling out malignancies is however warranted if patient history (e.g. sudden loss of weight) points to this.

Currently, the only generally available tests to screen for autoantibodies against either IgE or FcεR1 (the high affinity IgE receptor) are the Autologous Serum Skin Test (ASST) and basophil activation tests (BATs). The ASST is a nonspecific screening test that evaluates the presence of serum histamine-releasing factors of any type, not just histamine-releasing autoantibodies. The ASST should be performed with utmost care since infections might be transmitted if, by mistake, patients were injected with someone else's serum. The subject is further elucidated in a separate EAACI/GA<sup>2</sup>LEN position paper (48, 49).

BATs assess histamine release or upregulation of activation markers of donor basophils in response to stimulation with the serum of CSU patients. BATs can help to co-assess disease activity in patients with urticaria (50, 51) as well as to diagnose autoimmune urticaria (52). Furthermore, BAT can be used as a marker for responsiveness to ciclosporin A or omalizumab (53, 54).

In some subjects with active CSU, several groups have noted blood basopenia and that blood basophils exhibit suppressed IgE receptor-mediated histamine release to anti-IgE. Blood basophils are detected in skin lesions of CSU patients (19). CSU remission is associated with increases in blood basophil numbers and IgE receptor-triggered histamine response (55, 56). A rise in basophil number is also observed during anti-IgE treatment(57) This finding, however, needs to be examined in future research and currently does not lead to diagnostic recommendations. However, it should be noted that a low basophil blood count should not result in further diagnostic procedures. It is also known, that levels of D-dimer are significantly higher in patients with active CSU and decrease according to the clinical response of the disease to omalizumab. The relevance of this finding is not yet clear and currently it is not recommended to measure D-dimer levels (58, 59).

### Assessment of disease activity, impact and control

Disease activity in spontaneous urticaria should be assessed both in clinical care and trials with the UAS7 (Table 7), a unified and simple scoring system that was proposed in the last version of the guidelines and has been validated (60, 61). The UAS7 is based on the assessment of key urticaria signs and symptoms (wheals and pruritus), which are documented by the patient, making this score especially valuable. The use of the UAS7 facilitates comparison of study results from different centres. As urticaria activity frequently changes, the overall disease activity is best measured by advising patients to document 24-h self-evaluation scores once daily for several days. The UAS7, i.e. the sum score of 7 consecutive days, should be used in routine clinical practice to determine disease activity and response to treatment of patients with CSU. For patients with angioedema, a novel activity score, the Angioedema Activity Score (AAS) has been developed and validated (62). In addition to disease activity, it is important to assess the impact of disease on quality of life as well as disease control both in clinical practice and trials. Recently, the Urticaria Control Test (UCT) has become valuable in the assessment of patients' disease status (63, 64). The UCT was developed and validated to determine the level of disease control in all forms of CU (CSU and CIndU). The UCT has only four items with a clearly defined cut off for patients with “well-controlled” vs. “poorly controlled” disease, and it is thus suited for the management of patients in routine clinical practice. The cut-off value for a well-controlled disease is 12 out of 16 possible points. This helps to guide treatment decisions.

Patients should be assessed for disease activity, impact and control at the first and every follow up visit, acknowledging that some tools, e.g. the UAS can only be used prospectively and others, e.g. the UCT, allow for retrospective assessment. Validated instruments such as the UAS7, AAS, CU-Q2oL, AE-QoL and UCT should be used in CU for this purpose.

<b>Should patients with chronic urticaria be assessed for disease activity, impact, and control?</b>		
<b>We recommend that patients with CU be assessed for disease activity, impact, and control at every visit.</b> (consensus-based)	↑↑	<b>&gt; 90% consensus</b>

<b>Which instruments should be used to assess and monitor disease activity in chronic spontaneous urticaria patients?</b>		
<b>We suggest the use of the urticaria activity score, UAS7, and of the angioedema activity score, AAS, for assessing disease activity in patients with chronic spontaneous urticaria.</b>  (consensus-based)	↑	<b>&gt; 90% consensus</b>
<b>Which instruments should be used to assess and monitor quality of life impairment in chronic spontaneous urticaria patients?</b>		
<b>We suggest the use of the chronic urticaria quality of life questionnaire, CU-Q2oL, and the angioedema quality of life questionnaire, AE-QoL, for assessing quality of life impairment in patients with chronic spontaneous urticaria.</b>  (consensus-based)	↑	<b>&gt; 90% consensus</b>
<b>Which instruments should be used to assess and monitor disease control in chronic spontaneous urticaria patients?</b>		
<b>We suggest the use of the urticaria control test, UCT, for assessing disease control in patients with chronic spontaneous urticaria.</b>  (consensus-based)	↑	<b>&gt; 90% consensus</b>

In CIndU, the threshold of the eliciting factor(s) should be determined to assess disease activity, e.g. critical temperature and stimulation time thresholds for cold provocation in cold urticaria. These thresholds allow both patients and treating physicians to evaluate disease activity and response to treatment (65-70).

**Table 7.** The urticaria activity score (UAS7) for assessing disease activity in CSU

Score	Wheals	Pruritus
0	None	None
1	Mild (<20 wheals/24 h)	Mild (present but not annoying or troublesome)
2	Moderate (20-50 wheals/24 h)	Moderate (troublesome but does not interfere with normal daily activity or sleep)
3	Intense (>50 wheals/24 h or large confluent areas of wheals)	Intense (severe pruritus, which is sufficiently troublesome to interfere with normal daily activity or sleep)

Sum of score: 0-6 for each day is summarized over one week (maximum 42)

### ***The diagnostic work up in CIndU***

In CIndUs, the routine diagnostic work up should follow the consensus recommendations on the definition, diagnostic testing, and management of CIndUs (36). Diagnostics in CIndU are used to identify the subtype of CIndU and to determine trigger thresholds (36). The latter is important as it allows for assessing disease activity and response to treatment. For most types of CIndU, validated tools for provocation testing are meanwhile available (36). Examples include cold and heat urticaria, where a Peltier element-based provocation device (TempTest®) is available (71), symptomatic dermographism for which a dermatographometer (FricTest®) has been developed (72, 73), and delayed pressure urticaria. In cholinergic urticaria, a graded provocation test with office-based methods, e.g. pulse-controlled ergometry, is available (68, 74). Patients with contact urticaria or aquagenic urticaria should be assessed by appropriate cutaneous provocation tests (36).

### ***Diagnosis in Children***

Urticaria can occur in all age groups, including infants and young children. Although data for childhood CSU is still sparse, recent investigations indicate that the prevalence of CIndUs and

CSU, and underlying causes of CSU are very similar to the prevalence and causes in adults, with some minor differences (75-78).

Thus, the diagnostic approaches for children should be similar to those in adults.

The diagnostic work up of CSU in children has the same aims as in adults: 1) Differential diagnoses should be excluded with a special focus on Cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). CAPS is a rare disease with a urticaria-like rash that manifests in childhood (79). 2) If possible, i.e. depending on the age of the child, disease activity, impact and control should be assessed using assessment tools similar to those used in adults, although it has to be noted that no validated disease specific tools for children are available as of now. 3) Triggers of exacerbation should be identified and, where indicated, underlying causes, which appear to be similar to those in adults, should be searched for. In children with CIndU, similar tests for provocation and the determination of trigger thresholds should be performed

## Management of Urticaria

### *Basic considerations*

1. The goal of treatment is to treat the disease until it is gone.
2. The therapeutic approach to CU can involve
  - a. the identification and elimination of underlying causes,
  - b. the avoidance of eliciting factors,
  - c. tolerance induction, and/or
  - d. the use of pharmacological treatment to prevent mast cell mediator release and/or the effects of mast cell mediators
3. Treatment should follow the basic principles of treating as much as needed and as little as possible. This may mean stepping up or stepping down in the treatment algorithm according to the course of disease.

<b>Should treatment aim at complete symptom control in urticaria?</b>		
<b>We recommend aiming at complete symptom control in urticaria, considering as much as possible the safety and the quality of life of each individual patient.</b>  (consensus-based)	↑↑	<b>&gt; 90% consensus</b>

## ***Identification and elimination of underlying causes and avoidance of eliciting factors***

To eliminate an underlying cause, an exact diagnosis is a basic prerequisite. The identification of a cause in CU is, however, difficult in most cases, e.g. infections may be a cause, aggravating factor or unrelated. The only definite proof of a causative nature of a suspected agent or trigger is the remission of symptoms following elimination and recurrence of symptoms following re-challenge in a double-blind provocation test. Spontaneous remission of urticaria can occur any time, the elimination of a suspected cause or trigger can also occur coincidentally.

*Drugs.* When these agents are suspected in the course of diagnostic work up, they should be omitted entirely or substituted by another class of agents if indispensable. Drugs causing non-allergic hypersensitivity reactions (the prototypes being NSAIDs) cannot only elicit, but can also aggravate preexisting CSU (80), so that elimination in the latter case will only improve symptoms in some patients.

<b>Should patients with chronic spontaneous urticaria be advised to discontinue medication that is suspected to worsen the disease?</b>		
<b>We recommend advising patients with chronic spontaneous urticaria to discontinue medication that is suspected to worsen the disease, e.g. NSAIDs.</b>  (consensus-based)	↑↑	<b>&gt; 90% consensus</b>

*Physical stimuli.* Avoidance of physical stimuli for the treatment of CIndUs is desirable, but mostly very difficult to achieve. Detailed information about the physical properties of the respective stimulus should make the patient sufficiently knowledgeable to recognize and control exposure in normal daily life. Thus, for instance, it is important in delayed pressure urticaria and in symptomatic dermographism to point out that pressure is defined as force per area and that simple measures, such as broadening of the handle of heavy bags for pressure urticaria or reducing friction in case of symptomatic dermographism, may be helpful in the prevention of symptoms. Similar considerations hold for cold urticaria where the impact of the wind chill factor in cold winds needs to be remembered. For solar urticaria, the exact identification of the range of eliciting wave lengths may be important for the appropriate selection of sunscreens or for the selection of light bulbs with an UV-A filter. However, in

many patients, the threshold for the relevant physical trigger is low and total avoidance of symptoms is virtually impossible. For example, severe symptomatic dermographism is sometimes confused with CSU because seemingly spontaneous hives are observed where even loose-fitting clothing rubs on the patient's skin or unintentional scratching by patients readily causes the development of wheals in that area.

*Eradication of infectious agents and treatment of inflammatory processes.* In contrast to CIndU, CSU is often reported to be associated with a variety of inflammatory or infectious diseases. This is regarded as significant in some instances, but some studies show conflicting results and have methodological weaknesses. These infections, which should be treated appropriately, include those of the gastrointestinal tract like *H. pylori* infection or bacterial infections of the nasopharynx (81) (even if association with urticaria is not clear in the individual patient and a meta-analysis shows overall low evidence for eradication therapy (81), *H. pylori* should be eliminated as an association with gastric cancer is suggested (82)). Bowel parasites, a rare possible cause of CSU in developed industrial countries, should be eliminated if indicated (81, 83). In the past, intestinal candidiasis was regarded as a highly important underlying cause of CSU (81), but more recent findings fail to support a significant causative role (84). Apart from infectious diseases, chronic inflammatory processes due to diverse other diseases have been identified as potentially triggering CSU. This holds particularly for gastritis, reflux oesophagitis or inflammation of the bile duct or gall bladder (85, 86). However, similar to infections, it is not easily possible to discern whether any of these are relevant causes of CSU but should be treated as many of them may be also associated with development of malignancies.

*Reduction of physical and emotional stress.* Although the mechanisms of stress-induced exacerbation are not well investigated, some evidence indicates that disease activity and severity are correlated with stress levels (87). This holds true for emotional stress as well as physical stress which in some entities can be relevant for the development of symptoms such as in cholinergic urticaria (88).

*Reduction of functional autoantibodies.* Direct reduction of functional autoantibodies by plasmapheresis has been shown to be of temporary benefit in some, severely affected patients (89). Due to limited experience and high costs, this therapy is suggested for autoantibody-positive CSU patients who are unresponsive to all other forms of treatment.

*Dietary management.* IgE-mediated food allergy is extremely rarely the underlying cause of CSU (90, 91). If identified, the specific food allergens need to be omitted as far as possible which leads to a remission within less than 24 hours. In some CSU patients, pseudoallergic

reactions (non-IgE-mediated hypersensitivity reactions) to naturally occurring food ingredients and in some cases to food additives have been observed (90-95). A pseudoallergen-free diet, containing only low levels of natural as well as artificial food pseudoallergens, has been tested in different countries (96) and also a low histamine diet may improve symptoms in those patients (97). Those diets are controversial and as yet unproven in well designed double blinded placebo controlled studies. However, when used they must usually be maintained for a minimum of 2-3 weeks before beneficial effects are observed. However, it should be pointed out that this kind of treatment requires cooperative patients and success rates may vary considerably due to regional differences in food and dietary habits. More research is necessary on the effect of natural and artificial ingredients of food in causing urticaria.

### ***Inducing tolerance***

Inducing tolerance can be useful in some subtypes of urticaria. Examples are cold urticaria, cholinergic urticaria, and solar urticaria, where even a rush therapy with UV-A has been proven to be effective within 3 days (98). However, tolerance induction is only lasting for a few days, thus a consistent daily exposure to the stimulus just at threshold level is required. Tolerance induction and maintenance are often not accepted by patients, e.g. in the case of cold urticaria where daily cold baths/showers are needed to achieve this

### ***Symptomatic pharmacological treatment***

A basic principle of the pharmacological treatment is to aim at complete symptom relief. Another general principle in pharmacotherapy is to use as much as needed and as little as possible. The extent and selection of medication may therefore vary in the course of the disease.

The main option in therapies aimed at symptomatic relief is to reduce the effect of mast cell mediators such as histamine, PAF and others on the target organs. Many symptoms of urticaria are mediated primarily by the actions of histamine on H<sub>1</sub>-receptors located on endothelial cells (the wheal) and on sensory nerves (neurogenic flare and pruritus). Thus, continuous treatment with H<sub>1</sub>-antihistamines is of eminent importance in the treatment of urticaria (safety data are available for use of several years continuously). Continuous use of H<sub>1</sub>-antihistamines in CU is supported not only by the results of clinical trials (99, 100) but also by the mechanism of action of these medications, i.e. that they are inverse agonists with



preferential affinity for the inactive state of the histamine H<sub>1</sub>-receptor and stabilize it in this conformation, shifting the equilibrium towards the inactive state.

However, other mast cell mediators (PAF, leukotrienes, cytokines) can also be involved and a pronounced cellular infiltrate including basophils, lymphocytes and eosinophils may be observed (101). These may respond completely to a brief burst of corticosteroid and may be relatively refractory to antihistamines.

These general considerations on pharmacotherapy refer to all forms of acute and chronic urticaria. The difference between spontaneous urticaria and CIndU is however that in some forms of physical urticaria e.g. cold urticaria instead of continuous treatment on demand treatment may be useful. Especially if the patient knows of a planned trigger such as expected cold exposure when going for a swim in summer the intake of an antihistamine 2 hours prior to the activity may be sufficient.

Antihistamines have been available for the treatment of urticaria since the 1950s. The older first generation antihistamines have pronounced anticholinergic effects and sedative actions on the central nervous system (CNS) and many interactions with alcohol and drugs affecting the CNS, such as analgesics, hypnotics, sedatives and mood elevating drugs, have been described. They can also interfere with rapid eye movement (REM) sleep and impact on learning and performance. Impairment is particularly prominent during multi-tasking and performance of complex sensorimotor tasks such as driving. In a GA<sup>2</sup>LEN position paper (102) it is strongly recommended not to use first generation antihistamines any longer in allergy both for adults and especially in children. This view is shared by the WHO guideline ARIA (103). Based on strong evidence regarding potential serious side-effects of old sedating antihistamines (lethal overdoses have been reported) we recommend against the use of these sedating antihistamines for the routine management of CU as first line agents, except for the rare places worldwide in which modern 2nd generation antihistamines are not available. The side-effects of first generation H<sub>1</sub>-antihistamines are most pronounced for promethazine, diphenhydramine, ketotifen and chlorphenamine and are well-understood. They penetrate the blood-brain barrier, bind to H<sub>1</sub>-receptors in the CNS and interfere with the neurotransmitter effects of histamine. Positron-emission tomography (PET) studies document their penetration into the human brain and provide a new standard whereby CNS H<sub>1</sub>-receptor occupancy can be related directly to effects on CNS function (104).

The development of modern 2nd generation antihistamines led to drugs which are minimally or non-sedating and free of anticholinergic effects. However, two of the earlier modern 2nd generation drugs, astemizole and terfenadine, which were essentially pro-drugs requiring

hepatic metabolism to become fully active, had cardiotoxic effects if this metabolism was blocked by concomitant administration of inhibitors of the cytochrome P450 (CYP) 3A4 isoenzyme, such as ketoconazole or erythromycin. These two drugs are no longer available in most countries and we recommend that they are not used.

Further progress with regard to drug safety has been achieved in the last few decades with a considerable number of newer modern 2nd generation antihistamines (104). Not all antihistamines have been tested specifically in urticaria, but many non-sedating antihistamines studies are available, e.g. cetirizine, desloratadine, fexofenadine, levocetirizine, loratadine, ebastine, rupatadine and bilastine. Modern 2nd generation antihistamines should be considered as the first line symptomatic treatment for urticaria because of their good safety profile. However, up to date, well designed clinical trials comparing the efficacy and safety of modern 2nd generation H<sub>1</sub>-antihistamines in urticaria are largely lacking.

<b>Are 2<sup>nd</sup> H<sub>1</sub>-antihistamines to be preferred over 1<sup>st</sup> generation H<sub>1</sub>-antihistamines for the treatment of chronic urticaria?</b>		
<b>We suggest 2nd generation H<sub>1</sub>-antihistamines over 1st generation H<sub>1</sub>-antihistamines for the treatment of patients with chronic urticaria.</b> (evidence-based and consensus-based)	↑	<b>&gt; 90% consensus</b>
<b>Should modern 2nd generation H<sub>1</sub>-antihistamines be used as first-line treatment of urticaria?</b>		
<b>We recommend 2nd generation H<sub>1</sub>-antihistamines as first-line treatment of chronic urticaria.</b> (evidence-based and consensus-based)	↑↑	<b>&gt; 90% consensus</b>
<b>Should modern 2nd generation H<sub>1</sub>-antihistamines be taken regularly or as needed by patients with chronic urticaria?</b>		
<b>We suggest 2nd generation H<sub>1</sub>-antihistamines to be taken regularly for the treatment of patients with chronic urticaria.</b> (evidence-based and consensus-based)	↑	<b>&gt; 90% consensus</b>

<b>Should different 2<sup>nd</sup> H<sub>1</sub>-antihistamines be used at the same time?</b>		
<b>We recommend against using different H<sub>1</sub>-antihistamines at the same time.</b>  (consensus-based)	⇓	<b>&gt; 90% consensus</b>

There are studies showing the benefit of a higher dosage of 2<sup>nd</sup> generation antihistamines in individual patients (105-107) corroborating earlier studies which came to the same conclusion employing first generation antihistamines (108, 109). This has been verified in studies using up to fourfold higher than recommended doses of bilastine, cetirizine, desloratadine, ebastine, fexofenadine, levocetirizine, and rupatadine (105, 106, 110-113) .

In summary, these studies suggest that the majority of patients with urticaria not responding to standard doses will benefit from up-dosing of antihistamines. Modern 2nd generation antihistamines at licensed doses are first line treatment in urticaria and up dosing is second line treatment (Fig. 2).

<b>Is an increase in the dose to fourfold of modern 2nd generation H<sub>1</sub>-antihistamines useful and to be preferred over other treatments in urticaria (second-line treatment)?</b>		
<b>We suggest up dosing 2nd generation H<sub>1</sub>-antihistamines up to 4-fold in patients with chronic urticaria unresponsive to 2nd generation H<sub>1</sub>-antihistamines 1-fold.</b>  (evidence-based and consensus-based)	↑	<b>&gt; 90% consensus</b>
<b>If there is no improvement, should higher than fourfold doses of 2nd generation H<sub>1</sub>-antihistamines be used?</b>		
<b>We recommend against using higher than 4-fold standard dosed H<sub>1</sub>-antihistamines in chronic urticaria.</b>  (consensus-based)	⇓	<b>&gt; 90% consensus</b>

### ***Further therapeutic possibilities for antihistamines-refractory patients***

Omalizumab (anti-IgE) has been shown to be very effective and safe in the treatment of CSU (114-119). Omalizumab has also been reported to be effective in CIndU (120, 121) including cholinergic urticaria (122), cold urticaria (70, 123), solar urticaria (124), heat urticaria (125), symptomatic dermographism (69, 126), as well as delayed pressure urticaria (127). In CSU, omalizumab prevents angioedema development (128), markedly improves quality of life (8, 129), is suitable for long-term treatment (130), and effectively treats relapse after discontinuation (130, 131). Omalizumab, in CU, is effective at doses from 150 – 300 mg per month. Dosing is independent of total serum IgE (132). The recommended dose in CSU is 300 mg every four weeks. The licensed doses and treatment duration vary between different countries.

#### **Is omalizumab useful as add-on treatment in patients unresponsive to high doses of H<sub>1</sub>-antihistamines (third-line treatment of urticaria)?**

**We recommend adding on omalizumab\* for the treatment of patients with CU unresponsive to 2nd generation H<sub>1</sub>-antihistamines.**

(evidence-based and consensus-based)

**\* currently licensed for urticaria**

↑↑

**> 90%  
consensus**

Ciclosporin A also has a moderate, direct effect on mast cell mediator release (133, 134). Efficacy of ciclosporin A in combination with a modern 2nd generation H<sub>1</sub>-antihistamine has been shown in placebo controlled trials (135-137) as well as open controlled trials (138) in CSU, but this drug cannot be recommended as standard treatment due to a higher incidence of adverse effects (136). Ciclosporin A is off-label for urticaria and is recommended only for patients with severe disease refractory to any dose of antihistamine and omalizumab in combination. However ciclosporin A has a far better risk/benefit ratio compared with long-term use of steroids.

**Is ciclosporin A useful as add-on treatment in patients unresponsive to high doses of H<sub>1</sub>-antihistamines (third-line treatment of urticaria)?**

**We suggest adding on ciclosporin A for the treatment of patients with CU unresponsive to 2<sup>nd</sup> generation H<sub>1</sub>-antihistamines.**

(evidence-based and consensus-based)

↑

**> 90%  
consensus**

*Comment by the authors: as shown in the consensus-based treatment algorithm (Figure 2), which was voted on later, it was decided that omalizumab should be tried before ciclosporin A since the latter is not licensed for urticaria and has an inferior profile of adverse effects.*

Some previous RCTs have assessed the use of leukotriene receptor antagonists. Studies are difficult to compare due to different populations studied, e.g., inclusion of only aspirin and food additive intolerant patients or exclusion of ASST-positive patients. In general the level of evidence for the efficacy of leukotriene receptor antagonists in urticaria is low but best for montelukast.

**Are leukotriene antagonists useful as add-on treatment in patients unresponsive to high doses of H<sub>1</sub>-antihistamines?**

**We cannot make a recommendation with respect to montelukast as add-on treatment to H<sub>1</sub>-antihistamines in patients with chronic urticaria unresponsive to H<sub>1</sub>-antihistamines.**

(evidence-based and consensus-based)

0

**> 90%  
consensus**

At present, topical corticosteroids are frequently and successfully used in many allergic diseases, but in urticaria topical steroids are not helpful (with the possible exception of pressure urticaria on soles as alternative therapy with low evidence). If systemic corticosteroids are used, doses between 20-50mg/d for prednisone are required with obligatory side effects on long-term use. There is a strong recommendation against the long-term use of corticosteroids outside specialist clinics. Depending on the country it must be noted that steroids are also not licensed for CU (e.g. in Germany prednisolone is only licensed

for acute urticaria). For acute urticaria and acute exacerbations of CSU, a short course of oral corticosteroids, i.e. treatment of a maximum of up to 10 days, may, however, be helpful to reduce disease duration/activity (139, 140). Nevertheless, well-designed RCTs are lacking.

<b>Should oral corticosteroids be used as add-on treatment in the treatment of urticaria?</b>		
<b>We recommend against the long-term use of systemic glucocorticosteroids in CU.</b> (consensus-based)	⇓	<b>&gt; 90% consensus</b>
<b>We suggest considering a short course of systemic glucocorticosteroids in patients with an acute exacerbation of CU.</b> (consensus-based)	↑	<b>&gt; 90% consensus</b>

While antihistamines at up to quadruple the manufacturers' recommended dosages will control symptoms in a large part of patients with urticaria in general practice, alternative treatments are needed for the remaining unresponsive patients. Before changing to an alternative therapy, it is recommended to wait for 1–4 weeks to allow full effectiveness.

Since the severity of urticaria may fluctuate, and spontaneous remission may occur at any time, it is also recommended to re-evaluate the necessity for continued or alternative drug treatment every 3–6 months.

Except for omalizumab and ciclosporin A, which both have restrictions due to their high cost, many of the alternative methods of treatment, such as combinations of modern 2nd generation H<sub>1</sub>-antihistamines with leukotriene receptor antagonists, are based on clinical trials with low levels of evidence (Table 9). Based on the level of evidence the recommended third line and fourth line treatment options are thus limited (see algorithm fig.2).

For H<sub>2</sub>-antagonists and dapsone, recommended in the previous versions of the guideline, are now perceived to have little evidence to maintain them as recommendable in the algorithm but they may still have relevance as they are very affordable in some more restricted health care systems. Sulfasalazine, methotrexate, interferon, plasmapheresis, phototherapy, intravenous immunoglobulins (IVIG/IGIV) and other treatment options have low quality evidence or just case series have been published (2) (Table 9). Despite the lack of published

evidence, all these drugs may be of value to individual patients in the appropriate clinical context (141)

<b>Are H<sub>2</sub>-antihistamines useful as add-on treatment in patients unresponsive to low or high doses of H<sub>1</sub>-antihistamines?</b>		
<b>We cannot make a recommendation for or against the combined use of H<sub>1</sub>-and H<sub>2</sub>-antagonists in patients with chronic urticaria.</b> (evidence-based and consensus-based)	<b>0</b>	<b>&gt; 75% consensus</b>

Antagonists of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) (142) and IVIG/IGIV (143-146), which have been successfully used in case reports, are recommended currently only to be used in specialized centers as last option (i.e., anti-TNF-alpha for delayed pressure urticaria and IVIG/IGIV for CSU) (147, 148).

For the treatment of CSU and symptomatic dermographism, UV-B (narrow band-UVB, TL01), UV-A and PUVA treatment for 1–3 months can be added to antihistamine treatment (149-151).

Some treatment alternatives formerly proposed have been shown to be ineffective in double-blind, placebo controlled studies and should no longer be used as the grade of recommendation is low. These include tranexamic acid and sodium cromoglycate in CSU (152, 153), nifedipine in symptomatic dermographism/urticaria factitia (154) and colchicine and indomethacin in delayed pressure urticaria (155, 156). However, more research may be needed for patient subgroups, e.g recently (157) a pilot study of patients with elevated D-dimer levels showed heparin and tranexamic acid therapy may be effective.

<b>Could any other treatment options be recommended as third-line treatment in urticaria?</b>		
<b>We cannot make a recommendation with respect to further treatment options.</b> (evidence-based and consensus-based)	<b>0</b>	<b>&gt; 90% consensus</b>

## ***Treatment of special populations***

### **Children**

Many clinicians use first generation, sedating H<sub>1</sub>-antihistamines as their first choice in the treatment of children with allergies assuming that the safety profile of these drugs is better known than that of the modern 2nd generation H<sub>1</sub>-antihistamines due to a longer experience with them. Also, the use of modern 2nd generation H<sub>1</sub>-antihistamines is not licensed for use in children less than 6 months of age in many countries while the recommendation for the first generation H<sub>1</sub>-antihistamines is sometimes less clear since these drugs were licensed at a time when the code of good clinical practice for the pharmaceutical industry was less stringent. As a consequence many doctors choose first generation antihistamines which, as pointed out above, have a lower safety profile compared with modern 2nd generation H<sub>1</sub>-antihistamines. A strong recommendation was made by the panel to discourage the use of first generation antihistamines in infants and children. Thus, in children the same first line treatment and up-dosing (weight and age adjusted) is recommended as in adults. Only medications with proven efficacy and safety in the paediatric population should be used. Cetirizine (158), desloratadine (159, 160), fexofenadine (161), levocetirizine (162), rupatadine (163), bilastine (164) and loratadine (158) have been well studied in children and their long-term safety has been well established in the paediatric population. In addition, the choice of the modern 2nd generation H<sub>1</sub>-antihistamines in children depends on the age and availability as not all are available as syrup or fast dissolving tablet suitable for children. The lowest licensed age also differs from country to country. All further steps should be based on individual considerations and be taken carefully as up-dosing of antihistamines and further treatment options are not well studied in children.

<b>Should the same treatment algorithm be used in children?</b>		
<b>We suggest using the same treatment algorithm with caution in children with chronic urticaria.</b>  (consensus-based)	↑	<b>&gt; 90% consensus</b>



## **Pregnant and lactating women**

The same considerations in principle apply to pregnant and lactating women. In general, use of any systemic treatment should generally be avoided in pregnant women, especially in the first trimester. On the other hand, pregnant women have the right to the best therapy possible. While the safety of treatment has not been systematically studied in pregnant women with urticaria, it should be pointed out that the possible negative effects of increased levels of histamine occurring in urticaria have also not been studied in pregnancy. Regarding treatment, no reports of birth defects in women having used modern 2nd generation antihistamines during pregnancy have been reported to date. However, only small sample size studies are available for cetirizine (165) and one large meta-analysis for loratadine (166). Furthermore, as several modern 2nd generation antihistamines are now prescription free and used widely in both allergic rhinitis and urticaria, it must be assumed that many women have used these drugs especially in the beginning of pregnancy, at least before the pregnancy was confirmed. Nevertheless, since the highest safety is mandatory in pregnancy, the suggestion for the use of modern 2nd generation antihistamines is to prefer loratadine with the possible extrapolation to desloratadine and cetirizine with a possible extrapolation to levocetirizine. All H<sub>1</sub>-antihistamines are excreted in breast milk in low concentrations. Use of second-generation H<sub>1</sub>-antihistamines is advised, as nursing infants occasionally develop sedation from the old first-generation H<sub>1</sub>-antihistamines transmitted in breast milk.

The increased dosage of modern 2nd generation antihistamines can only be carefully suggested in pregnancy since safety studies have not been done, and with loratadine it must be remembered that this drug is metabolized in the liver which is not the case for its metabolite desloratadine. First generation H<sub>1</sub>-antihistamines should be avoided (102). The use of omalizumab in pregnancy has been proven to be safe and to date there is no indication of teratogenicity (167-169). All further steps should be based on individual considerations, with a preference for medications that have a satisfactory risk-to-benefit ratio in pregnant women and neonates with regard to teratogenicity and embryotoxicity. For example, ciclosporin, although not teratogenic, is embryo-toxic in animal models and is associated with preterm delivery and low birth weight in human infants. Whether the benefits of ciclosporin in CU are worth the risks in pregnant women will have to be determined on a case-by-case basis. However, all decisions should be reevaluated according to the current recommendations published by regulatory authorities.

Should the same treatment algorithm be used in pregnant women and during lactation?		
<p><b>We suggest using the same treatment algorithm with caution both in pregnant and lactating women after risk benefit assessment. Drugs contraindicated in pregnancy should not be used.</b></p> <p>(consensus-based)</p>	↑	<b>&gt; 90% consensus</b>

### Need for further research

The panel and participants identified several areas in which further research is needed. These points are summarized in Table 8.

**Table 8.** Areas of further research in urticaria.

- Global epidemiology, in adults and children
- The socio-economic consequences
- Identification of mast cell/basophil activating factors
- Identification of new histological markers
- Identification of serum biomarkers of urticarial activity/mast cell activation
- Determination of minimal important differences for instruments that assess disease activity or impact relevant response (e.g. UAS, CU-Q2oL)
- Clarification of the role of coagulation/coagulation factors in CSU
- Development of commercially available in vitro tests for detecting serum auto-antibodies for anti-IgE or anti-FcεRI
- Evaluation of IgE-auto-antibodies
- Clarification of associated psychiatric /psychosomatic diseases and their impact
- Pathomechanisms in antihistamine-resistant urticaria/angioedema
- Double blind control trials comparing different modern 2nd generation H<sub>1</sub>-antihistamines in higher doses in CSU and different subtypes of urticaria
- Regular versus on demand use of H<sub>1</sub>-antihistamines on the duration of urticaria / severity of urticaria
- Safety profile of available treatments, long term phamacosurveillance
- Multicentre studies on the possible effect of anticoagulants (oral and heparin derivatives) on CSU
- Controlled multicenter trials on the possible effect of add-on of H<sub>2</sub>-antihistamines, montelukast, sulfones (dapsone/sulfasalazine), methotrexate, azathioprine

## **Acknowledgement**

Important: As this is a global guideline no comment is given regarding the licensing of the drugs mentioned for the treatment of urticaria. It is in the duty of the treating physician to adhere to the relevant local regulations.

Physicians and specialists who contributed to the development of this revision and update of the guidelines by active participation in the democratic process and discussion within the 5th International Consensus Meeting on Urticaria 2016.

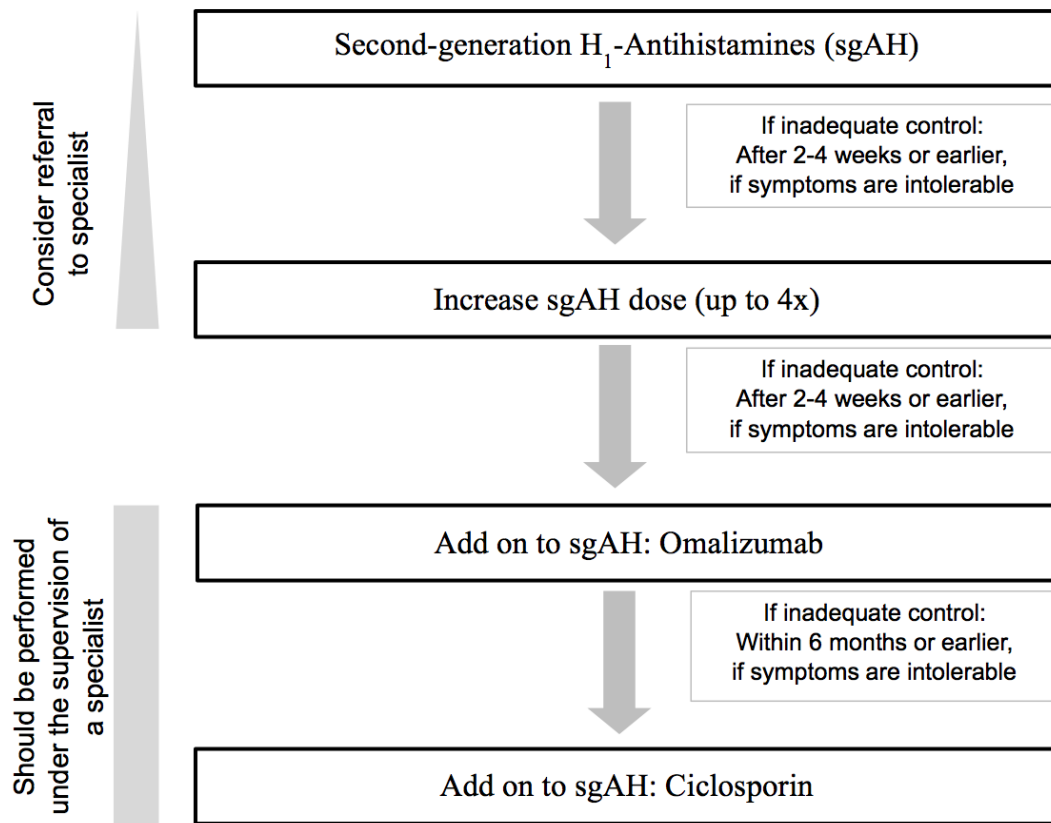
All national societies for funding their delegates.

Tamara Dörr for her her substantial assistance in the preparation of this manuscript

GA<sup>2</sup>LEN-UCARE-Network ([www.ga2len-ucare.com](http://www.ga2len-ucare.com)).

## Figures

Figure 2. Recommended treatment algorithm for urticaria\*



**Chronic urticaria treatment algorithm.** This algorithm was voted on after finishing all separate GRADE questions taking into consideration the existing consensus. It was decided that omalizumab should be tried before ciclosporin A since the latter is not licensed for urticaria and has an inferior profile of adverse effects. **In addition:** A short course of glucocorticosteroids may be considered in case of severe exacerbation. Other treatment options are available, see table 9. **> 90% consensus**

*First line = High quality evidence:* Low cost and worldwide availability (e.g. modern 2nd generation antihistamines exist also in developing countries mostly cheaper than old sedating antihistamines), per daily dose as the half life time is much longer, very good safety profile, good efficacy

*Second line = high quality evidence:* Low cost, good safety profile, good efficacy

*Third line as add on to antihistamine*

*Omalizumab = High quality evidence:* High cost, very good safety profile, very good efficacy

*Fourth line as add on*

*Ciclosporin A = High quality evidence:* Medium to high cost, moderate safety profile, good efficacy

*Short course of corticosteroids = Low quality evidence:* Low cost, worldwide availability, good safety profile (for short course only), good efficacy during intake, but not suitable for long term therapy

**Table 9.** Alternative treatment options. Although evidence from publications is low, clinical experience indicates that they may be useful in certain contexts, Interventions are listed in alphabetical order by frequency of use rather than efficacy.

<i>Widely used</i>		
<b>Intervention</b>	<b>Substance (class)</b>	<b>Indication</b>
Antidepressant	Doxepin*	CSU
Diet	Pseudoallergen-free diet**	CSU
H <sub>2</sub> -antihistamine	Ranitidine	CSU
Immunosuppressive	Methotrexate	CSU +/- DPU***

	Mycophenolate mofetil	Autoimmune CSU
Leukotriene receptor antagonist	Montelukast	CSU, DPU
Sulphones	Dapsone,	CSU +/- DPU
	Sulphasalazine	CSU +/- DPU
<i>Infrequently used</i>		
Anabolic steroid	Danazol	Cholinergic urticaria
Anticoagulant	Warfarin	CSU
Antifibrinolytic	Tranexamic acid	CSU with angioedema
Immunomodulator	IVIG	Autoimmune CSU
	Plasmapheresis	Autoimmune CSU
Miscellaneous	Autologous blood/serum	CSU
	Hydroxychloroquine	CSU
Phototherapy	Narrow-band UVB	Symptomatic dermographism
Psychotherapy	Holistic medicine	CSU
<i>Rarely used</i>		
Anticoagulant	Heparin	CSU
Immunosuppressive	Cyclophosphamide	Autoimmune CSU
	Rituximab	Autoimmune CSU
Miscellaneous	Anakinra	DPU
	Anti-TNF-alpha	CSU +/- DPU
	Camostat mesilate	CSU
	Colchicine	CSU
	Miltefosine	CSU
	Mirtazepine	CSU
	PUVA	CSU

<i>Very rarely used</i>		
Immunosuppressive	Tacrolimus	CSU
Miscellaneous	Vitamin D	CSU
	Interferon alpha	CSU

Legend:

\* has also H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub>-antihistaminergic properties

\*\* does include low histamine diet as pseudoallergen-free diet is also low in histamine

\*\*\* treatment can be considered especially if CSU and DPU are co-existent in a patient

## References

1. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Gimenez-Arnau A, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009;**64**(10):1417-1426.
2. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Gimenez-Arnau AM, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009;**64**(10):1427-1443.
3. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, 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**(7):868-887.
4. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, 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**(7):e1-29.
5. AGREE Next Steps Consortium. The AGREE II Instrument. 2009 [cited 12 January 2015]; Available from: <http://www.agreetrust.org/>
6. Higgins JPT, Green S, Cochrane C. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. 2011 [cited; Available from: <http://www.cochrane-handbook.org/>
7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *Journal of Clinical Epidemiology*; **64**(4):395-400.
8. Finlay AY, Kaplan AP, Beck LA, Antonova EN, Balp MM, Zazzali J, et al. Omalizumab substantially improves dermatology-related quality of life in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017.
9. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj* 2004;**328**(7454):1490.
10. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool. In: McMaster University (developed by Evidence Prime, Inc.); 2015.
11. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;**64**(4):401-406.
12. Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *Bmj* 1995;**311**(7001):376-380.
13. Haas N, Schadendorf D, Henz BM. Differential endothelial adhesion molecule expression in early and late whealing reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;**115**(3):210-214.
14. Peteiro C, Toribio J. Incidence of leukocytoclastic vasculitis in chronic idiopathic urticaria. Study of 100 cases. *Am J Dermatopathol* 1989;**11**(6):528-533.



15. Ito Y, Satoh T, Takayama K, Miyagishi C, Walls AF, Yokozeki H. Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases. *Allergy* 2011;**66**(8):1107-1113.
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**(5):1294-1302.
17. Kay AB, Ying S, Ardelean E, Mlynek A, Kita H, Clark P, 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**(8):1053-1060.
18. Zuberbier T, Schadendorf D, Haas N, Hartmann K, Henz BM. Enhanced P-selectin expression in chronic and dermographic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;**114**(1):86-89.
19. Kay AB, Ying S, Ardelean E, Mlynek A, Kita H, Clark P, et al. Elevations in vascular markers and eosinophils in chronic spontaneous urticarial weals with low-level persistence in uninvolved skin. *Br J Dermatol* 2014;**171**(3):505-511.
20. Greaves MW. Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995;**332**(26):1767-1772.
21. Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med* 2002;**346**(3):175-179.
22. Hermes B, Prochazka AK, Haas N, Jurgovsky K, Sticherling M, Henz BM. Upregulation of TNF-alpha and IL-3 expression in lesional and uninvolved skin in different types of urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999;**103**(2 Pt 1):307-314.
23. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Gimenez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. *Allergy* 2011;**66**(3):317-330.
24. Baiardini I, Braido F, Bindslev-Jensen C, Bousquet PJ, Brzoza Z, Canonica GW, 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**(7):840-844.
25. Maurer M, Staubach P, Raap U, Richter-Huhn G, Bauer A, Rueff F, 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**(5):684-692.
26. Maurer M, Staubach P, Raap U, Richter-Huhn G, Baier-Ebert M, Chapman-Rothe N. 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**(4):892-894.
27. Maurer M, Abuzakouk M, Berard F, Canonica W, Oude Elberink H, Gimenez-Arnau A, et al. The Burden of Chronic Spontaneous Urticaria Is Substantial: Real-World Evidence From ASSURE-CSU. *Allergy* 2017.
28. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997;**136**(2):197-201.
29. Baiardini I, Giardini A, Pasquali M, Dignetti P, Guerra L, Specchia C, et al. Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. *Allergy* 2003;**58**(7):621-623.
30. Parisi CA, Ritchie C, Petriz N, Morelo Torres C. Direct Medical Costs of Chronic Urticaria in a Private Health Organization of Buenos Aires, Argentina. *Value Health Reg Issues* 2016;**11**:57-59.
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**(4):313-321.
32. Graham J, McBride D, Stull D, Halliday A, Alexopoulos ST, Balp MM, et al. Cost Utility of Omalizumab Compared with Standard of Care for the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria. *Pharmacoeconomics* 2016;**34**(8):815-827.
33. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol* 2007;**87**(3):196-205.
34. Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol* 2017;**139**(6):1772-1781 e1771.
35. Asero R, Tedeschi A, Marzano AV, Cugno M. Chronic urticaria: a focus on pathogenesis. *F1000Res* 2017;**6**:1095.

36. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Gimenez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, 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**(6):780-802.
37. Maurer M. Cold Urticaria. In: Saini SS, Callen J, editors. UpToDate. Massachusetts: Wolters Kluwer Health; 2014.
38. Kolkhir P, Balakirski G, Merk HF, Olisova O, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria and internal parasites--a systematic review. *Allergy* 2016;**71**(3):308-322.
39. Imbalzano E, Casciaro M, Quartuccio S, Minciullo PL, Cascio A, Calapai G, et al. Association between urticaria and virus infections: A systematic review. *Allergy Asthma Proc* 2016;**37**(1):18-22.
40. Minciullo PL, Cascio A, Barberi G, Gangemi S. Urticaria and bacterial infections. *Allergy Asthma Proc* 2014;**35**(4):295-302.
41. Foti C, Nettis E, Cassano N, Di Mundo I, Vena GA. Acute allergic reactions to *Anisakis simplex* after ingestion of anchovies. *Acta Derm Venereol* 2002;**82**(2):121-123.
42. Ventura MT, Napolitano S, Menga R, Cecere R, Asero R. *Anisakis simplex* Hypersensitivity Is Associated with Chronic Urticaria in Endemic Areas. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;**160**(3):297-300.
43. Dionigi PC, Menezes MC, Forte WC. A prospective ten-year follow-up of patients with chronic urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2016;**44**(4):286-291.
44. Shabrawy RM, Gharib K. *Helicobacter pylori* Infection as a Risk Factor in Patients Suffering from Food Allergy and Urticaria. *Egypt J Immunol* 2016;**23**(1):67-75.
45. Curth HM, Dinter J, Nigemeier K, Kutting F, Hunzelmann N, Steffen HM. Effects of *Helicobacter pylori* Eradication in Chronic Spontaneous Urticaria: Results from a Retrospective Cohort Study. *Am J Clin Dermatol* 2015;**16**(6):553-558.
46. Rasooly MM, Moye NA, Kirshenbaum AS. *Helicobacter pylori*: A significant and treatable cause of chronic urticaria and angioedema. *Nurse Pract* 2015;**40**(10):1-6.
47. Chen YJ, Wu CY, Shen JL, Chen TT, Chang YT. Cancer risk in patients with chronic urticaria: a population-based cohort study. *Arch Dermatol* 2012;**148**(1):103-108.
48. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier P, Grattan CE. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009;**64**(9):1256-1268.
49. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, Knol EF, Maurer M, Raap U, et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy* 2013;**68**(1):27-36.
50. Curto-Barredo L, Yelamos J, Gimeno R, Mojal S, Pujol RM, Gimenez-Arnau A. Basophil Activation Test identifies the patients with Chronic Spontaneous Urticaria suffering the most active disease. *Immun Inflamm Dis* 2016;**4**(4):441-445.
51. Netchiporouk E, Moreau L, Rahme E, Maurer M, Lejtenyi D, Ben-Shoshan M. 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**(2):81-88.
52. 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**(1):28-35.
53. Iqbal K, Bhargava K, Skov PS, Falkenchrone S, Grattan CE. A positive serum basophil histamine release assay is a marker for ciclosporin-responsiveness in patients with chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy* 2012;**2**(1):19.
54. Gericke J, Metz M, Ohanyan T, Weller K, Altrichter S, Skov PS, et al. Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2017;**139**(3):1059-1061 e1051.
55. 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. *Clinical and Experimental Allergy* 2003;**33**(3):337-341.
56. Eckman JA, Hamilton RG, Gober LM, Sterba PM, Saini SS. Basophil phenotypes in chronic idiopathic urticaria in relation to disease activity and autoantibodies. *J Invest Dermatol* 2008;**128**(8):1956-1963.

57. Saini SS, Omachi TA, Trzaskoma B, Hulter HN, Rosen K, Sterba PM, et al. Effect of Omalizumab on Blood Basophil Counts in Patients with Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria. *J Invest Dermatol* 2017;**137**(4):958-961.
58. Kolkhir P, Andre F, Church MK, Maurer M, Metz M. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy* 2017;**47**(1):19-36.
59. 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**(1):40-44.
60. Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008;**63**(6):777-780.
61. Hawro T, Ohanyan T, Schoepke N, Metz M, Peveling-Oberhag A, Staubach P, et al. Comparison and Interpretability of the available Urticaria Activity Scores. *Allergy* 2017.
62. Weller KG, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, Metz M, Staubach P, Maurer M. Development, Validation and Initial Results of the Angioedema Activity Score *Allergy* 2013;**68**(9):1185-1192.
63. Ohanyan T, Schoepke N, Bolukbasi B, Metz M, Hawro T, Zuberbier T, et al. Responsiveness and minimal important difference of the urticaria control test. *J Allergy Clin Immunol* 2017.
64. Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, 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**(5):1365-1372, 1372 e1361-1366.
65. Martinez-Escala ME, Curto-Barredo L, Carnero L, Pujol RM, Gimenez-Arnau AM. Temperature thresholds in assessment of the clinical course of acquired cold contact urticaria: a prospective observational one-year study. *Acta Derm Venereol* 2015;**95**(3):278-282.
66. Abajian M, Curto-Barredo L, Krause K, Santamaria E, Izquierdo I, Church MK, et al. Rupatadine 20 mg and 40 mg are Effective in Reducing the Symptoms of Chronic Cold Urticaria. *Acta Derm Venereol* 2016;**96**(1):56-59.
67. Mlynek A, Magerl M, Siebenhaar F, Weller K, Vieira Dos Santos R, Zuberbier T, et al. Results and relevance of critical temperature threshold testing in patients with acquired cold urticaria. *Br J Dermatol* 2010;**162**(1):198-200.
68. Koch K, Weller K, Werner A, Maurer M, Altrichter S. Antihistamine up dosing reduces disease activity in patients with difficult-to-treat cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2016;**138**(5):1483-1485 e1489.
69. Maurer M, Schutz A, Weller K, Schoepke N, Peveling-Oberhag A, Staubach P, et al. Omalizumab is effective in symptomatic dermographism-results of a randomized placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2017.
70. Metz M, Schutz A, Weller K, Gorkczyza M, Zimmer S, Staubach P, et al. Omalizumab is effective in cold urticaria-results of a randomized placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2017.
71. Magerl M, Abajian M, Krause K, Altrichter S, Siebenhaar F, Church MK. An improved Peltier effect-based instrument for critical temperature threshold measurement in cold- and heat-induced urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;**29**(10):2043-2045.
72. 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**(4):399-403.
73. Mlynek A, Vieira dos Santos R, Ardelean E, Weller K, Magerl M, Church MK, et al. A novel, simple, validated and reproducible instrument for assessing provocation threshold levels in patients with symptomatic dermographism. *Clin Exp Dermatol* 2013;**38**(4):360-366; quiz 366.
74. Altrichter S, Salow J, Ardelean E, Church MK, Werner A, Maurer M. Development of a standardized pulse-controlled ergometry test for diagnosing and investigating cholinergic urticaria. *J Dermatol Sci* 2014;**75**(2):88-93.
75. Azkur D, Civelek E, Toyran M, Msrlolu ED, Erkoolu M, Kaya A, et al. Clinical and etiologic evaluation of the children with chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2016;**37**(6):450-457.
76. Lee SJ, Ha EK, Jee HM, Lee KS, Lee SW, Kim MA, et al. Prevalence and Risk Factors of Urticaria With a Focus on Chronic Urticaria in Children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;**9**(3):212-219.

77. Church MK, Weller K, Stock P, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria in children: itching for insight. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;**22**(1 Pt 1):1-8.
78. Maurer M, Church MK, Weller K. Chronic urticaria in children - still itching for insight. *JAMA Dermatol* 2017;**in press**.
79. Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, Tyrrell PN, Kone-Paut I, Goldbach-Mansky R, Lachmann H, et al. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Ann Rheum Dis* 2017;**76**(6):942-947.
80. 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**(2):245-251.
81. 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**(4):362-369.
82. Ishaq S, Nunn L. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a state of the art review. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2015;**8**(Suppl1):6-14.
83. Henz BM ZT, Grabbe J, Monroe E. Urticaria. Clinical, diagnostic and therapeutic aspects. In: Causes of urticaria: Springer; 1998.
84. 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**(6):740-743.
85. Zuberbier T, ChantraineKess S, Hartmann K, Czarnetzki BM. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria - A prospective study. *Acta Derm Venereol* 1995;**75**(6):484-487.
86. Bruno G., Andreozzi P., U. G. Exercise-induced urticaria-angioedema syndrome: A role in gastroesophageal reflux. In: Vena G. A. PP, editor. Proceedings of the international symposium on urticaria.: Bari. Editrice CSH, Milan; 1998. p. 85-89.
87. Varghese R, Rajappa M, Chandrashekar L, Kattimani S, Archana M, Munisamy M, et al. Association among stress, hypocortisolism, systemic inflammation, and disease severity in chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;**116**(4):344-348 e341.
88. Kounis NG, Kounis GN, Soufras GD. Exercise-induced urticaria, cholinergic urticaria, and Kounis syndrome. *J Pharmacol Pharmacother* 2016;**7**(1):48-50.
89. Grattan CE, Francis DM, Slater NG, Barlow RJ, Greaves MW. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet* 1992;**339**(8801):1078-1080.
90. 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**(6):484-487.
91. Juhlin L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol* 1981;**104**(4):369-381.
92. Pfrommer C BR, Vieths S, Ehlers I, Henz BM, Zuberbier T. Characterization of naturally occurring pseudoallergens causing chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* **97**(367).
93. Pigatto PD, Valsecchi RH. Chronic urticaria: a mystery. *Allergy* 2000;**55**(3):306-308.
94. Bunselmeyer B, Laubach HJ, Schiller M, Stanke M, Luger TA, Brehler R. 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**(1):116-126.
95. Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini A, Tursi A. Sodium benzoate-induced repeated episodes of acute urticaria/angio-oedema: randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2004;**151**(4):898-902.
96. Akoglu G, Atakan N, Cakir B, Kalayci O, Hayran M. Effects of low pseudoallergen diet on urticarial activity and leukotriene levels in chronic urticaria. *Arch Dermatol Res* 2012;**304**(4):257-262.
97. Wagner N, Dirk D, Peveling-Oberhag A, Reese I, Rady-Pizarro U, Mitzel H, et al. A Popular myth - low-histamine diet improves chronic spontaneous urticaria - fact or fiction? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;**31**(4):650-655.
98. Beissert S, Stander H, Schwarz T. UVA rush hardening for the treatment of solar urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2000;**42**(6):1030-1032.
99. 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**(4):605-612.

100. Weller K, Ardelean E, Scholz E, Martus P, Zuberbier T, Maurer M. Can On-demand Non-sedating Antihistamines Improve Urticaria Symptoms? A Double-blind, Randomized, Single-dose Study. *Acta Derm Venereol* 2013;**93**(2):168-174.
101. Vonakis BM, Saini SS. New concepts in chronic urticaria. *Curr Opin Immunol* 2008;**20**(6):709-716.
102. Church MK, Maurer M, Simons FE, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy* 2010;**65**(4):459-466.
103. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, 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.
104. Kubo N, Senda M, Ohsumi Y, Sakamoto S, Matsumoto K, Tashiro M, 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**(2):133-139.
105. Kontou-Fili K, Paleologos G, Herakleous M. Suppression of histamine-induced skin reactions by loratadine and cetirizine diHCl. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;**36**(6):617-619.
106. Zuberbier T, Munzberger C, Hausteiner U, Trippas E, Burtin B, Mariz SD, et al. Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology* 1996;**193**(4):324-327.
107. Kontou-Fili KM, G. Demaka, P. Paleologos, G. Therapeutic effect of cetirizine 2 HCl in delayed pressure urticaria. *Health Sci Rev* 1989;**3**:23-25.
108. Wanderer AA, Ellis EF. Treatment of cold urticaria with cyproheptadine. *J Allergy Clin Immunol* 1971;**48**(6):366-371.
109. Kaplan AP, Gray L, Shaff RE, Horakova Z, Beaven MA. In vivo studies of mediator release in cold urticaria and cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1975;**55**(6):394-402.
110. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, Lazarova C, Kraeva S, Popova D, 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**(3):676-682.
111. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, Martus P, Maurer M. High-dose 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**(3):672-679.
112. 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**(9):1088-1091.
113. Guillen-Aguinaga S, Jauregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, Guillen-Grima F, Ferrer M. Updosing non-sedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2016;**175**(6):1153-1165.
114. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong DA, Conner E, Kaplan A, 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**(3):567-U195.
115. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T, Brautigam M, Seyfried S, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**128**(1):202-209 e205.
116. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob JJ, Bulbul Baskan E, Bradley MS, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol* 2015;**135**(1):67-75.
117. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Gimenez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;**368**(10):924-935.
118. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;**132**(1):101-109.

119. Zhao ZT, Ji CM, Yu WJ, Meng L, Hawro T, Wei JF, et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2016;**137**(6):1742-1750 e1744.
120. Maurer M, Metz M, Brehler R, Hillen U, Jakob T, Mahler V, et al. Omalizumab Treatment in Chronic Inducible Urticaria: A Systematic Review of Published Evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2017.
121. Metz M, Altrichter S, Ardelean E, Kessler B, Krause K, Magerl M, et al. Anti-immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;**154**(2):177-180.
122. Metz M, Bergmann P, Zuberbier T, Maurer M. Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008;**63**(2):247-249.
123. Boyce JA. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2006;**117**(6):1415-1418.
124. Guzelbey O, Ardelean E, Magerl M, Zuberbier T, Maurer M, Metz M. Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008;**63**(11):1563-1565.
125. Bullerkotte U, Wiczorek D, Kapp A, Wedi B. Effective treatment of refractory severe heat urticaria with omalizumab. *Allergy* 2010;**65**(7):931-932.
126. Krause K, Ardelean E, Kessler B, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, et al. Antihistamine-resistant urticaria factitia successfully treated with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2010;**65**(11):1494-1495.
127. Bindslev-Jensen C, Skov PS. Efficacy of omalizumab in delayed pressure urticaria: a case report. *Allergy* 2010;**65**(1):138-139.
128. Staubach P, Metz M, Chapman-Rothe N, Sieder C, Brautigam M, Canvin J, 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**(8):1135-1144.
129. Maurer M, Sofen H, Ortiz B, Kianifard F, Gabriel S, Bernstein JA. 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**(6):1056-1063.
130. Maurer M, Kaplan A, Rosén K, Holden M, Iqbal A, Trzaskoma BL, et al. The XTEND-CIU study: long term use of Omalizumab in Chronic Idiopathic Urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2017;**in press**.
131. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol* 2014;**150**(3):288-290.
132. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong DA, Conner E, Kaplan A, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H-1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011;**128**(3):567-U195.
133. Stellato C, de Paulis A, Ciccarelli A, Cirillo R, Patella V, Casolaro V, et al. Anti-inflammatory effect of cyclosporin A on human skin mast cells. *J Invest Dermatol* 1992;**98**(5):800-804.
134. Harrison CA, Bastan R, Peirce MJ, Munday MR, Peachell PT. Role of calcineurin in the regulation of human lung mast cell and basophil function by cyclosporine and FK506. *Br J Pharmacol* 2007;**150**(4):509-518.
135. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* 2000;**143**(2):365-372.
136. Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006;**55**(4):705-709.
137. Kulthanan K, Chaweekulrat P, Komoltri C, Hunnangkul S, Tuchinda P, Chularojanamontri L, et al. Cyclosporine for chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis and systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;**in press**.
138. Doshi DR, Weinberger MM. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Dermatol* 2009;**26**(4):409-413.
139. Zuberbier T, Ifflander J, Semmler C, Henz BM. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol* 1996;**76**(4):295-297.

140. 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**(5):386-390.
141. Rutkowski K, Grattan CEH. How to manage chronic urticaria 'beyond' guidelines: a practical algorithm. *Clin Exp Allergy* 2017;**47**(6):710-718.
142. Magerl M, Philipp S, Manasterski M, Friedrich M, Maurer M. Successful treatment of delayed pressure urticaria with anti-TNF-alpha. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007;**119**(3):752-754.
143. O'Donnell BF, Barr RM, Black AK, Francis DM, Kermani F, Niimi N, et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1998;**138**(1):101-106.
144. Dawn G, Urcelay M, Ah-Weng A, O'Neill SM, Douglas WS. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 2003;**149**(4):836-840.
145. Pereira C, Tavares B, Carrapatoso I, Loureiro G, Faria E, Machado D, et al. Low-dose intravenous gammaglobulin in the treatment of severe autoimmune urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007;**39**(7):237-242.
146. 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**(3):253-258.
147. Bangsgaard N, Skov L, Zachariae C. Treatment of Refractory Chronic Spontaneous Urticaria with Adalimumab. *Acta Derm Venereol* 2017;**97**(4):524-525.
148. Sand FL, Thomsen SF. TNF-Alpha Inhibitors for Chronic Urticaria: Experience in 20 Patients. *J Allergy (Cairo)* 2013;**2013**.
149. Hannuksela M, Kokkonen EL. Ultraviolet light therapy in chronic urticaria. *Acta Derm Venereol* 1985;**65**(5):449-450.
150. Borzova E, Rutherford A, Konstantinou GN, Leslie KS, Grattan CEH. Narrowband ultraviolet B phototherapy is beneficial in antihistamine-resistant symptomatic dermographism: A pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2008;**59**(5):752-757.
151. 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**(3):247-251.
152. Thormann J, Laurberg G, Zachariae H. Oral sodium cromoglycate in chronic urticaria. *Allergy* 1980;**35**(2):139-141.
153. Laurberg G. Tranexamic acid (Cyklokapron) in chronic urticaria: a double-blind study. *Acta Derm Venereol* 1977;**57**(4):369-370.
154. Lawlor F, Ormerod AD, Greaves MW. Calcium antagonist in the treatment of symptomatic dermographism. Low-dose and high-dose studies with nifedipine. *Dermatologica* 1988;**177**(5):287-291.
155. Lawlor F, Black AK, Ward AM, Morris R, Greaves MW. Delayed pressure urticaria, objective evaluation of a variable disease using a dermographometer and assessment of treatment using colchicine. *Br J Dermatol* 1989;**120**(3):403-408.
156. 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**(6):1289-1298.
157. 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**(4):384-389.
158. Nayak AS, Berger WE, LaForce CF, Urdaneta ER, Patel MK, Franklin KB, et al. Randomized, placebo-controlled study of cetirizine and loratadine in children with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2017;**38**(3):222-230.
159. 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**(5):534-540.
160. 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**(2):174-184.

161. Meltzer EO, Scheinmann P, Rosado Pinto JE, Bachert C, Hedlin G, Wahn U, 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**(3):253-260.
162. 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**(4):367-378.
163. Potter P, Mitha E, Barkai L, Mezei G, Santamaria E, Izquierdo I, et al. Rupatadine is effective in the treatment of chronic spontaneous urticaria in children aged 2-11 years. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;**27**(1):55-61.
164. Novak Z, Yanez A, Kiss I, Kuna P, Tortajada-Girbes M, Valiente R, et al. Safety and tolerability of bilastine 10 mg administered for 12 weeks in children with allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;**27**(5):493-498.
165. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol* 2008;**26**(1):19-23.
166. Schwarz EB MM, 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**(9):775-788.
167. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, Thorp JM, Jr., Chen H, Carrigan G, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;**135**(2):407-412.
168. González-Medina M, Curto-Barredo L, Labrador-Horrillo M, Giménez-Arnau A. Omalizumab use during pregnancy for chronic spontaneous urticaria (CSU): report of two cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;**31**(5):e245-e246.
169. 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**.



**Клінічні рекомендації  
щодо визначення,  
класифікації, діагностики  
та тактики ведення  
пацієнтів з кропив'янкою  
(EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO перегляд та  
оновлення 2017 року)**

ПРОФ. TORSTEN ZUBERBIER (Orcid ID: 0000-0002-1466-8875)

ДР. RICCARDO ASERO (Orcid ID: 0000-0002-8277-1700)

ДР. JONATHAN A BERNSTEIN (Orcid ID: 0000-0002-3476-1196)

ДР. ZENON BRZOZA (Orcid ID: 0000-0002-1230-7013)

ПРОФ. MICHIMIRO HIDE (Orcid ID: 0000-0001-6183-6467)

ДР. DÉSIRÉE ERLINDA LARENAS-LINNEMANN (Orcid ID: 0000-0002-5713-5331)

Переклад: Безродна О.В., Сукач М. М.

Наукове редагування: Президент АДАУ, експерт МОЗ України,  
проф. Уманець Т. Р.

ПРОФ. TORSTEN ZUBERBIER (Orcid ID: 0000-0002-1466-8875)

ДР. RICCARDO ASERO (Orcid ID: 0000-0002-8277-1700)

ДР. JONATHAN A BERNSTEIN (Orcid ID: 0000-0002-3476-1196)

ДР. ZENON BRZOZA (Orcid ID: 0000-0002-1230-7013)

ПРОФ. MICHIHIRO HIDE (Orcid ID: 0000-0001-6183-6467)

ДР. DÉSIRÉE ERLINDA LARENAS-LINNEMANN (Orcid ID: 0000-0002-5713-5331)

**Клінічні рекомендації щодо визначення, класифікації, діагностики та тактики ведення пацієнтів з кропив'янкою (EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO перегляд та оновлення 2017 року).**

Затверджені наступними асоціаціями: AAAAI, AAD, AAIPTO, ACAAI, AEDV, ARAAACI, ASBAI, ASCIA, BAD, BSACI, CDA, CMICA, CSACI, DDG, DDS, DGAKI, DSA, DST, EAACI, EIAS, EDF, EMBRN, ESCD, GA<sup>2</sup>LEN, IAACI, IADV, JDA, NVvA, MSAI, ÔGDV, PSA, RAACI, SBD, SFD, SGAI, SGDV, SIAAIC, SIDeMaST, SPDV, TSD, UNBB, UNEV та WAO

T. Zuberbier<sup>1</sup>, W. Aberer<sup>2</sup>, R. Asero<sup>3</sup>, A.H. Abdul Latiff<sup>4</sup>, D. Baker<sup>5</sup>, B. Ballmer-Weber<sup>6</sup>, J.A. Bernstein<sup>7</sup>, C. Bindslev-Jensen<sup>8</sup>, Z. Brzoza<sup>9</sup>, R. Buense Bedrikow<sup>10</sup>, G.W. Canonica<sup>11</sup>, M.K. Church<sup>1</sup>, T. Craig<sup>12</sup>, I.V. Danilychcva<sup>13</sup>, C. Dressier<sup>14</sup>, L.F. Ensina<sup>15</sup>, A. Giménez-Amáu<sup>16</sup>, K. Godse<sup>17</sup>, M. Gonçalo<sup>18</sup>, C. Grattan<sup>19</sup>, J. Hebert<sup>20</sup>, M. Hide<sup>21</sup>, A. Kaplan<sup>22</sup>, A. Kapp<sup>23</sup>, C.H. Katelaris<sup>24</sup>, E. Kocatürk<sup>25</sup>, K. Kulthanan<sup>26</sup>, D. Larenas-Linnemann<sup>27</sup>, T.A. Leslie<sup>28</sup>, M. Magerl<sup>1</sup>, P. Mathelier-Fusade<sup>29</sup>, R.Y. Meshkova<sup>30</sup>, M. Metz<sup>1</sup>, A. Nast<sup>14</sup>, E. Ncttis<sup>31</sup>, H. Oudc-Elbrink<sup>32</sup>, S. Rosumeck<sup>14</sup>, S.S. Saini<sup>33</sup>, M. Sánchez-Borgcs<sup>34</sup>, P. Schmid-Grendelmeier<sup>6</sup>, P. Staubach<sup>33</sup>, G. Sussman<sup>36</sup>, E. Toubi<sup>37</sup>, G.A. Vena<sup>38</sup>, C. Vestergaard<sup>39</sup>, B. Wedi<sup>23</sup>, R.N. Werner<sup>14</sup>, Z. Zhao<sup>40</sup>, M. Maurer<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Медичний комплекс Шаріте, Берлін, спільна установа Вільного Берлінського університету, університету імені Гумбольдта та Берлінського інституту здоров'я, відділення дерматології та алергології алергологічного центру Шаріте

<sup>2</sup> Кафедра дерматології, медичний університет Граца, Грац, Австрія

<sup>3</sup> Кафедра алергології, клініка Сан-Карло, Падерно-Дуньяно (провінція Мілан), Італія

<sup>4</sup> Центр алергології та імунології, лікарня Пантай, Куала Лумпур, Малайзія

<sup>5</sup> Клініка алергології, астми та дерматології Бейкер, Портленд, штат Орегон, США

<sup>6</sup> Відділення алергології, кафедра дерматології, університетська клініка, Цюрих, Швейцарія

<sup>7</sup> Університет Цинциннаті, медичний центр імунології, Цинциннаті, штат Огайо

<sup>8</sup> Кафедра дерматології та алергологічний центр, Університетська клініка Оденсе та Університет південної Данії, Оденсе, Данія

- <sup>9</sup> Кафедра внутрішніх хвороб, алергології та клінічної імунології в м. Катовіце, Сілезький медичний університет, Польща
- <sup>10</sup> Школа медичних наук Санта-Каса-де-Сан-Паулу, Бразилія
- <sup>11</sup> Клініка персоналізованої медицини астми та алергії, Університет Гуманітас та дослідний центр, Мілан, Італія
- <sup>12</sup> Кафедра медицини та педіатрії, Університет штату Пенсільванія, Медичний центр Херші, Херші, штат Пенсільванія
- <sup>13</sup> Національний дослідницький центр - Інститут імунології Федерального медико-біологічного агентства Росії, Москва, Росія
- <sup>14</sup> Медичний комплекс Шаріте, Берлін, спільна установа Вільного Берлінського університету, університету імені Гумбольдта та Берлінського інституту здоров'я, відділення доказової медицини, відділення дерматології
- <sup>15</sup> Федеральний університет Сан-Паулу, Сан-Паулу, Бразилія
- <sup>16</sup> Лікарня дель Мар, Автономний університет Барселони, Іспанія
- <sup>17</sup> Кафедра дерматології, медичний коледж і лікарня д-р Д. Ю. Патіла, Нерул, Наві Мумбаї, Індія
- <sup>18</sup> Клініка дерматології, медичний факультет та університетська лікарня, Коїмбра, Португалія
- <sup>19</sup> Інститут дерматології Святого Джона, Лікарня Гая і Сент-Томаса, Громадський фонд Національної системи охорони здоров'я, Лондон, Велика Британія.
- <sup>20</sup> Відділення алергології, Лікувальний центр Університету м.Лаваль; Лікувальний центр Університету Квебеку
- <sup>21</sup> Кафедра дерматології, Інститут біомедичних та медичних наук, Хіросімський університет, Хіросіма, Японія
- <sup>22</sup> Кафедра медицини, відділення пульмонології та невідкладної медицини, алергології та клінічної імунології, Медичний університет Південної Кароліни, Чарльстон, США
- <sup>23</sup> Кафедра дерматології та алергології, медична школа Ганновера, Ганновер, Німеччина
- <sup>24</sup> Лікарня Кемпбелтаун та Університет Західного Сіднею, Сідней, Австралія
- <sup>25</sup> Кафедра дерматології, навчально-дослідницька лікарня Окмедіні - Стамбул, Туреччина
- <sup>26</sup> Кафедра дерматології, факультет медицини лікарні Сіріаржа, Університет Махидола, Бангкок, Таїланд
- <sup>27</sup> Південна медична клініка, Мехіко, Мексика
- <sup>28</sup> Королівська вільна лікарня, Лондон, Велика Британія
- <sup>29</sup> Кафедра дерматології та алергології, Університетська лікарня Тенона, Париж, Франція
- <sup>30</sup> Кафедра клінічної імунології та алергології, Смоленський державний медичний університет, Смоленськ, Росія
- <sup>31</sup> Школа та кафедра алергології та клінічної імунології, кафедра екстреної медицини та трансплантації органів, Університет Барі, Італія
- <sup>32</sup> Гронінгенський університет, Гронінген, Нідерланди
- <sup>33</sup> Медичний центр астми та алергії Джона Хопкінса, Балтімор (США)
- <sup>34</sup> Кафедра алергології та клінічної імунології Centro Médico-Docente La Trinidad, Каракас, Венесуела
- <sup>35</sup> Кафедра дерматології, Університетський медичний центр Майнц, Німеччина
- <sup>36</sup> Відділення алергології та клінічної імунології, Університет Торонто, Торонто (провінція Онтаріо), Канада
- <sup>37</sup> Медичний центр Бней-Сіон, медичний факультет, Техніон, Хайфа, Ізраїль
- <sup>38</sup> Приватна практика дерматології та венерології, Барі та Барлетта, Італія
- <sup>39</sup> Відділення дерматології та венерології, Університетська лікарня Аархуса, Орхус, Данія
- <sup>40</sup> Кафедра дерматології та венерології, Пекінський університет, Перша лікарня, Пекін, Китай

## **Асоціації, залучені до створення протоколу:**

AAAAI	Американська академія астми, алергії та імунології
AAD	Американська академія дерматологів
AAIPTO	Італійська асоціація госпітальних та територіальних алергологів та імунологів
ASAAI	Американський коледж алергії, астми та імунології
AEDV	Іспанська академія дерматології та венерології
APAAACI	Азіатсько-Тихоокеанська асоціація з алергології та клінічної імунології
ASBAI	Бразильська асоціація алергії та імунопатології
ASCIA	Австралазійське товариство клінічної імунології та алергії

BAD	Британська асоціація дерматологів
BSACI	Британське товариство алергії та клінічної імунології
CDA	Китайська асоціація дерматологів
CMICA	Мексиканський коледж клінічної імунології та алергології
CSACI	Канадське товариство алергології та клінічної імунології
DDG	Німецьке товариство дерматологів
DDS	Датське дерматологічне товариство
DGAKI	Німецьке товариство алергології та клінічної імунології
DSA	Датське товариство алергології
DST	Дерматологічне товариство Таїланду
EAACI	Європейська академія алергології та клінічної імунології
EDF	Європейський дерматологічний форум
EMBRN	Європейська мережа дослідження тучних клітин та базофілів
ESCD	Європейська товариство контактного дерматиту
GA <sup>2</sup> LEN	Глобальна європейська мережа алергії та астми
IAACI	Ізраїльська асоціація алергології та клінічної імунології
IADVL	Індійська асоціація дерматологів, венерологів та лепрологів
JDA	Японське дерматологічне товариство
NVvA	Голландське товариство алергології
MSAI	Малайзійське товариство алергології та імунології
ÖGDV	Австрійське товариство дерматології
PSA	Польське товариство алергології
RAACI	Російське товариство алергології та клінічної імунології
SBD	Бразильське товариство дерматології
SFD	Французьке товариство дерматології
SGAI	Шведське товариство алергології та імунології
SGVD	Шведське товариство дерматології та венерології
SIAAIC	Італійське товариство алергії, астми та клінічної імунології
SIDeMaST	Італійське товариство медичної, хірургічної та естетичної дерматології та захворювань, що передаються статевим шляхом
SPDV	Португальське товариство дерматології та венерології
TSD	Турецьке товариство дерматології
UNBB	Мережа кропив'янки Берлін-Брандербург
UNEV	Мережа кропив'янки
WAO	Всесвітня організація з алергії

Відповідальний автор:

Проф. T. Zuberbier,

Відділення дерматології та алергології

Алергоцентру Шаріте

Медичний комплекс Шаріте, Берлін

Адреса - Charitéplatz 1, D-10117, Берлін, Німеччина

Телефон: +49-30-450-518135

Факс: +49-30-450-518919

Електронна пошта: [torsten.zuberbier@charite.de](mailto:torsten.zuberbier@charite.de)

**Ключові слова:** кропив'янка, рекомендації, засновані на доказах, консенсус, пухир, ангіонабряки, уртикарний висип

**Резюме.** Представлені рекомендації, що засновані на доказах та консенсусі, були розроблені відповідно до методів, запропонованих Кокранівською робочою групою та робочою групою GRADE (система класифікації, аналізу, розробки та оцінки рекомендацій). Конференція відбулася 1 грудня 2016 року. Це спільна ініціатива Європейської академії алергології та клінічної імунології (EAACI), мережі передового досвіду, що заснована ЄС, Глобальної Європейської мережі алергії та астми (GA<sup>2</sup>LEN), Європейського дерматологічного форуму (EDF) та Всесвітньої організації з алергії (WAO) за участю 48 делегатів з 42 національних та міжнародних товариств. Ці рекомендації було визнано та прийнято Європейським Союзом медичних фахівців (UEMS).

Кропив'янка – це поширене захворювання, яке проявляється уртикарною висипкою, ангіонабряком або наявністю обох симптомів. Основну роль в патогенезі відіграють опасисті клітини. Поширеність гострої кропив'янки становить приблизно 20%. Хронічна спонтанна кропив'янка та інші хронічні форми кропив'янки призводять до інвалідізації хворих, погіршують якість їх життя та впливають на працездатність на роботі та в школі. Представлені клінічні рекомендації висвітлюють питання визначення та класифікації кропив'янки, приймаючи до уваги нещодавні досягнення у виявленні її причин та провокуючих чинників, основних ланок патогенезу. Окрім того, представлені доказові діагностичні та терапевтичні підходи до різних підтипів кропив'янки.

### Перелік скорочень

AAS	шкала активності ангіонабряку
AE-QoL	опитувальник якості життя при ангіоневротичних набряках
AGREE	опитувальник з експертизи та атестації керівництв
ASST	шкірний тест з аутологічною сироваткою

ARIA	алергійний риніт та його вплив на астму
BAT	тест активації базофілів
CU-Q2oL	опитувальник якості життя при хронічній кропив'янці
CYP	цитохром P
EAACI	європейська академія алергології та клінічної імунології
EDF	європейський дерматологічний форум
EtD	від доказів до рішення
GA <sup>2</sup> LEN	глобальна європейська мережа алергії та астми
GDT	інструменти створення керівництв
GRADE	система класифікації, аналізу, розробки та оцінки рекомендацій
HIDS	гіпер-Ig D-синдром
КАПС	кріопірин-асоційовані періодичні симптоми
PICO	техніка, що використовується в доказовій медицині, аббревіатура розшифровується наступним чином: пацієнт/проблема/популяція, втручання, порівняння/контроль, висновок
TRAPS	синдром періодичної лихоманки, асоційований з рецептором фактору некрозу пухлин
UAS	шкала оцінки активності кропив'янки
UCT	тест на кропив'янку
WAO	Всесвітня організація по алергії
2пАГ	друге покоління антигістамінних препаратів
АПФ	ангіотензинперетворюючий фермент
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
в\в ІГ	внутрішньовенний імуноглобулін
ЄСМФ	Європейський союз медичних фахівців
МЗЗНВ	мультисистемне запальне захворювання неонатального віку
НПЗП	нестероїдні протизапальні препарати
ПЕТ	позитронна емісійна томографія
САН	спадковий ангіоневротичний набряк
СМУ	синдром Макла-Уельса
СХАС	сімейний холододовий аутозапальний синдром
СЮІА	системний ювенільний ідіопатичний артрит
УФ	ультрафіолет
ФАТ	фактор активації тромбоцитів
ХК	хронічна кропив'янка
ХСД	хвороба Стілла у дорослих
ХСК	хронічна спонтанна кропив'янка
ХІК	хронічна індукована кропив'янка
ЦНС	центральна нервова система
ШРО	швидкий рух очей

## Вступ

Представлені в даному документі клінічні рекомендації, засновані на доказах та рішенні консенсусу, були розроблені у відповідності з методами,

запропонованими Кокранівською Робочою групою та Робочою групою GRADE (система класифікації, аналізу, розробки та оцінки рекомендацій). Обговорення та узгодження рекомендацій проведене з використанням структурованого консенсусного підходу. Конференція відбулася 1 грудня 2016 року в м. Берлін, Німеччина.

Це спільна ініціатива дерматологічного відділення Європейської академії алергології та клінічної імунології (EAACI), мережі передового досвіду, що заснована ЄС, Глобальної Європейської мережі алергії та астми (GA<sup>2</sup>LEN), Європейського дерматологічного форуму (EDF) та Всесвітньої організації з алергії (WAO), які надали фінансову підтримку у створенні оновленої та переглянутої версії Рекомендацій EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO з питань кропив'янки [1-4]. Інших джерел фінансування не було. Представлені рекомендації захищені законом про авторські права.

У розробці документу взяли участь 44 експерти з кропив'янки з 25 країн світу. Кожен з них є представником національної та/або міжнародної медичної спільноти (табл. 1). Усі залучені товариства підтримали розробку цих рекомендацій, забезпечивши фінансову допомогу щодо витрат на подорож своїх делегатів для участі у консенсусній конференції. Розробка цього перегляду та оновлення проводилась із залученням групи методистів під керівництвом Александра Неста та включала внесок учасників консенсусної конференції (див. табл. 1).

Широка різноманітність та кількість різних підтипів кропив'янки, які були ідентифіковані, віддзеркалюють, принаймні частково, наше поглиблене розуміння причин та факторів виникнення кропив'янки, а також молекулярних і клітинних механізмів, що беруть участь у патогенезі захворювання. Метою цих рекомендацій є висвітлення питань визначення та класифікації кропив'янки і, таким чином, полегшення інтерпретації даних з різних центрів та регіонів світу щодо причин, факторів, тягаря для пацієнтів та суспільства, а також медикаментозної відповіді різних підтипів кропив'янки. Окрім того, в представленому документі містяться рекомендації щодо діагностичних та

терапевтичних підходів при різних підтипах кропив'янки. Враховано, що фактори виникнення зазначеної патології у пацієнтів, медичні системи та доступ до діагностики та лікування в різних країнах світу відрізняються.

Таблиця 1

**Учасники робочої групи розробки представлених клінічних рекомендацій**

<b>Ім'я</b>	<b>Прізвище</b>	<b>Представник/установа</b>
Александр	Нест	Підрозділ доказової медицини, відділення дерматології та алергології Медичний комплекс Шаріте, Берлін
Корріна	Дресслер	
Стефані	Розумек	
Рікардо Н.	Вернер	
Вернер	Аберер	ÖGDV
Амір Хамзах	Абдул Латіфф	MSAI
Рікардо	Асеро	AAIITO
Дайян	Бейкер	AAD
Барбара	Далмер-Вебер	SGAI
Джонатан. А.	Бернштейн	AAAAI
Карстен	Байндслев-Дженсен	DSA, EAACI
Зенон	Брзоа	PSA
Роберта	Буенсе Бедріков	SBD
Уолтер	Каноніца	WAO, SIAAIC
Мартін	Черч	GA <sup>2</sup> LEN
Тімоті	Крейг	ACAAI
Інна Володимирівна	Данілічева	RAACI
Луїс Феліпе	Енсина	ASBAI
Ана	Гіменез-Арнау	EAACI, AEDV
Кіран	Годсе	IADVL
Маргаріда	Гонсало	SPDV
Клайв	Греттен	BSACI, EAACI
Жак	Хеберт	CSACI
Мічіхіро	Хіде	JDA
Аллен	Кеплен	WAO
Александр	Кепп	DDG
Констанс	Кателяріс	ASCIA, APAAACI
Емек	Косатурк	TSD
Каноквалай	Култанан	DST
Дезіре	Ларенас-Ліннерманн	CMICA
Табі Аніка	Леслі	BAD
Маркус	Магерл	UNBB
Паскаль	Матільє-Фусаде	SFD, GUS



Маркус	Мауре	EAACI
Раїса Яківна	Мешкова	RAACI
Мартін	Метц	EMBRN
Ханнеке	Уде-Елберінк	Nvva
Сарбджіт	Сайні	AAAAI, WAO
Маріо	Санчез-Боргез	WAO
Пітер	Шмід-Грендельмеєр	SSDV
Петра	Стаубах	UNEV
Гордон	Суссман	CSACI
Еліас	Тоубі	IAACI
Джіно Антоніо	Вена	SIDeMaST
Крістіан	Вестергаард	DDS
Беттіна	Веді	DGAKI
Зуотао	Зао	CDA
Торстен	Зубербеєр	EDF, GA <sup>2</sup> LEN

## Методи

Більш детальна інформація стосовно методів, що були використані при розробці цього перегляду та оновлення рекомендацій EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO з кропив'янки, опубліковані у вигляді окремого звіту, включаючи всі таблиці GRADE.

Загалом, при створенні рекомендацій застосовано опитувальник з експертизи та атестації керівництв (AGREE II) [5] та методи, запропоновані робочою групою GRADE. Огляд літератури проводився з використанням методів, наведених у Кокранівському посібнику для систематичних оглядів втручань [6].

Для участі у розробці даних рекомендацій було обрано експертів з 42 товариств. На першому етапі нами відбиралися ключові питання та значимі результати, що оцінювалися експертами за допомогою онлайн-опитування [7]. У цілому, двадцять три ключові питання були обрані 30 членами експертної групи.

Згодом ми розробили протокол огляду літератури, який містив інформацію про стратегію пошуку літератури, досліджувані питання (PICO), критерії включення та наслідки, які були визначені експертами, ризик оцінки упередженості та стратегії перетворення, синтезу та оцінки даних.

Систематичний пошук літератури завершився 1 червня 2016 р. і надав 8090 посилань. Два незалежних рецензенти оцінили літературу та відібрали прийнятні дані. Після двох фаз скринінгу було визначено 65 досліджень, які відповідали критеріям включення. По можливості, ми розрахували ефект заходів із довірчими інтервалами та проводили мета-аналіз, використовуючи Менеджер огляду [8]. Ми оцінили якість доказів згідно GRADE за допомогою Інструменту розробки рекомендацій GRADEpro (GDT) [9, 10]. П'ять критеріїв (а саме ризик виникнення систематичних похибок, невідповідності, опосередкованості, неточності та упередженості публікації) були оцінені для кожного результату, що допомогло визначити загальну оцінку якості доказів (таблиця 2). Ефект заходів, таких як коефіцієнти ризику, виражають розмір ефекту, а рейтинг якості – наскільки достовірним може бути результат.

Таблиця 2

**Підсумки підходу GRADE до оцінки якості доказів за результатами**

Високий (++++)	Ми цілковито переконані, що справжній ефект лежить поряд із розрахованим ефектом.
Помірний (++++)	Ми помірно впевнені в оцінці впливу: справжній ефект, ймовірно, близький до розрахованого ефекту, але існує ймовірність, що він може суттєво відрізнятись.
Низький (++)	Наша впевненість у оцінці ефекту обмежена: справжній ефект може суттєво відрізнятись від розрахованого ефекту.
Дуже низький (+)	У нас дуже мало довіри до розрахованого ефекту: справжній ефект, ймовірно, суттєво відрізнятись від розрахованого.

Згодом були створені модифіковані системи доказів для прийняття рішень (EtD), які мали на меті допомогти експертам оцінити розмір бажаного та небажаного ефекту, баланс між ними та забезпечити якість огляду. Оцінка доказів виділила 31 профіль доказів GRADE / доказів для прийняття рішень. Рекомендації для кожного ключового питання, що ґрунтується на доказах, складені з використанням стандартизованого формулювання (табл. 3).

Таблиця 3

## Стандартизовані формулювання та символи, використані в рекомендаціях

Тип рекомендації	Формулювання	Символ	Значення
Сильні рекомендації на користь втручання	«Ми рекомендуємо...»	↑↑	Ми вважаємо, що всі або майже всі інформовані люди зроблять такий вибір. Клініцисти зможуть менше часу витратити на процес прийняття рішень та присвятити решту часу для подолання перешкод у їх реалізації та дотриманні. У більшості клінічних ситуацій рекомендація може бути прийнята як стратегія.
Умовні рекомендації на користь втручання	«Ми пропонуємо...»	↑	Ми вважаємо, що більшість обізнаних людей зробили б такий вибір, але значна частина – ні. Клініцистам і медичним працівникам доведеться більше часу приділяти процесу спільного прийняття рішень. Розробникам стратегії доведеться залучати багато зацікавлених сторін, а сама стратегія вимагає суттєвих дебатів.
Умовні рекомендації для втручання або порівняння	«Ми не можемо рекомендувати...»	0	На даний момент рекомендація на користь чи проти втручання не може бути дана з певних причин (наприклад, відсутня доказова база, суперечливі результати тощо)
Умовні рекомендації проти втручання	«Ми не пропонуємо...»	↓	Ми вважаємо, що більшість інформованих людей зробить вибір проти цього втручання, але значна кількість - ні.
Сильні рекомендації проти втручання	«Ми не рекомендуємо»	↓↓	Ми віримо, що всі або майже всі інформовані люди будуть проти втручання. Ця рекомендація може бути прийнята як стратегія в більшості клінічних ситуацій.

У онлайн-голосуванні, що передувало конференції, представили та проголосували за всі таблиці GRADE системи EtD та проекти рекомендацій. Серед 41 запрошеного учасника (експертна група) 30 опитаних повністю завершили опитування (73% відповідей). Результати були або повернені

експертній групі або інтегровані в систему EtD. Всі дані системи EtD та проекти рекомендацій були доступні учасникам до початку консенсусної конференції.

Під час конференції за всі рекомендації проголосували понад 250 учасників, кожен з яких мав подати заяву про те, що він є: а) спеціалістом, який веде пацієнтів з кропив'янкою; б) надати інформацію стосовно наявності конфлікту інтересів. Метод номінальної групи був застосований для досягнення згоди щодо різних рекомендацій [12].

На консенсусній конференції було застосовано структурований підхід: представлення доказової бази та проекту рекомендацій, відкрите обговорення, початкове голосування або збір альтернативних формулювань та остаточне голосування, за необхідності. Учасники, які мали право голосу, отримали одну зелену та одну червону картку, яку вони піднімали під час голосування за або проти запропонованої рекомендації. Результати голосування були задокументовані. Сильний консенсус визначався при результаті > 90%, 70-89% було зафіксовано як консенсус. Всі рекомендації було погоджено при 75% . Мала місце внутрішня та зовнішня перевірка.

Усі схвалені рекомендації виділено сірим кольором і зазначено, чи вони базуються на експертній думці (на підставі консенсусу) або доказовій базі та експертних висновках (на підставі доказів та консенсусу).

### **Визначення.**

#### *Визначення*

Кропив'янка— це група захворювань, що характеризуються розвитком пухирів (уртикарної висипки), ангіонабряків або наявністю обох симптомів. Кропив'янку необхідно диференціювати від інших захворювань, при яких можуть виникати пухирі, ангіоневротичний набряк або обидва прояви, таких як, анафілаксія, аутозапальні синдроми, уртикарний васкуліт або брадикінін-опосередкований ангіоневротичний набряк, включаючи спадковий ангіоневротичний набряк (САН).



А) Пухирі у хворих з кропив'янкою мають три характерні риси:

1. центральний пухир різного розміру, майже завжди оточений зоною гіперемії,
2. свербіж, іноді відчуття печіння,
3. швидкоплинний характер, повне зникнення симптомів зазвичай від 30 хвилин до 24 годин.

Б) Ангіонабряк у хворих з кропив'янкою характеризується наступними рисами:

1. раптове виникнення гіперемованого або тілесного кольору набряку шкіри базальної дерми та підшкірного шару або слизової оболонки
2. частіше біль, а не свербіж.
3. розрешення повільніше, ніж пухиря (до 72 годин).

### **Класифікація кропив'янки за її тривалістю та значенням провокуючих факторів.**

Спектр клінічних проявів різних підтипів кропив'янки досить широкий. Слід пам'ятати, що два і більше різних підтипи можуть одночасно існувати у одного пацієнта.

*Гостра спонтанна кропив'янка* – це стан, який характеризується виникненням спонтанних пухирів, ангіонабряку або обох клінічних проявів тривалістю менше 6 тижнів.

<b>Як потрібно класифікувати кропив'янку?</b>		
<b>Ми рекомендуємо класифікувати кропив'янку в залежності від тривалості захворювання на гостру (<math>\leq 6</math> тижнів) та хронічну (<math>\geq 6</math> тижнів)</b>	↑↑	>90% консенсусу
<b>Ми рекомендуємо класифікувати кропив'янку на спонтанну (відсутній специфічний провокуючий фактор) та індуковану (наявний специфічний провокуючий фактор).</b>		

<b>(на підставі консенсусу)</b>		
---------------------------------	--	--

У таблиці 4 наведено класифікацію підтипів хронічної кропив'янки (ХК) для клінічного застосування. Ця класифікація була перенесена з попередньої версії клінічних рекомендацій на підставі рішення консенсусу (> 90%). Уртикарний васкуліт, макулопапульозний шкірний мастоцитоз (попередня назва – пігментна кропив'янка), аутозапальні синдроми (наприклад, кріопірин-асоційовані періодичні симптоми або синдром Шнітцлера), неопосередковані медіаторами мастоцитів ангіонабряки (наприклад, брадикінін-опосередкований ангіонабряк) та інші захворювання, при яких можуть виникати пухирі або ангіо набряки, не вважаються підтипами кропив'янки, враховуючи відмінні патофізіологічні механізми їх розвитку (табл. 5).

<b>Чи є доцільним збереження поточної класифікації хронічної кропив'янки?</b>		
<b>Ми рекомендуємо збереження поточної класифікації хронічної кропив'янки. (на підставі консенсусу)</b>	↑↑	>90% консенсусу

Таблиця 4

### Рекомендована класифікація хронічної кропив'янки

Підтипи хронічної кропив'янки	
Хронічна спонтанна кропив'янка (ХСК)	Індукована кропив'янка
Спонтанна поява пухирів, ангіонабряку або обох симптомів тривалістю > 6 тижнів з відомих <sup>1</sup> або невідомих причин	Симптоматичний дермографізм <sup>2</sup> Холодова кропив'янка <sup>3</sup> Відстрочена кропив'янка від тиску <sup>4</sup> Сонячна кропив'янка Теплова кропив'янка <sup>5</sup> Вібраційний ангіонабряк Холінергічна кропив'янка

	Контактна кропив'янка Аквагенна кропив'янка
<sup>1</sup> Наприклад, аутореактивність, тобто наявність аутоантитіл, що активують тучні клітини; <sup>2</sup> інша назва штучна кропив'янка або дермографічна кропив'янка; <sup>3</sup> інша назва холодна контактна кропив'янка, <sup>4</sup> інша назва кропив'янка від тиску; <sup>5</sup> інша назва теплова контактна кропив'янка	

Таблиця 5

**Хвороби, пов'язані з кропив'янкою з історичних причин, та синдроми, які клінічно проявляються появою пухирів та/або ангіонабряків.**

- Макулопапульозний шкірний мастоцитоз (пігментна кропив'янка)
- Уртикарний васкуліт
- Брادیкінін-опосередкований ангіоневротичний набряк (наприклад, САН)
- Анафілактоїдна реакція, викликана фізичним навантаженням
- Кріопірин-асоційовані періодичні симптоми (КАПС; уртикарний висип, повторні напади гарячки, артралгії або артрити, запалення очей, втота і головний біль), сімейний холододовий аутозапальний синдром (СХАС), синдром Макла-Уельса (СМУ) або мультисистемне запальне захворювання неонатального віку (МЗЗНВ).
- Синдром Шнітцлера (рецидивуючий уртикарний висип і моноклональна гаммапатія, повторні напади гарячки, біль в кістках та м'язові болі, артралгії або артрити, лімфаденопатія)
- Синдром Глейха (епізодичні ангіонабряки з еозинофілією)
- синдром Велля (гранулематозний дерматит з еозинофілією/ еозинофільним целюлітом)
- бульозний пемфігоїд (добульозна стадія)

Ці захворювання та синдроми пов'язані з кропив'янкою, оскільки:

- 1) вони можуть проявлятися утворенням пухирів, ангіонабряку або одразу двома вищезазначеними симптомами;
- 2) з історичних причин.

### **Патофізіологічні аспекти**

Кропив'янка – це захворювання, патогенез якого пов'язаний з опасистими клітинами. Гістамін та інші медіатори, такі як фактор активації тромбоцитів (ФАТ) та цитокіни, що виділяються з активованих тучних клітин шкіри, призводять до активації чутливих нервів, вазодилатації та екстравазації плазми разом із залученням клітин до формування уртикарних ушкоджень. Сигнали, що активізують тучні клітини при кропив'янці, на сьогодні залишаються недостатньо вивченими і, ймовірно, є гетерогенними та різноманітними за своєю природою. Гістологічно пухирі представляють собою набряк верхньої та середньої дерми з дилатацією і збільшенням проникності посткапілярних венул, а також лімфатичних судин верхньої дерми, що призводить до виходу рідкої частини крові в тканину. При ангіонабряках подібні зміни відбуваються в основному в базальній дермі та підшкірному шарі. В шкірі, ураженій пухирями, практично завжди виявляється підвищення регуляції молекул адгезії ендотеліальних клітин, нейропептидів та факторів росту та змішаний запальний периваскулярний інфільтрат різної інтенсивності, що складається з нейтрофілів з або без еозинофілів, базофілів, макрофагів та Т-клітин; некроз судинної стінки відсутній, що є відмінною ознакою уртикарного васкуліту [13-17]. Неушкоджена шкіра у пацієнтів з хронічною спонтанною кропив'янкою (ХСК) має ознаки підвищення регуляції молекул адгезії [18], інфільтрації еозинофілів та порушеної експресії цитокінів [19]. Деякі автори також повідомляють про незначне або помірне збільшення кількості опасистих клітин. Ці зміни підкреслюють складний характер патогенезу кропив'янки, який має багато особливостей на додаток до вивільнення гістаміну з дермальних тучних клітин [20-22]. Деякі з цих особливостей кропив'янки також спостерігаються при різних умовах запалення, і тому вони не є специфічними чи діагностичними. Бажаним є пошук більш специфічних гістологічних біомаркерів для різних



підтипів кропив'янки та для диференціювання кропив'янки від інших станів [23].

### **Медико-соціальне значення ХК**

Медико-соціальне значення ХК для пацієнтів, їх сім'ї та друзів, системи охорони здоров'я та суспільства є суттєвим. Використання даних щодо наслідків та вираженості проявів захворювання, отриманих на підставі опитування пацієнтів, таких як шкала оцінки активності кропив'янки (UAS), шкала оцінки активності ангіонабряку (AAS), опитувальник якості життя при ХК (CU-Q2oL), опитувальник якості життя при ангіонабряках (AE-QoL) та тест на кропив'янку (UCT) у дослідженнях та в клінічній практиці допомагає краще визначити вплив ХК на пацієнтів [24]. З наявних даних випливає, що кропив'янка помітно впливає як на об'єктивне функціонування пацієнта, так і на його суб'єктивне благополуччя [25-27]. За даними О'Доннелла та співавт. показники стану здоров'я у хворих на ХСК відповідають показникам пацієнтів з ішемічною хворобою серця [28]. Окрім того, показники стану здоров'я та суб'єктивна задоволеність у пацієнтів з ХСК значно нижчі, ніж у здорових осіб та у пацієнтів з респіраторною алергією [29]. ХК призводить до значних витрат власне пацієнтів та суспільства [30-32].

### **Діагностика кропив'янки**

#### ***Діагностика гострої кропив'янки***

Зазвичай гостра кропив'янка не потребує повного діагностичного обстеження хворого, оскільки захворювання в більшості випадків є самолімітуючим. Єдиним виключенням є підозра на гостру кропив'янку, що пов'язана з харчовою алергією I типу у сенсibilізованих пацієнтів або наявність інших провокуючих факторів, таких як прийом нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). В таких випадках проведення алерготестів в поєднанні з навчанням пацієнтів є бажаним, що дозволить пацієнтам уникнути повторного впливу відповідних факторів.

<b>Чи потрібно проводити рутинні діагностичні тести у випадку гострої</b>
---

кропив'янки?		
Ми не рекомендуємо проводити рутинні діагностичні тести у випадку гострої кропив'янки (на підставі консенсусу)	↓↓	>90% консенсусу

### *Діагностика хронічної кропив'янки*

Діагностичне обстеження у випадку ХСК має три основні цілі: 1) виключити альтернативні захворювання; 2) оцінити активність захворювання, його наслідки для пацієнта та можливість його контролю 3) визначити тригери загострення хвороби або, у випадку наявності показань, його будь-яку першопричину. Слід зазначити, що пухирі або ангіонабряки можуть також бути проявами інших патологічних станів. У пацієнтів з клінічними ознаками лише у вигляді пухирів (але без ангіонабряків) потрібно в першу чергу виключити уртикарний васкуліт та аутозапальні розлади, такі як синдром Шнітцлера або кріопірин-асоційовані періодичні симптоми (КАПС). З іншого боку, у пацієнтів з рецидивуючим перебігом ангіонабряку, що не супроводжується виникненням пухирів, потрібно проводити диференційну діагностику з брадикінін-опосередкованим ангіонабряком; ангіонабряком, асоційованим з інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) та іншими неопосередкованими медіаторами мастоцитів ангіонабряками, як наприклад САН 1-3 типів (рис. 1).

Базисна оцінка активності захворювання (UAS, AAS), якості життя (CU-Q2oL, AE-QoL) та контролю захворювання (UCT) є незамінними в спрямуванні рішень лікаря щодо тактики ведення таких пацієнтів, забезпечуючи краще уявлення про тягар захворювання для хворих, а також полегшуючи стандартизацію та удосконалення ведення медичної документації (див. також розділ «Оцінка активності, наслідків та контролю захворювання»).

Важливою складовою є збір анамнезу, враховуючи той факт, що тригери захворювання можуть бути численними. Подальші діагностичні дослідження для виявлення першопричини захворювання у пацієнта з тривалим і неконтрольованим перебігом повинні бути ретельно визначені.

У виявленні причин різних типів і підтипів кропив'янки зроблено багато досягнень в останні десятиліття, особливо щодо ХСК [33-35]. В якості причин ХК були описані наступні – аутоімунні реакції, спричинені аутоантитілами, спрямованими проти високоафінних рецепторів до IgE або IgE аутоантитілами до аутоантигенів, псевдоалергія (неалергічні реакції гіперчутливості) на харчові продукти або ліки, гострі або хронічні інфекції (наприклад, *Helicobacter Pylori* або *Anisakis simplex*) (див. табл. 6). Проте існують розрізненість даних щодо частоти основних причин захворювання згідно результатів різних досліджень, що, можливо, обумовлено особливістю певних регіонів світу, а саме – відмінності в харчуванні та поширеності певних інфекцій. Таким чином, важливо пам'ятати, що не всі можливі причинні фактори потрібно досліджувати у кожного пацієнта, а першим кроком діагностичного пошуку є ретельний збір анамнезу, враховуючи наступні питання:

1. Час початку захворювання
2. Форма, розмір, частота / тривалість і локалізація пухирів
3. Наявність ангіонабряків
4. Супутні ознаки, такі як біль в кістках/суглобах, гарячка, спастичні абдомінальні болі
5. Сімейний анамнез або попередні епізоди виникнення пухирів та ангіонабряків
6. Провокування фізичними факторами або фізичними вправами
7. Зв'язок появи симптомів з часом доби, вихідними днями, менструальним циклом, відпусткою та закордонними подорожами
8. Зв'язок появи симптомів з певною їжею або медичними препаратами (наприклад, НПЗП, інгібітори АПФ).
9. Зв'язок появи симптомів з іншими інфекційними захворюваннями, стресом
10. Минула або наявна алергія, інфекційні захворювання, внутрішні/ аутоімунні захворювання, патологія з боку шлунково-кишкового тракту або інші стани

11. Соціальний та професійний анамнез, дозвілля

12 Попередня терапія та відповідь на терапію, включаючи дозування препаратів та тривалість лікування

13 Попередні обстеження/їх результати

Другий крок постановки діагнозу –це *фізикальне обстеження хворого*.

Подальші діагностичні тести повинні призначатися при наявності показань за даними зібраного анамнезу та/або даних об'єктивного обстеження. Вибір діагностичних тестів багато в чому залежить від характеру та підтипу кропив'янки (див. рис. 1 і 6).

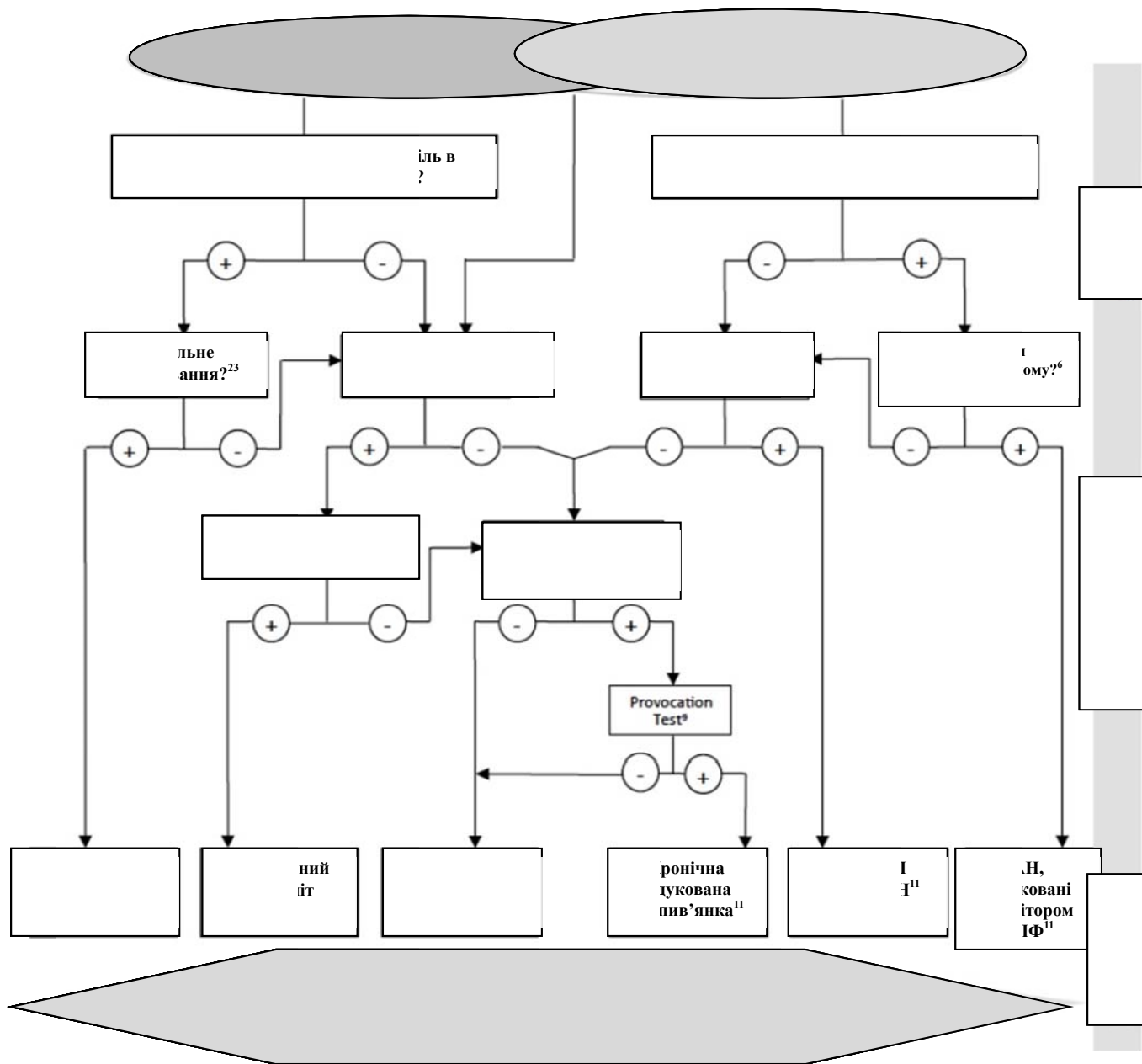


Рисунок 1. Рекомендований алгоритм діагностики хронічної кропив'янки

Діагностичний алгоритм для пацієнтів з клінічними проявами у вигляді пухирів або ангіонабряку, або обох ознак. НАН: набутий ангіонабряк через дефіцит С1-інгібітору; іАПФ: інгібітор АПФ; АН: ангіонабряк; АЗХ: аутозапальна хвороба; САН: спадковий ангіонабряк; РАС: ренін-ангіотензинова система

*Пояснення до рисунку:*

<sup>1</sup>Окрім інгібіторів АПФ, описані випадки розвитку АН після прийому інгібіторів реніну та сартанів

<sup>2</sup>потрібно провести ретельний збір сімейного анамнезу та уточнити у пацієнта вік, при якому виникли перші ознаки захворювання

<sup>3</sup>Дослідження на маркери запалення (С-реактивний білок, ШОЕ), на парапротеїнемію у дорослих, виявлення ознак багатих нейтрофілами інфільтратів при біопсії шкіри; при наявності ознак – аналіз на генні мутації при спадкових періодичних гарячкових синдромах (наприклад, КАПС).

<sup>4</sup>Слід запитати у пацієнта: "Як довго зберігається кожен окремих пухир?"

<sup>5</sup>дослідження на комплемент С4, тест С1-INH; додатково обстеження на антитіла С1q та С1-INH при підозрі на НАН; аналіз на генні мутації, якщо результати попередніх тестів негативні, а анамнез захворювання пацієнта вказує на спадковий ангіоневротичний набряк.

<sup>6</sup>при відсутності ремісії через 6 місяців після припинення прийому інгібіторів АПФ, слід провести обстеження на дефіцит С1-інгібітору.

<sup>7</sup>Чи наявні в біоптаті ураженої шкіри ушкодження малих судин папілярного та ретикулярного шарів дерми та/або фібриноїдних відкладень у периваскулярних та інтерстиціальних просторах, що свідчить на користь уртикарного васкуліту?

<sup>8</sup>Слід запитати пацієнта: «Чи можете ви викликати/спровокувати виникнення пухирів?»

<sup>9</sup> При наявності у пацієнта анамнезу на користь індукованої кропив'янки, слід провести стандартизований провокаційний тест відповідно до міжнародних консенсусних рекомендацій [36].

<sup>10</sup>Набуті аутозапальні синдроми включають синдром Шнітцлера, системний ювенільний ідіопатичний артрит (СЮІА) та хворобу Стілла дорослих; спадкові аутозапальні синдроми включають КАПС, сімейний холододивний аутозапальний синдром, синдром Макла-Уельса та мулітисистемне запальне захворювання неонатального віку (NOMID), рідше – гіпер-IgD синдром та синдром періодичної лихоманки, асоційований з рецептором фактору некрозу пухлин (TRAPS).

<sup>11</sup>У рідкісних випадках рецидивуючий ангіонабряк не пов'язаний з медіаторами тучних клітин або брадикініном, а основні патогенетичні механізми залишаються нез'ясованими. Описано деякими авторами як «ідіопатичний ангіонабряк».

Таблиця 6

**Рекомендовані методи дослідження при найбільш поширених підтипах кропив'янки**

Тип	Підтип	Рутинні діагностичні тести (рекомендовані)	Розширене діагностичне обстеження <sup>1</sup> (на підставі даних анамнезу) Для ідентифікації причини захворювання, провокуючих факторів або проведення диференційної діагностики
Спонтанна кропив'янка	Гостра спонтанна кропив'янка	жодні	жодні <sup>2</sup>
	ХСК	аналіз крові на ШОЕ та/або СРБ	уникнення тригерних факторів (наприклад, медикаментозних препаратів); проведення діагностичних тестів на (порядок обстеження не суттєвий): інфекційні захворювання (наприклад, <i>Helicobacter pylori</i> ); функціональні аутоантитіла (наприклад, шкірний тест з аутологічною сироваткою); порушення функції щитоподібної залози (гормони щитоподібної

			залози та аутоантитіла); алерготести (шкірні тести та/або елімінаційна проба, наприклад, гіпоалергенна дієта); супутня ХІК, див. нижче [36]; тяжкі системні захворювання (наприклад, триптаза); інше (наприклад, біопсія ураженої ділянки шкіри)
Індукована кропив'янка	Холодова кропив'янка	Холодові провокаційні проби/тест на пороговий рівень <sup>3,4</sup>	аналіз крові на ШОЕ та/або СРБ, виключення інших захворювань, особливо інфекційної етіології
	Відстрочена кропив'янка від тиску	Тест стиснення/тест на пороговий рівень <sup>3,4</sup>	Жодні
	Теплова кропив'янка	Теплові провокаційні проби/тест на пороговий рівень <sup>3,4</sup>	Жодні
	Сонячна кропив'янка	УФ опромінення та видиме світло різної довжини/ тест на пороговий рівень <sup>3</sup>	Виключити інші дерматити, індуковані світлом
	Симптоматичний дермографізм	Тест на дермографізм та визначення порогового рівня	аналіз крові на ШОЕ та/або СРБ
	Вібраційні ангіоневротичні набряки	Вібраційні провокаційні тести, наприклад, Vortex	жодні
	Аквагенна кропив'янка	Провокаційні проби	жодні
	Холінергічна кропив'янка	Провокаційні проби та визначення порогового рівня	жодні
	Контактна кропив'янка	Провокаційні проби та визначення порогового рівня	жодні

Примітка: ШОЕ - швидкість осідання еритроцитів, СРБ – С реактивний білок,<sup>1</sup> залежно від причини захворювання, <sup>2</sup> лише у випадку чітких показань згідно даних анамнезу пацієнта, <sup>3</sup> всі тести проводяться з різним рівнем потенційного триггеру для визначення порогового значення, <sup>4</sup> деталі відносно провокаційних проб та визначення порогового рівня див. (36)

<b>Чи є доцільним проведення диференційної діагностики у пацієнтів із хронічною спонтанною кропив'янкою?</b>		
<b>Ми рекомендуємо проведення диференційної діагностики у всіх пацієнтів з ознаками хронічної спонтанної кропив'янки відповідно до алгоритму обстеження. (на підставі консенсусу)</b>	↑↑	>90% консенсусу

<b>Які рутинні діагностичні дослідження слід призначити пацієнтам із хронічною спонтанною кропив'янкою?</b>		
<b>Ми рекомендуємо обмежити перелік обстежень до визначення рівня ШОЕ та/або С реактивного білку. (на підставі консенсусу)</b>	↑↑	>90% консенсусу
<b>Ми рекомендуємо призначення додаткових обстежень при ХСК у випадку наявності показань за даними анамнезу захворювання або даних об'єктивного обстеження, особливо при тривалому, неконтрольованому перебігу захворювання</b>		

<b>Чи є необхідним проведення рутинних діагностичних досліджень у пацієнтів із хронічною індукованою кропив'янкою?</b>		
<b>Ми рекомендуємо проведення провокаційних проб у випадку хронічної індукованої кропив'янки. Ми рекомендуємо визначення порогового значення для дії тригерного фактору, а також тест UCT для</b>	↑↑	>90% консенсусу



<b>визначення активності захворювання, можливості контролю за його перебігом у пацієнтів із хронічною індукованою кропив'янкою. (на підставі консенсусу)</b>		
--	--	--

Розширені та дороговартісні загальні програми скринінгу для виявлення причин кропив'янки на сьогодні не рекомендовано застосовувати. Обстеження на фактори, що були зазначені в таблиці 6, повинно проводитись лише при наявності показань згідно даних анамнезу пацієнта. Алергія I типу є надзвичайно рідкісною причиною ХСК і, навпаки, псевдоалергічні реакції (неалергічні реакції гіперчутливості) на НПЗП або харчові продукти частіше асоційовані з ХСК. Діагноз повинен ґрунтуватися на наявності вказівки в анамнезі на прийом НПЗП або протокол дієтотерапії при псевдоалергічних реакціях. В якості чинників виникнення кропив'янки можуть виступати бактеріальні, вірусні, паразитарні або грибові інфекції (*H. pylori*, стрептококи, стафілококи, єрсинії, лямблії, *Mycoplasma pneumoniae*, збудники вірусних гепатитів, норовірус, парвовірус В19, збудник анізакідозу, амеби, бластоциста тощо) [38-40]. Актуальність та частота деяких інфекційних захворювань значно відрізняються в різних групах пацієнтів та різних географічних регіонах. Наприклад, анізакідоз з групи нематодозів, може бути причиною розвитку рецидивуючої гострої спонтанної кропив'янки в тих країнах світу, де часто вживають в їжу сиру рибу [41, 42]. Актуальність інфікування *H. pylori*, наявності інфекцій ЛОР-органів також відрізняється у різних групах пацієнтів [40, 43-46]. Потрібні додаткові дослідження, щоб визначити роль інфекційних агентів у виникненні кропив'янки.

Не рекомендоване проведення рутинного скринінгу на наявність злоякісних пухлин для діагностики основних причин кропив'янки. Незважаючи на повідомлення про незначно більш високий рівень кропив'янки у хворих з неопластичним процесами в Тайвані [47], не існує достатніх доказів причинно-наслідкового зв'язку. Однак, виключення злоякісних новоутворень, показане у

випадку відповідної симптоматики в історії хвороби (наприклад, раптова втрата ваги).

На даний момент єдиними загальнодоступними тестами на визначення аутоантитіл до IgE або FcεR1 (високоафінного рецептора IgE) є шкірний тест з аутологічною сироваткою (ASST) та тести активації базофілів (BAT). ASST – це неспецифічний скринінговий тест, який визначає наявність в сироватці не лише гістамін-вивільнюючих аутоантитіл, але й факторів вивільнення гістаміну будь-якого типу. ASST слід проводити з максимальною обережністю, оскільки можливе інфікування пацієнта при помилковому введенні чужої сироватки. Більш детальна інформація в окремому документі EAACI / GA<sup>2</sup>LEN [48, 49].

Тест активації базофілів виявляє вивільнення гістаміну або порушення регуляції маркерів активації донорських базофілів у відповідь на стимуляцію сироваткою крові хворих на ХСК. Цей тест допомагає визначити активність захворювання у пацієнтів з кропив'янкою [50, 51], а також діагностувати аутоімунну кропив'янку [52]. Окрім того, BAT може використовуватися як маркер чутливості до терапії циклоспорином А або омалізумабом [53, 54].

У деяких пацієнтів з активним перебігом ХСК групою дослідників відмічено зниження рівня базофілів в крові та пригнічення вивільнення базофілами гістаміну опосередковане IgE рецепторами у відповідь на анти-IgE. Базофіли крові виявляються в ураженій шкірі пацієнтів з ХСК [19]. Ремісії захворювання обумовлені збільшенням кількості базофілів в крові та опосередкованим рецепторами IgE вивільненням гістаміну [55, 56]. Підвищення кількості базофілів також спостерігається при лікуванні анти-IgE [57]. Проте ці результати потребують подальших досліджень і наразі не можуть бути включені до рекомендацій з діагностики. Також слід зазначити, що низька кількість базофілів не є показанням до призначення додаткових досліджень. Відмічено високі рівні D-димеру у пацієнтів з активним перебігом ХСК та його зниження відповідно до клінічної відповіді захворювання на терапію омалізумабом. Значення цих змін поки що до кінця не з'ясоване, тому на даний

час рекомендації не включають дослідження рівня D-димеру у пацієнтів цієї категорії [58, 59].

### **Оцінка активності захворювання, наслідків та контролю**

Активність захворювання у випадку спонтанної кропив'янки слід оцінювати як у клінічній практиці, так і при проведенні клінічних досліджень за допомогою UAS7 (табл. 7), уніфікованої та простої шкали, яка була запропонована в останній версії клінічних рекомендацій та була перевірена (60, 61). UAS7 базується на оцінці ключових ознак та симптомів кропив'янки (пухирів та свербіж), про які повідомляє пацієнт, що робить цю шкалу особливо корисною. Використання UAS7 полегшує порівняння результатів досліджень, отриманих в різних центрах. Оскільки активність кропив'янки часто змінюється, загальна активність захворювання найкраще можна оцінити, порадивши пацієнтам заповнювати добову шкалу для самооцінки симптомів один раз на день протягом декількох днів. UAS7, тобто сумарна оцінка за 7 днів поспіль, повинна використовуватися в звичайній клінічній практиці для визначення активності захворювання та відповіді на лікування пацієнтів з ХСК. Для пацієнтів з ангіо набряком була розроблена і затверджена нова шкала – Шкала активності ангіонабряку (AAS) (62). Окрім активності захворювання, важливо оцінити вплив захворювання на якість життя, а також його контролю як у клінічній практиці, так і у клінічних дослідженнях. Останнім часом Тест на кропив'янку (Urticaria Control Test – UCT) став корисним для оцінки стану пацієнтів (63, 64). UCT було розроблено та затверджено для визначення рівня контролю при всіх формах ХК (ХСК та ХІК). UCT має лише чотири пункти з чітко визначеними критеріями для пацієнтів з «добре контрольованим» або «погано контрольованим» захворюванням, і таким чином він підходить для ведення пацієнтів в рутинній клінічній практиці. Граничним значенням «добре контрольованого» захворювання є 12 з 16 можливих балів. Це допомагає приймати рішення про лікування.

Активність, наслідки та контроль захворювання мають бути оцінені під час першого і кожного подальшого візиту, беручи до уваги, що деякі методи, наприклад, UAS можна використовувати лише для проспективного дослідження, а інші - наприклад, UCT, дозволяють проводити ретроспективну оцінку. Для цієї мети слід використати перевірені методи, такі як UAS7, AAS, CU-Q2oL, AE-QoL та UCT.

<b>Чи необхідно оцінювати активність, наслідки та контроль захворювання у пацієнтів з хронічною кропив'янкою?</b>		
<b>Ми рекомендуємо пацієнтам з ХК оцінювати активність захворювання, наслідки та контроль під час кожного візиту. (на підставі консенсусу)</b>	↑↑	>90% консенсусу
<b>Які методи слід використовувати для оцінки активності та контролю за захворюванням у хворих на хронічну спонтанну кропив'янку?</b>		
<b>Ми пропонуємо використовувати шкалу активності кропив'янки, UAS7, та шкалу активності ангіонабряку, AAS, у пацієнтів з хронічною спонтанною кропив'янкою (на підставі консенсусу)</b>	↑	>90% консенсусу
<b>Які методи слід використовувати для оцінки та контролю якості життя у хворих на хронічну спонтанну кропив'янку?</b>		
<b>Ми пропонуємо використовувати анкету якості життя у хворих на хронічну кропив'янку, CU-Q2oL, та анкету якості життя у хворих на ангіонабряк, AE-QoL, для оцінки якості життя у пацієнтів з хронічною спонтанною кропив'янкою (на підставі консенсусу)</b>	↑	>90% консенсусу

<p><b>Ми пропонуємо використовувати тест на кропив'янку, UST, для оцінки контролю захворювання у пацієнтів з хронічною спонтанною кропив'янкою (на підставі консенсусу)</b></p>	<p>↑</p>	<p>&gt;90% консенсусу</p>
---	----------	---------------------------

У хворих на ХІК необхідно визначати поріг провокуючого факторів для оцінки активності захворювання. Наприклад, критична температура та час провокації холодом мають бути визначені для хворих на холодову кропив'янку. Ці пороги дозволяють як пацієнтам, так і лікарям, оцінити активність захворювання та відповідь на лікування [65-70].

Таблиця 7

**Шкала активності кропив'янки (UAS7) для оцінки активності захворювання у пацієнтів з ХСК**

Бали	Пухирі	Свербіж
0	Відсутні	Відсутній
1	Легкі (<20 пухирів/24 год)	Легкий (присутній, але не дратує або не заважає)
2	Помірні (20-50 пухирів/24 год)	Помірний (неприємний, але не перешкоджає звичайній щоденній діяльності або сну)
3	Тяжкі (>50 пухирів/24 год або великі зливні ділянки пухирів)	Інтенсивний (тяжкий свербіж, який достатньо заважає та перешкоджає нормальній повсякденній діяльності або сну)

Сума балів: 0-6 (кожного дня) сумується протягом тижня (максимально 42 бали)

**Обстеження пацієнтів з ХІК**

Обстеження хворих на ХІК повинні керуватися рекомендаціям консенсусу щодо визначення, діагностики та ведення ХІК [36]. Діагностика ХІК використовується для визначення підтипу ХІК та визначення порогу провокуючого фактора [36]. Останнє є важливим, оскільки це дозволяє оцінити активність захворювання та відповідь на лікування. Для більшості типів ХІК на

сьогодні доступні перевірені методи провокації [36]. Прикладами є холодова та теплова кропив'янка, для діагностики яких є доступним провокаційний пристрій на основі елемента Peltier (TempTest ®) [71], симптоматичний дермографізм, для якого був розроблений дермографометр (FricTest®) [72, 73], і відстрочена кропив'янка від тиску. Для діагностики холінергічної кропив'янки доступний градуйований провокаційний тест з використанням спеціальних методів, наприклад пульс-контрольованої ергометрії [68, 74]. Хворих з контактною або аквагенною кропив'янкою слід оцінювати за допомогою відповідних шкірних провокаційних тестів [36].

### *Діагностика у дітей*

Кропив'янка може спостерігатися у всіх вікових групах, включаючи немовлят та дітей молодшого віку. Незважаючи на те, що дані про ХСК у дітей все ще недостатні, останні дослідження вказують на те, що поширеність ХІК та ХСК, а також основні причини розвитку ХСК дуже схожі на поширеність і причини у дорослих з деякими незначними відмінностями [75-78].

Отже, діагностичні підходи для дітей мають бути подібними до дорослих.

Обстеження дітей з ХСК має ті самі цілі, що і у дорослих:

- 1) Необхідно виключити альтернативні діагнози з особливим акцентом на кріопірин-асоційовані періодичні симптоми (КАПС). КАПС – це рідкісна хвороба з висипом у вигляді кропив'янки, що проявляється в дитинстві (79).
- 2) Якщо можливо, тобто залежно від віку дитини, необхідно оцінювати активність захворювання, наслідки і контроль за допомогою методів оцінки, аналогічних тим, що використовуються у дорослих, хоча слід зазначити, що на сьогодні не існує жодних достовірних для дітей конкретних засобів оцінки захворювання.
- 3) Необхідно визначати тригери загострення та шукати першопричини, якщо вони є. Дітям з ХІК слід проводити аналогічні дорослим тести на провокацію та визначення порогових рівнів

## Ведення хворих з кропив'янкою

### Основні положення

1. Метою лікування є лікування хвороби до повного одужання.
2. Терапевтичний підхід до ХК може включати в себе:
  - a) визначення та усунення першопричин,
  - b) уникання провокуючих факторів
  - c) індукція толерантності та/або
  - d) лікування фармакологічними засобами для запобігання вивільненню медіаторів опасистих клітин та/або ефектів медіаторів опасистих клітин
3. Лікування повинно відповідати основним принципам лікування в тому обсязі, в якому це необхідно, та якомога меншою кількістю засобів. Це може означати посилення або припинення лікування в межах алгоритму ведення відповідно до перебігу захворювання.

<b>Чи повинно лікування мати на меті повний контроль симптомів кропив'янки?</b>		
<b>Ми рекомендуємо мати за мету досягнення повного контролю симптомів кропив'янки, максимально враховуючи безпеку та якість життя кожного окремого пацієнта</b>	↑↑	>90% консенсусу

### ***Виявлення та усунення першопричини та уникнення тригерних факторів***

Для усунення першопричини точний діагноз є основною передумовою. У більшості випадків визначення причини в ХК є складною, наприклад, інфекційні захворювання можуть бути причиною, обтяжуючим фактором або зовсім не пов'язані з даною ситуацією. Єдиним достовірним підтвердженням

того, що підозрюваний агент є причиною або тригером, є зникнення симптомів після припинення дії фактора та повернення симптомів після повторного впливу при проведенні подвійного сліпого провокаційного тесту. Спонтанна ремісія кропив'янки може виникати у будь-який час, усунення причини або тригера може також відбуватися одночасно.

*Лікарські засоби.* Якщо є підозра, що препарати погіршують або спричинюють симптоми, їх необхідно повністю відмінити або замінити іншим класом препаратів, якщо їх прийом є обов'язковим. Препарати, які спричинюють неалергічні реакції гіперчутливості (наприклад, НПЗП) можуть не тільки провокувати, але також погіршувати існуючі симптоми ХСК (80), так що їх відміна в останньому випадку призведе тільки до покращення симптомів у деяких пацієнтів.

<b>Чи рекомендується пацієнтам з хронічною спонтанною кропив'янкою припинити прийом ліків, що ймовірно погіршують перебіг захворювання?</b>		
<b>Ми рекомендуємо порадити пацієнтам з хронічною кропив'янкою припинити прийом ліків, які ймовірно погіршують перебіг захворювання, наприклад, НПЗП (на підставі консенсусу)</b>	↑↑	>90% консенсусу

*Фізичні подразники.* Уникнення фізичних подразників для лікування ХК є бажаним, але досягти його, в основному, дуже важко. Детальна інформація про властивості відповідного подразника повинна зробити пацієнта достатньо обізнаним для того, щоб вміти визначати і контролювати вплив фактора в повсякденному житті. Так, наприклад, у випадку відстроченої кропив'янки від тиску та симптоматичного дермографізму важливо відзначити, що тиск визначається як співвідношення сили до площі ділянки, і що прості заходи, такі як розширення ручки важких сумок у випадку відстроченої кропив'янки від



тиску або зменшення тертя у випадку симптоматичного дермографізму, може бути корисним для профілактики симптомів. Подібні міркування стосуються холодової кропив'янки, де слід пам'ятати про вплив коефіцієнту охолодження вітром при холодному вітрі. Для сонячної кропив'янки точно визначення діапазону виявленої довжини хвилі може бути важливим для відповідного вибору сонцезахисних кремів або для вибору ламп з УФ-А-фільтром. Проте у багатьох пацієнтів, поріг відповідного фізичного тригера є низьким, і повне уникнення симптомів є практично неможливим. Наприклад, тяжкий симптоматичний дермографізм іноді плутають з ХСК, оскільки, може здаватися, що пухирі виникають спонтанно, а насправді вони розвиваються на даних ділянках внаслідок тертя навіть просторим одягом або внаслідок ненавмисної легкої подряпини.

*Ерадикація інфекційних агентів та лікування запальних процесів.* На відміну від ХІК, часто повідомляється, що ХСК пов'язана з різними запальними або інфекційними захворюваннями. У деяких випадках їх вплив вважається значним, однак деякі дослідження демонструють суперечливі результати та мають методологічні недоліки. Інфекції включають такі, як інфекції шлунково-кишкового тракту (такі як інфекція *H. pylori*) або бактеріальні інфекції ЛОР-органів [81] (навіть якщо зв'язок з кропив'янкою не є доведеним у конкретного пацієнта та згідно метааналізу маємо загальний низький рівень доказовості ерадикаційної терапії [81], *H.pylori* слід елімінувати, оскільки він має зв'язок з раком шлунка [82]). Кишкові паразити – рідкісна можлива причина ХСК у розвинених промислових країнах – повинні бути еліміновані при наявності показань [81, 83]. У минулому кишковий кандидоз вважався дуже важливою першопричиною ХСК [81], однак більш пізні результати не підтверджують суттєвої ролі цього збудника [84]. Окрім інфекційних захворювань, хронічні запальні процеси, обумовлені різноманітними іншими захворюваннями, були визначені як ті, що потенційно можуть ініціювати ХСК. Це особливо стосується гастриту, рефлюкс-езофагіту або запалення жовчних протоків чи жовчного міхура [85, 86]. Проте, подібно до інфекційних хвороб, складно визначити, чи є

якісь з них важливими причинами ХСК, але їх слід лікувати, оскільки багато з них також можуть бути пов'язані з розвитком злоякісних новоутворень.

*Зниження фізичного та емоційного стресу.* Хоча механізми загострення, обумовленого стресом, недостатньо вивчені, деякі дані свідчать про те, що активність і тяжкість захворювання співвідносяться із рівнями стресу [87]. Це стосується емоційного стресу, а також фізичного навантаження, яке в деяких пацієнтів може мати значний вплив на розвиток симптомів, наприклад, при холінергічній кропив'янці [88].

*Зниження функціональних аутоантитіл.* Пряме зниження функціональних аутоантитіл за допомогою плазмаферезу має тимчасовий ефект у деяких пацієнтів з тяжкими ураженнями [89]. Через обмежений досвід і високі витрати цю терапію можна запропонувати аутоантитіло-позитивним хворим на ХСК, які не відповідають на всі інші види лікування.

*Дієтичне харчування.* IgE-опосередкована харчова алергія надзвичайно рідко є основною причиною ХСК [90, 91]. Якщо її підтверджено, то конкретні харчові алергени повинні бути максимально виключені з раціону, що призводить до ремісії менше ніж за 24 години. У деяких хворих на ХСК спостерігали псевдоалергічні реакції (реакції підвищеної чутливості, не пов'язані з IgE) до природних харчових інгредієнтів та в деяких випадках до харчових добавок [90-95]. Ефективність дієти без псевдоалергенів, що містить лише низький рівень природних і штучних псевдоалергенів, була перевірена в різних країнах [96], а також дієта з низьким вмістом гістаміну може покращити симптоми у цих пацієнтів [97]. Ці дієти є суперечливими і ще не підтвержені в добре спланованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях. Проте, при призначенні, як правило, їх необхідно дотримуватися протягом мінімум 2-3 тижнів до того, як будуть спостерігатися сприятливі наслідки. Однак слід зазначити, що такий вид лікування потребує контактних пацієнтів, і показники успіху можуть істотно відрізнятись через регіональні відмінності в харчових та дієтичних звичках. Необхідні додаткові дослідження щодо впливу

натуральних та штучних інгредієнтів харчових продуктів на виникнення кропив'янки.

### ***Індукція толерантності***

Індукція толерантності може бути корисною при деяких підтипах кропив'янки. Прикладами є холодова кропив'янка, холінергічна кропив'янка та сонячна кропив'янка, де доведено, що навіть терапія із застосуванням УФ-А була ефективною протягом 3 днів [98]. Проте індукована толерантність триває лише кілька днів, отже необхідним є постійний щоденний вплив подразника на пороговому рівні. На проведення індукції толерантності часто не погоджуються пацієнти. Наприклад, при холодовій кропив'янці для цього потрібні щоденні холодні ванни/душ.

### ***Симптоматичне фармакологічне лікування***

Основним принципом фармакологічного лікування є те, що його метою є повне полегшення симптомів. Іншим загальним принципом фармакотерапії є використання в тому обсязі, в якому необхідно, та одночасно за допомогою якомога меншої кількості препаратів. Таким чином, кількість та вибір препаратів може змінюватися відносно перебігу захворювання.

Основним завданням терапії, спрямованої на полегшення симптомів, є зменшення впливу медіаторів тучних клітин, таких як гістамін, ФАТ та ін. на органи-мішені. Багато симптомів кропив'янки пов'язані в першу чергу з дією гістаміну на  $H_1$ -рецептори, розташовані на ендотеліальних клітинах (пухирі) та на чутливих нервах (нейрогенна еритема та свербіж). Таким чином, безперервна терапія антигістамінними препаратами має величезне значення при лікуванні кропив'янки (дані про безпеку свідчать на користь можливості їх постійного застосування протягом декількох років). Безперервне застосування антистамінних препаратів при ХСК підтримується не тільки результатами клінічних досліджень [99, 100], але також механізмом дії цих лікарських засобів, а саме тим, що вони є зворотними агоністами з переважною спорідненістю до  $H_1$ -рецепторів гістаміну в неактивному стані і стабілізують їх у цій конформації, зміщуючи рівновагу до неактивного стану.

Проте можуть бути також залучені інші медіатори опасистих клітин (ФАТ, лейкотрієни, цитокіни), а також виражений клітинний інфільтрат, що включає базофіли, лімфоцити та еозинофіли [101]. В такому випадку у пацієнта можна отримати повну відповідь на застосування короткого курсу кортикостероїдів, при цьому стан буде залишатися відносно стійким до антигістамінних препаратів.

Ці загальні принципи щодо фармакотерапії стосуються всіх форм гострої та хронічної кропив'янки. Різниця між спонтанною кропив'янкою та ХІК тим не менше в тому, що при деяких формах фізичної кропив'янки, наприклад, холодовій, замість безперервного лікування слід призначити лікування за потребою. Особливо, якщо пацієнт знає про запланований вплив тригерного фактора, такий як вплив холоду при плаванні влітку, прийому антигістамінного препарату за 2 години до активності може бути достатньо.

Антигістамінні препарати є доступними для лікування кропив'янки з 1950-х років. Антигістамінні препарати першого покоління мають яскраво виражені антихолінергічні ефекти та седативні реакції на центральну нервову систему (ЦНС) та багато взаємодій з алкоголем та препаратами, що впливають на ЦНС, такими як анальгетики, снодійні засоби, седативні засоби та препарати, що підвищують настрій. Вони також можуть перешкоджати фазі швидкого сну (ФШС) і впливати на навчання та продуктивність. Ці порушення особливо важливо враховувати під час виконання багатьох завдань одночасно та виконання складних сенсомоторних завдань, таких як водіння. У документі GA<sup>2</sup>LEN [102] чітко рекомендується не використовувати антигістамінні препарати першого покоління для лікування алергії як у дорослих, так і особливо у дітей. Цю точку зору поділяють клінічні рекомендації ВООЗ з ARIA [103]. На підставі достовірних даних про можливі серйозні побічні ефекти «старих» седативних антигістамінних препаратів (повідомляється про смертельні передозування), ми рекомендуємо не застосовувати ці седативні антигістамінні препарати для планового лікування ХСК як препаратів першої лінії, за винятком деяких регіонів світу, де сучасні антигістамінні препарати 2-

го покоління недоступні. Побічні ефекти першого покоління антигістамінних препаратів *найбільше виражені у прометазину, дигенгідраміну, кетотіфену та хлорфенаміну* і є зрозумілими. Вони проникають через гематоенцефалічний бар'єр, зв'язуються з  $H_1$ -рецепторами в ЦНС і перешкоджають дії нейромедіаторного ефекту гістаміну. За допомогою позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) доведено їх проникнення в головний мозок людини, внаслідок чого блокування  $H_1$ -рецепторів ЦНС може бути безпосередньо пов'язане з впливом на функцію ЦНС [104].

Розвиток сучасних антигістамінних препаратів другого покоління призвів до появи лікарських засобів, які мають мінімальний або не мають зовсім седативного ефекту і не мають антихолінергічних ефектів. Проте два з попередніх препаратів 2-го покоління, астемізол і терфенадин, які, по суті, були проліками, що вимагали метаболізму в печінці для їх повної активації, мали кардіотоксичні ефекти, якщо їх метаболізм був заблокований при одночасному введенні інгібіторів ізоферменту цитохрому P450 (CYP) 3A4, таких як кетоконазол або еритроміцин. Ці два препарати більше не доступні в більшості країн, і ми рекомендуємо їх не використовувати.

Подальший прогрес у галузі безпеки препаратів був досягнутий протягом останніх кількох десятиліть з великою кількістю новітніх сучасних антигістамінних препаратів другого покоління [104]. Не всі антигістамінні препарати були спеціально протестовані для лікування кропив'янки, але існують численні клінічні дослідження неседативних антигістамінних препаратів, наприклад цетиризину, дезлоратадину, фексофенадину, левоцетиризину, лоратадину, ебастину, рупатадину та біластину. Сучасні антигістамінні препарати другого покоління слід розглядати як симптоматичне лікування першої лінії кропив'янки у зв'язку з їхнім профілем безпеки. Проте сучасні, добре організовані клінічні дослідження, в яких би порівнювали ефективність та безпеку сучасних антигістамінних препаратів 2-го покоління, в основному, відсутні.

**Чи є перевага у призначенні антигістамінних препаратів 2-го покоління**

<b>проти антигістамінних препаратів 1-го покоління для лікування хронічної кропив'янки?</b>		
<b>Ми пропонуємо використання антигістамінних препаратів 2-го покоління та не рекомендуємо антигістамінні препарати 1-го покоління для лікування хронічної кропив'янки (на підставі доказів та консенсусу)</b>	↑↑	>90% консенсусу
<b>Чи потрібно використовувати сучасні антигістамінні препарати 2-го покоління як терапію кропив'янки першої лінії?</b>		
<b>Ми рекомендуємо антигістамінні препарати 2-го покоління в якості терапії першої лінії хронічної кропив'янки (на підставі доказів та консенсусу)</b>	↑↑	>90% консенсусу
<b>Пацієнтам з хронічною кропив'янкою потрібно приймати сучасні антигістамінні препарати 2-го покоління регулярно або при необхідності?</b>		
<b>Ми пропонуємо регулярний прийом антигістамінних препаратів 2-го покоління для лікування пацієнтів з хронічною кропив'янкою (на підставі доказів та консенсусу)</b>	↑	>90% консенсусу
<b>Чи потрібно застосовувати 2 антигістамінних препарати 2-го покоління одночасно?</b>		
<b>Ми не рекомендуємо одночасне використання різних H1-антигістамінних препаратів (на підставі консенсусу)</b>	↑↑	>90% консенсусу

Існують дослідження, які демонструють переваги більш високих доз антигістамінних препаратів 2-го покоління в окремих пацієнтів [105-107], які підтверджують попередні дослідження, які прийшли до такого ж висновку з використанням антигістамінних засобів першого покоління [108, 109]. Це підтверджено в дослідженнях, в яких використовують збільшення дози до 4

разів, ніж рекомендовані дози біластину, цетиризину, дезлоратадину, ебастину, фексофенадіну, левоцетиризину та рупатадіну [105, 106, 110-113].

Таким чином, ці дослідження демонструють, що переважна більшість хворих з кропив'янкою, яка не відповідає на лікування стандартними дозами, отримує користь від збільшення дози антигістамінних препаратів. Сучасні антигістамінні препарати 2-го покоління в ліцензованих дозах використовуються для лікування кропив'янки першої лінії, а в збільшених дозах – для лікування другої лінії (рис.2).

<b>Чи є збільшення дози сучасних антигістамінних препаратів другого покоління до чотирикратного корисним і найкращим за всі інші види лікування кропив'янки (друга лінія лікування)?</b>		
<b>Ми пропонуємо збільшувати дозу антигістамінних препаратів 2-го покоління у 4 рази у пацієнтів з хронічною кропив'янкою при відсутності ефекту від їх прийому в середніх дозах. (на підставі доказів і на підставі консенсусу)</b>	↑	>90% консенсусу
<b>При відсутності покращення стану чи слід застосовувати дозу антигістамінних препаратів 2-го покоління, збільшену більше, ніж у 4 рази?</b>		
<b>Ми рекомендуємо не застосовувати антигістамінні препарати в дозі, вищій за 4 стандартних дози, при хронічній кропив'янці. (на підставі консенсусу)</b>	↑↑	>90% консенсусу

***Подальші терапевтичні можливості для пацієнтів, рефрактерних до лікування антигістамінними препаратами***

Було доведено, що омалізумаб (анти-IgE) є дуже ефективним та безпечним для лікування ХСК [114-119]. Омалізумаб також виявився ефективним у хворих з ХІК [120, 121], включаючи холінергічну кропив'янку

[122], холодову кропив'янку [70, 123], сонячну кропив'янку [124], теплову кропив'янку [125], симптоматичний дермографізм [69, 126], а також відстрочену кропив'янку від тиску [127]. У хворих на ХСК омалізумаб запобігає розвитку ангіонабряку [128], помітно покращує якість життя [8, 129], підходить для тривалого лікування [130] і ефективно лікує рецидив після відміни препарату [130, 131]. Для лікування ХК омалізумаб ефективний в дозах від 150 до 300 мг на місяць. Дозування не залежить від загального IgE сироватки [132]. Рекомендована доза для лікування ХСК – 300 мг кожні чотири тижні. Ліцензовані дози та тривалість лікування в різних країнах відрізняються.

**Чи є омалізумаб корисним в якості доповнення до лікування у пацієнтів, які не відповідають на лікування високими дозами антигістамінних препаратів (в якості третьої лінії лікування кропив'янки)?**

**Ми рекомендуємо додавати омалізумаб\* для лікування пацієнтів з ХК, які не відповідають на лікування антигістамінними препаратами 2-го покоління.**

**(на підставі доказів і на підставі консенсусу)**

**\*В даний час ліцензований для лікування кропив'янки**

↑↑

>90% консенсусу

Циклоспорин А також має помірний, прямий вплив на вивільнення медіатора опасистих клітин [133, 134]. Ефективність циклоспорину А у комбінації з сучасними антигістамінними препаратами 2-го покоління показана в плацебо-контрольованих дослідженнях [135-137], а також у відкритих контрольованих дослідженнях [138] у хворих на ХСК, однак цей препарат не може бути рекомендований як стандартне лікування через більш високу частоту побічних ефектів [136]. Циклоспорин А загалом не показаний для лікування кропив'янки і рекомендується лише пацієнтам з тяжким захворюванням, резистентним до будь-яких доз антигістамінних та їх комбінації з омалізумабом.



Проте циклоспорин А має набагато краще співвідношення ризику та користі в порівнянні з довгостроковим використанням стероїдів.

<p><b>Чи є циклоспорин корисним в якості доповнення до лікування у пацієнтів, які не відповідають на лікування високими дозами антигістамінних препаратів (в якості третьої лінії лікування кропив'янки)?</b></p>		
<p><b>Ми пропонуємо додати циклоспорин А до лікування пацієнтів з ХК, нечутливих до антигістамінних препаратів 2-го покоління. (на підставі доказів і на підставі консенсусу)</b></p>	<p>↑</p>	<p>&gt;90% консенсусу &gt;</p>
<p><i>Коментар авторів: як показано в алгоритмі ведення хворих, розробленого на підставі консенсусу (рис. 2), за який проголосували пізніше, було вирішено, що омалізумаб слід призначати перед циклоспорином А, оскільки останній не ліцензований для використання у хворих на кропив'янку і має нижчий профіль безпеки.</i></p>		

Деякі попередні РКД оцінили використання антагоністів лейкотрієнових рецепторів. Дослідження важко порівнювати через різні досліджувані популяції, наприклад, включення лише пацієнтів із непереносимістю аспірину та харчових добавок або виключення ASST-позитивних пацієнтів. Загалом рівень доказовості ефективності антагоністів лейкотрієнових рецепторів для лікування кропив'янки є низьким, але серед них найкращим - монтелукаст.

<p><b>Чи є антагоністи лейкотрієну корисні в якості додаткового лікування у пацієнтів, які не відповідають на призначення високих доз антигістамінних препаратів?</b></p>		
<p><b>Ми не можемо рекомендувати монтелукаст в якості доповнення до</b></p>	<p>0</p>	<p>&gt;90% консенсусу</p>

<p><b>лікування антигістамінними препаратами у хворих з хронічною кропив'янкою, нечутливих до антигістамінних препаратів.</b> <b>(на підставі доказів і на підставі консенсусу)</b></p>		
---	--	--

На сьогодні місцеві кортикостероїди часто і успішно застосовуються при багатьох алергічних захворюваннях, але при кропив'янці місцеві стероїди не є корисними (за винятком кропив'янки від тиску на підошвах стоп в якості альтернативної терапії з низьким рівнем доказовості). При застосуванні системних кортикостероїдів необхідними є дози від 20 до 50 мг за преднізоном, що обов'язково приводить до розвитку побічних ефектів при тривалому застосуванні. Існує сильна рекомендація проти тривалого використання кортикостероїдів. Залежно від країни, слід зазначити, що стероїди також не ліцензовані для лікування ХК (наприклад, у Німеччині преднізолон ліцензований лише для гострої кропив'янки). Проте, для гострої кропив'янки та епізодів загострень ХСК короткий курс пероральних кортикостероїдів терміном лікування максимально до 10 днів, може бути корисним для зменшення тривалості / активності захворювання [139, 140]. Тим не менше, з цього питання бракує даних, отриманих з добре організованих РКД.

<p><b>Чи слід застосовувати пероральні кортикостероїди як доповнення до лікування при кропив'янці?</b></p>		
<p><b>Ми не рекомендуємо тривале застосування системних глюкокортикостероїдів у хворих на ХК.</b> <b>(на підставі консенсусу)</b></p>	<p>↑↑</p>	<p>&gt;90% консенсусу</p>
<p><b>Ми пропонуємо розглянути короткий курс системних глюкокортикостероїдів пацієнтам із загостренням ХК.</b></p>	<p>↑</p>	<p>&gt;90% консенсусу</p>

<b>(на підставі консенсусу)</b>		
---------------------------------	--	--

Хоча антигістамінні препарати у високих дозах контролюють симптоми у більшості пацієнтів з кропив'янкою в загальній практиці, альтернативні методи лікування необхідні для інших пацієнтів, які не відповідають на них. Перш ніж перейти на альтернативну терапію, рекомендується чекати 1-4 тижні, щоб забезпечити повну ефективність.

Оскільки вираженість кропив'янки може коливатися, і спонтанна ремісія може виникнути в будь-який час, рекомендується також повторно оцінити необхідність продовження або альтернативної терапії кожні 3-6 місяців.

Окрім омалізумабу та циклоспорину А, які мають обмеження через їх високу вартість, багато альтернативних методів лікування, такі як поєднання сучасних антигістамінних препаратів 2-го покоління з антагоністами лейкотрієнових рецепторів, базуються на клінічних дослідженнях з низьким рівнем доказовості (Таблиця 9). Виходячи з рівня доказів, рекомендовані варіанти лікування третьої та четвертої ліній, таким чином, є обмеженими (див. Алгоритм рис.2).

Щодо H<sub>2</sub>-блокаторів гістаміну та дапсону, рекомендованих у попередніх версіях клінічних рекомендацій, зараз існує мало доказів для рекомендації їх в алгоритмі, але вони все ще можуть мати актуальність, оскільки вони є доступними в деяких країнах з більш обмеженими системами охорони здоров'я. Сульфасалазин, метотрексат, інтерферон, плазмаферез, фототерапія, внутрішньовенні імуноглобуліни (в\в ІГ) та інші варіанти лікування мають низьку якість доказів чи просто публікації про застосування в ряді випадків [2] (табл. 9). Незважаючи на відсутність опублікованих доказів, всі ці препарати можуть бути корисними для окремих пацієнтів у відповідному клінічному випадку [141].

<p><b>Чи є блокатори H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів ефективними в якості доповнення лікування у пацієнтів, які не відповідають на низькі або високі дози антигістамінних препаратів?</b></p>
---

<p><b>Ми не можемо зробити рекомендацію за або проти комбінованого використання блокаторів H<sub>1</sub>- та H<sub>2</sub>-рецепторів гістаміну у пацієнтів з хронічною кропив'янкою. (на підставі доказів і на підставі консенсусу)</b></p>	<p>0</p>	<p>&gt;75% консенсусу</p>
--	----------	---------------------------

Антагоністи фактора некрозу пухлини альфа (ФНП-альфа) [142] та в\в ІГ [143-146], які успішно використовуються в описаних клінічних випадках, рекомендуються в даний час лише для використання в спеціалізованих центрах як останній варіант лікування (наприклад, анти-ФНП-альфа при відстроченій кропив'янці від тиску та в\в ІГ при ХСК) [147, 148].

Для лікування ХСК та симптоматичного дермографізму до лікування антигістамінними препаратами можна додати УФ-В (вужкосмугове випромінювання UVB, TL01), лікування УФ-А та ПУВА протягом 1-3 місяців [149-151].

Деякі попередньо запропоновані альтернативні методи лікування виявилися неефективними у подвійних сліпих, плацебо-контрольованих дослідженнях, і їх більше не слід використовувати, оскільки рівень рекомендацій низький. До них відносяться транексанова кислота та кромоглікат натрію для лікування ХСК [152, 153], ніфедипін при симптоматичному дермографізмі/фізичній кропив'янці [154] і колхіцин та індометацин при відстроченій кропив'янці від тиску [155, 156]. Однак для різних підгруп пацієнтів може знадобитися більше досліджень, наприклад, нещодавно [157] пілотне дослідження пацієнтів з підвищеним рівнем D-димера показало, що терапія гепарином і транексановою кислотою може бути ефективною.

**Чи можуть будь-які інші варіанти лікування бути рекомендовані в якості лікування третьої лінії хворих на кропив'янку?**

<p><b>Ми не можемо зробити рекомендацію стосовно подальших варіантів лікування. (на підставі доказів і на підставі консенсусу)</b></p>	<p>0</p>	<p>&gt;90% консенсусу</p>
--	----------	---------------------------

### *Лікування особливих груп*

#### **Діти**

Багато клініцистів використовують седативні антигістамінні препарати першого покоління в якості першої лінії при лікуванні дітей з алергією, враховуючи, що їх профіль безпеки є більш вивченим, ніж у сучасних антигістамінних препаратів 2-го покоління через більш тривалий досвід роботи з ними. Також використання сучасних антигістамінних препаратів 2-го покоління не ліцензоване для використання у дітей у віці до 6 місяців у багатьох країнах, тоді як рекомендації щодо першого покоління антигістамінних препаратів іноді є менш зрозумілими, оскільки ці препарати були ліцензовані в той час, коли кодекс хорошої клінічної практики фармацевтичної промисловості був менш суворим. Як наслідок, багато лікарів вибирають антигістамінні препарати першого покоління, які, як зазначено вище, мають нижчий рівень безпеки в порівнянні з сучасними антигістамінними 2-го покоління. Група висловила серйозну рекомендацію для запобігання використанню антигістамінних препаратів першого покоління у дітей та підлітків. Таким чином, у дітей рекомендується застосовувати таку ж терапію першої лінії та дозування (враховуючи вагу та вік), як у дорослих. Необхідно використовувати тільки препарати з доказаною ефективністю та безпечні для застосування в педіатричній популяції. Було добре вивчено застосування у дітей цетиризину [158], дезлоратадину [159, 160], фексофенадину [161], левоцетиризину [162], рупатадину [163], біластину [164] і лоратадину [158], які добре зарекомендували себе при застосуванні в педіатричній популяції. Крім того, вибір сучасного антигістамінного препарату 2-го покоління у дітей залежить від віку і наявності зручної лікарської форми, оскільки не всі доступні у вигляді сиропу або швидко

розчинної таблетки, придатних для дітей. Найменший вік, з якого можна призначати препарат згідно ліцензії, також відрізняється залежно від країни. Всі подальші кроки повинні ґрунтуватися на індивідуальних міркуваннях та бути ретельно врахованими, оскільки збільшення дозування антигістамінних препаратів та інші подальші варіанти лікування недостатньо вивчені у дітей.

<b>Чи слід використовувати той самий алгоритм лікування у дітей?</b>		
<b>Ми рекомендуємо застосовувати один і той же алгоритм лікування з обережністю у дітей з хронічною кропив'янню. (на підставі консенсусу)</b>	↑	>90% консенсусу

### ***Вагітність та лактація***

Подібні принципи загалом стосуються і вагітних, і жінок під час лактації. Взагалі, використання будь-якого системного лікування, як правило, слід уникати у вагітних жінок, особливо в першому триместрі вагітності. З іншого боку, вагітні жінки мають право на найкращу терапію. Незважаючи на те, що безпека лікування системно не оцінювалася у вагітних з кропив'янкою, слід зазначити, що можливі негативні наслідки підвищення рівня гістаміну, що виникають при кропив'янці, під час вагітності також не вивчались. Що стосується лікування, не повідомлялося про наявність вроджених дефектів у жінок, які використовували сучасні антигістамінні препарати другого покоління під час вагітності. Проте для дослідження цетиризину [165] і одного великого метааналізу для лоратадину [166] доступні лише невеликі дослідження. Крім того, оскільки декілька сучасних антигістамінних препаратів 2-го покоління тепер доступні за рецептом і широко використовуються як при алергічному риніті, так і при кропив'янці, слід припустити, що багато жінок використовували ці препарати, особливо на початку вагітності, принаймні до підтвердження вагітності. Тим не менш, оскільки найвища безпека є обов'язковою під час вагітності, пропозиція щодо використання сучасних

антигістамінних препаратів другого покоління повинна віддавати перевагу лоратадину з можливістю заміни на дезлоратадин і цетиризин з можливою заміною на левоцетиризин. Всі антигістамінні препарати виділяються в грудному молоці у низьких концентраціях. Рекомендується використовувати препарати другого покоління антигістамінних препаратів, тому що у дітей на грудному вигодовуванні іноді розвивається седативний ефект при терапії з застосуванням антигістамінних засобів першого покоління.

Збільшення дози сучасних антигістамінних препаратів другого покоління може бути ретельно запропоновано лише під час вагітності, оскільки дослідження щодо безпечності не проводились, і з лоратадином слід пам'ятати, що цей препарат метаболізується в печінці, що не має значення для його метаболіту дезлоратадину. Необхідно уникати першого покоління антигістамінних препаратів [102]. Доведено, що використання омалізумабу в період вагітності є безпечним, і на сьогодні не існує ознак тератогенності [167-169]. Всі подальші кроки повинні ґрунтуватися на індивідуальних міркуваннях, з перевагою до ліків, які мають задовільне співвідношення ризику та переваги у вагітних жінок та новонароджених з огляду на тератогенність та ембріотоксичність. Наприклад, циклоспорин, хоча й не є тератогенним, є ембріотоксичним у тваринних моделях і пов'язаним з передчасними пологам та низькою вагою при народженні у дітей. Незалежно від цього, чи переваги циклоспорину при ХСК варті ризиків у вагітних жінок, доведеться визначати в кожному окремому випадку. Проте всі рішення повинні бути переоцінені відповідно до поточних рекомендацій, опублікованих регулюючими органами.

**Чи слід застосовувати той самий алгоритм лікування у вагітних та під час лактації?**

**Ми пропонуємо використовувати один і той же алгоритм лікування з обережністю як у вагітних, так і у жінок, що годують груддю, після оцінки ризику. Препарати протипоказані під час вагітності не**

↑

>90% консенсусу

<b>повинні використовуватися. (на підставі консенсусу)</b>		
--	--	--

### **Потреба в подальших дослідженнях**

Група та учасники визначили декілька напрямків, в яких потрібні подальші дослідження. Вони наведені в табл. 8.

Таблиця 8

### **Напрямки подальших досліджень з питань кропив'янки.**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Епідеміологія у дорослих та дітей у всьому світі</li> <li>• Соціально-економічні наслідки</li> <li>• Визначення факторів активації опасистих клітин/базофілів</li> <li>• Визначення нових гістологічних маркерів</li> <li>• Визначення сироваткових біомаркерів активності кропив'янки/активації опасистих клітин</li> <li>• Визначення мінімальних важливих відмінностей для методів, що оцінюють активність захворювання або мають вплив на значущі реакції (наприклад, UAS, CU-Q2oL)</li> <li>• Пояснення ролі коагуляції/факторів коагуляції у патогенезі ХСК</li> <li>• Розробка комерційно доступних тестів in vitro для виявлення сироваткових аутоантитіл анти-IgE або анти-FcεRI</li> <li>• Оцінка IgE-аутоантитіл</li> <li>• Пояснення пов'язаних психіатричних/психосоматичних захворювань та їх впливу</li> <li>• Патомеханізми антигістамін-стійкої кропив'янки/ангіонабряків</li> <li>• Подвійні сліпі контрольовані дослідження, що порівнюють різні сучасні антигістамінні препарати другого покоління у високих дозах у хворих на ХСК та різні підтипи кропив'янки</li> <li>• Порівняння впливу регулярного прийому та прийому антигістамінних препаратів на вимогу на тривалість/тяжкість кропив'янки</li> <li>• Профіль безпеки доступних методів лікування, тривалий фармакологічний</li> </ul>
--



- нагляд
- Мультицентрові дослідження щодо можливого впливу антикоагулянтів (оральних та похідних гепарину) на ХСК
  - Контрольовані мультицентрові дослідження щодо можливих наслідків додавання антагоністів H<sub>2</sub>-рецепторів гістаміну, монтелукасту, сульфонів (дапсону/сульфасалазину), метотрексату, азатіоприну

**Рисунки**

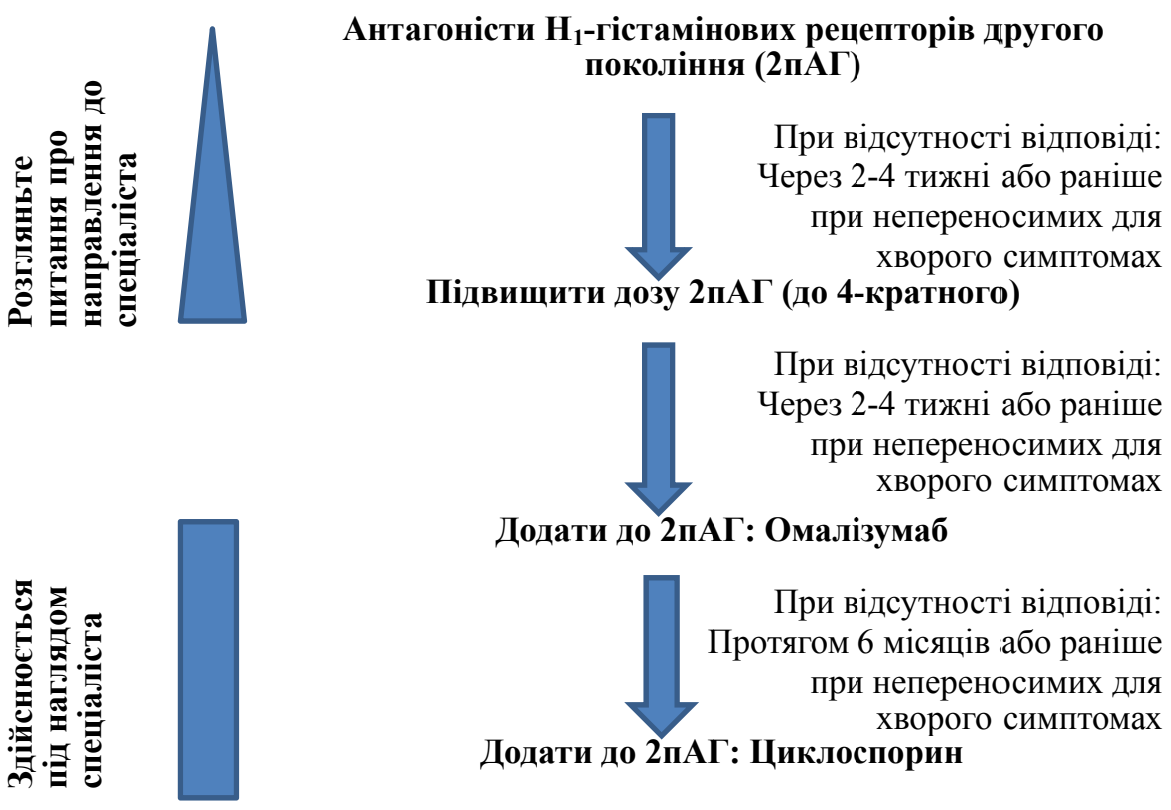


Рисунок 2. Рекомендований алгоритм лікування кропив'янки

**Алгоритм лікування хронічної кропив'янки.** Цей алгоритм затвердили після закінчення обговорення всіх окремих питань GRADE з урахуванням існуючого консенсусу. Було вирішено, що омалізумаб слід призначати до циклоспорину А, оскільки останній не ліцензований для лікування кропив'янки і має нижчий профіль несприятливих ефектів. **Крім того:** При тяжкому загостренні можна розглянути призначення короткого курсу глюкокортикостероїдів. Інші можливі методи лікування див. у табл. 9. **> 90% консенсус**

*Перша лінія = висока якість доказів: низька вартість та доступність у всьому світі (наприклад, сучасні антигістамінні засоби 2-го покоління доступні також у країнах, що розвиваються, та в основному дешевші, ніж антигістамінні препарати з седативним ефектом), призначаються 1 раз на добу, оскільки період напіврозпаду значно довший, мають дуже добрий профіль*

*безпеки, високу ефективність*

*Друга лінія = висока якість доказів: низька вартість, добрий профіль безпеки, висока ефективність.*

*Третя лінія – додати до антигістамінних:*

*Омалізумаб = висока якість доказів: висока вартість, дуже добрий профіль безпеки, дуже висока ефективність.*

*Четверта лінія – додати до антигістамінних:*

*Циклоспорин А = висока якість доказів: середня та висока вартість, помірний профіль безпеки, висока ефективність*

*Короткий курс кортикостероїдів = низька якість доказів: низька вартість, доступність у всьому світі, хороший профіль безпеки (лише для короткого курсу), висока ефективність під час прийому, але не підходить для тривалої терапії*

Таблиця 9

**Альтернативні стратегії лікування. Не дивлячись на те, що рівень доказової бази з публікацій низький, клінічний досвід вказує на те, що вони можуть бути корисними при певних обставинах. Методи наведені в алфавітному порядку за частотою використання, а не за ефективністю.**

<i>Ті, що широко використовуються</i>		
Метод	Лікарський засіб (група)	Показання
Антидепресанти	Доксепін*	ХСК
Дієта	Дієта, що не містить псевдоалергенів**	ХСК
Антагоністи H <sub>2</sub> -гістамінових рецепторів	Ранітидин	ХСК
Імуносупресори	Метотрексат Мофетилу мікофенолат	ХСК +/- ВКВТ*** Аутоімунна ХСК
Антагоністи лейкотрієнових рецепторів	Монтелукаст	ХСК, ВКВТ
Сульфони	Дапсон Сульфасалазин	ХСК +/- ВКВТ ХСК +/- ВКВТ
<i>Ті, що нечасто використовуються</i>		
Анаболічні стероїди	Даназол	Холінергічна кропив'янка
Антикоагулянти	Варфарин	ХСК
Антифібринолітичні засоби	Транексамова кислота	ХСК з ангіонабрюком

Імуномодулятори	в/в ІГ Плазмаферез	Аутоімунна ХСК Аутоімунна ХСК
Інше	Аутологічна кров/сироватка Гідроксихлорохін	ХСК ХСК
Фототерапія	Вузькосмуговий UVB	Симптоматичний дермографізм
Психотерапія	Холістична медицина	ХСК
<i>Ті, що використовуються рідко</i>		
Антикоагулянти	Гепарин	ХСК
Імуносупресивні засоби	Циклофосфамід Ритуксимаб	Аутоімунна ХСК Аутоімунна ХСК
Інше	Анакінра Інгібітори ФНП-альфа Камостат мезилат Колхіцин Мілтефозин Міртазепін ПУВА-терапія	ВКВТ ХСК+/- ВКВТ ХСК ХСК ХСК ХСК ХСК
<i>Ті, що дуже рідко використовуються</i>		
Імуносупресивні засоби	Такролімус	ХСК
Інше	Вітамін Д Інтерферон-альфа	ХСК ХСК

Примітка:

\* також має  $H_1$  та  $H_2$ -антигістамінні властивості

\*\* також включаючи дієту з низьким вмістом гістаміну, оскільки дієта, що не містить псевдоалергенів має низький вміст гістаміну

\*\*\* лікування слід розглянути особливо у випадках поєднання ХСК та ВКВС у пацієнта

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Gimenez-Arnau A, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009; 64 ( 10): 1417-1426.
2. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Gimenez-Arnau AM, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009; 64 (10):1427- 1443.
3. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. TheEAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014; 69 (7): 868-887.
4. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. Methodsreport 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(7):e1-29.
5. AGREE Next Steps Consortium. The AGREE II Instrument. 2009 [cited 12 January 2015];Available from: <http://www.agreetrust.org/>
6. Higgins JPT, Green S, Cochrane C. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. 2011 [cited; Available from: <http://www.cochrane-handbook.org/>
7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *Journal of Clinical Epidemiology*;6A(A):39S-A00.
8. Finlay AY, Kaplan AP, Beck LA, Antonova EN, Balp MM, Zazzali J, et al. Omalizumab substantially improves dermatology-related quality of life in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017.
9. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj* 2004;328(7454):1490.
10. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool. In: McMaster University (developed by Evidence Prime, Inc.); 2015.
11. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines:Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):401-406.
12. Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *Bmj* 1995;311(7001):376-380.
13. Haas N, Schadendorf D, Henz BM. Differential endothelial adhesion molecule expression in early and late whealing reactions. *IntArch Allergy Immunol* 1998;115(3):210-214.

14. Peteiro C, Toribio J. Incidence of leukocytoclastic vasculitis in chronic idiopathic urticaria. Study of 100 cases. *Am J Dermatopathol* 1989;11(6):528-533.
15. Ito Y, Satoh T, Takayama K, Miyagishi C, Walls AF, Yokozeki H. Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases. *Allergy* 2011;66(8):1107-1113.
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(5):1294-1302.
17. Kay AB, Ying S, Ardelean E, Mlynek A, Kita H, Clark P, 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(8):1053-1060.
18. Zuberbier T, Schadendorf D, Haas N, Hartmann K, Henz BM. Enhanced P-selectin expression in chronic and dermographic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;114(1):86-89.
19. Kay AB, Ying S, Ardelean E, Mlynek A, Kita H, Clark P, et al. Elevations in vascular markers and eosinophils in chronic spontaneous urticarial weals with low-level persistence in uninvolved skin. *Br J Dermatol* 2014;171(3):505-511.
20. Greaves MW. Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995;332(26):1767-1772.
21. Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med* 2002; 346(3): 175-179.
22. Hermes B, Prochazka AK, Haas N, Jurgovsky K, Sticherling M, Henz BM. Upregulation of TNF- $\alpha$  and IL-3 expression in lesional and uninvolved skin in different types of urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(2 Pt 1):307-314.
23. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Gimenez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. *Allergy* 2011;66(3):317-330.
24. Baiardini I, Braido F, Bindslev-Jensen C, Bousquet PJ, Brzoza Z, Canonica GW, 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(7):840-844.
25. Maurer M, Staubach P, Raap U, Richter-Huhn G, Bauer A, Rueff F, 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(5):684-692.
26. Maurer M, Staubach P, Raap U, Richter-Huhn G, Baier-Ebert M, Chapman-Rothe N. 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(4):892-894.
27. Maurer M, Abuzakouk M, Berard F, Canonica W, Oude Elberink H, Gimenez-Arnau A, et al. The Burden of Chronic Spontaneous Urticaria Is Substantial: Real-World Evidence From

ASSURE-CSU. *Allergy* 2017.

28. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *BrJ Dermatol* 1997;136(2):197-201.
29. Baiardini I, Giardini A, Pasquali M, Dignetti P, Guerra L, Specchia C, et al. Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. *Allergy* 2003;58(7):621-623.
30. Parisi CA, Ritchie C, Petriz N, Morelo Torres C. Direct Medical Costs of Chronic Urticaria in a Private Health Organization of Buenos Aires, Argentina. *Value Health Reg Issues* 2016;11:57-59.
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(4) :313-321.
32. Graham J, McBride D, Stull D, Halliday A, Alexopoulos ST, Balp MM, et al. Cost Utility of Omalizumab Compared with Standard of Care for the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria. *Pharmacoeconomics* 2016;34(8):815-827.
33. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol* 2007;87(3):196-205.
34. Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139(6): 1772-1781 e1771.
35. Asero R, Tedeschi A, Marzano AV, Cugno M. Chronic urticaria: a focus on pathogenesis. *FIOORes* 2017;6:1095.
36. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Gimenez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, 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(6):780-802.
37. Maurer M. Cold Urticaria. In: Saini SS, Callen J, editors. UpToDate. Massachusetts: Wolters Kluwer Health; 2014.
38. Kolkhir P, Balakirski G, Merk HF, Olisova O, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria and internal parasites--a systematic review. *Allergy* 2016;71(3):308-322.
39. Imbalzano E, Casciaro M, Quartuccio S, Minciullo PL, Cascio A, Calapai G, et al. Association between urticaria and virus infections: A systematic review. *Allergy Asthma Proc* 2016;37(1):18-22.
40. Minciullo PL, Cascio A, Barberi G, Gangemi S. Urticaria and bacterial infections. *Allergy Asthma Proc* 2014;35(4):295-302.
41. Foti C, Nettis E, Cassano N, Di Mundo I, Vena GA. Acute allergic reactions to Anisakis simplex after ingestion of anchovies. *Acta Derm Venereol* 2002;82(2): 121-123.

42. Ventura MT, Napolitano S, Menga R, Cecere R, Asero R. Anisakis simplex Hypersensitivity Is Associated with Chronic Urticaria in Endemic Areas. *IntArch Allergy Immunol* 2013;160(3):297-300.
43. Dionigi PC, Menezes MC, Forte WC. A prospective ten-year follow-up of patients with chronic urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2016;44(4):286-291.
44. Shabrawy RM, Gharib K. Helicobacter pylori Infection as a Risk Factor in Patients Suffering from Food Allergy and Urticaria. *Egypt J Immunol* 2016;23(1):67-75.
45. Curth HM, Dinter J, Nigemeier K, Kutting F, Hunzelmann N, Steffen HM. Effects of Helicobacter pylori Eradication in Chronic Spontaneous Urticaria: Results from a Retrospective Cohort Study. *Am J Clin Dermatol* 2015;16(6):553-558.
46. Rasooly MM, Moye NA, Kirshenbaum AS. Helicobacter pylori: A significant and treatable cause of chronic urticaria and angioedema. *Nurse Pract* 2015;40(10):1-6.
47. Chen YJ, Wu CY, Shen JL, Chen TT, Chang YT. Cancer risk in patients with chronic urticaria: a population-based cohort study. *Arch Dermatol* 2012;148(1):103-108.
48. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier P, Grattan CE. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009;64(9): 1256-1268.
49. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, Knol EF, Maurer M, Raap U, et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy* 2013;68(1):27-36.
50. Curto-Barredo L, Yelamos J, Gimeno R, Mojal S, Pujol RM, Gimenez-Arnau A. Basophil Activation Test identifies the patients with Chronic Spontaneous Urticaria suffering the most active disease. *Immun Inflamm Dis* 2016;4(4):441-445.
51. Netchiporouk E, Moreau L, Rahme E, Maurer M, Lejtenyi D, Ben-Shoshan M. Positive CD63 Basophil Activation Tests Are Common in Children with Chronic Spontaneous Urticaria and Linked to High Disease Activity. *IntArch Allergy Immunol* 2016;171(2):81-88.
52. 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(1):28-35.
53. Iqbal K, Bhargava K, Skov PS, Falkencrone S, Grattan CE. A positive serum basophil histamine release assay is a marker for ciclosporin-responsiveness in patients with chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy* 2012;2(1):19.
54. Gericke J, Metz M, Ohanyan T, Weller K, Altrichter S, Skov PS, et al. Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(3):1059-1061 e1051.



55. 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. *Clinical and Experimental Allergy* 2003;33(3):337-341.
56. Eckman JA, Hamilton RG, Gober LM, Sterba PM, Saini SS. Basophil phenotypes in chronic idiopathic urticaria in relation to disease activity and autoantibodies. *J Invest Dermatol* 2008; 128(8): 1956-1963.
57. Saini SS, Omachi TA, Trzaskoma B, Hulter HN, Rosen K, Sterba PM, et al. Effect of Omalizumab on Blood Basophil Counts in Patients with Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria. *J Invest Dermatol* 2017;137(4):958-961.
58. Kolkhir P, Andre F, Church MK, Maurer M, Metz M. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy* 2017;47(1):19-36.
59. 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. *IntArch Allergy Immunol* 2017;172(1):40-44.
60. Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008;63(6):777-780.
61. Hawro T, Ohanian T, Schoepke N, Metz M, Peveling-Oberhag A, Staubach P, et al. Comparison and Interpretability of the available Urticaria Activity Scores. *Allergy* 2017.
62. Weller KG, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, Metz M, Staubach P, Maurer M. Development, Validation and Initial Results of the Angioedema Activity Score *Allergy* 2013;68(9): 1185-1192.
63. Ohanian T, Schoepke N, Bolukbasi B, Metz M, Hawro T, Zuberbier T, et al. Responsiveness and minimal important difference of the urticaria control test. *J Allergy Clin Immunol* 2017.
64. Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, 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(5):1365-1372, 1372 e1361-1366.
65. Martinez-Escala ME, Curto-Barredo L, Carnero L, Pujol RM, Gimenez-Arnau AM. Temperature thresholds in assessment of the clinical course of acquired cold contact urticaria: a prospective observational one-year study. *Acta Derm Venereol* 2015;95(3):278-282.
66. Abajian M, Curto-Barredo L, Krause K, Santamaria E, Izquierdo I, Church MK, et al. Rupatadine 20 mg and 40 mg are Effective in Reducing the Symptoms of Chronic Cold Urticaria. *Acta Derm Venereol* 2016;96(1):56-59.
67. Mlynek A, Magerl M, Siebenhaar F, Weller K, Vieira Dos Santos R, Zuberbier T, et al. Results and relevance of critical temperature threshold testing in patients with acquired cold urticaria. *BrJ Dermatol* 2010; 162(1): 198-200.

68. Koch K, Weller K, Werner A, Maurer M, Altrichter S. Antihistamine up dosing reduces disease activity in patients with difficult-to-treat cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138(5): 1483-1485 e1489.
69. Maurer M, Schutz A, Weller K, Schoepke N, Peveling-Oberhag A, Staubach P, et al. Omalizumab is effective in symptomatic dermographism-results of a randomized placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2017.
70. Metz M, Schutz A, Weller K, Gorczyza M, Zimmer S, Staubach P, et al. Omalizumab is effective in cold urticaria-results of a randomized placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2017.
71. Magerl M, Abajian M, Krause K, Altrichter S, Siebenhaar F, Church MK. An improved Peltier effect-based instrument for critical temperature threshold measurement in cold- and heat-induced urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(10):2043-2045.
72. 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(4):399-403.
73. Mlynek A, Vieira dos Santos R, Ardelean E, Weller K, Magerl M, Church MK, et al. A novel, simple, validated and reproducible instrument for assessing provocation threshold levels in patients with symptomatic dermographism. *Clin Exp Dermatol* 2013;38(4):360-366; quiz 366.
74. Altrichter S, Salow J, Ardelean E, Church MK, Werner A, Maurer M. Development of a standardized pulse-controlled ergometry test for diagnosing and investigating cholinergic urticaria. *J Dermatol Sci* 2014;75(2):88-93.
75. Azkur D, Civelek E, Toyran M, Msrlolu ED, Erkoolu M, Kaya A, et al. Clinical and etiologic evaluation of the children with chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2016;37(6):450-457.
76. Lee SJ, Ha EK, Jee HM, Lee KS, Lee SW, Kim MA, et al. Prevalence and Risk Factors of Urticaria With a Focus on Chronic Urticaria in Children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;9(3):212-219.
77. Church MK, Weller K, Stock P, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria in children: itching for insight. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22(1 Pt 1):1-8.
78. Maurer M, Church MK, Weller K. Chronic urticaria in children - still itching for insight. *JAMA Dermatol* 2017; in press.
79. Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, Tyrrell PN, Kone-Paut I, Goldbach-Mansky R, Lachmann H, et al. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):942-947.
80. 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(2):245-251.

81. 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(4):362-369.

82. Ishaq S, Nunn L. Helicobacter pylori and gastric cancer: a state of the art review. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2015;8(Suppl):6-14.

83. Henz BM ZT, Grabbe J, Monroe E. Urticaria. Clinical, diagnostic and therapeutic aspects. In: Causes of urticaria: Springer; 1998.

84. 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(6):740-743.

85. Zuberbier T, ChantraineKess S, Hartmann K, Czarnetzki BM. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria - A prospective study. *Acta Derm Venereol* 1995;75(6):484-487.

86. Bruno G., Andreozzi P., U. G. Exercise-induced urticaria-angioedema syndrome: A role in gastroesophageal reflux. In: Vena G. A. PP, editor. Proceedings of the international symposium on urticaria.: Bari. Editrice CSH, Milan; 1998. p. 85-89.

87. Varghese R, Rajappa M, Chandrashekar L, Kattimani S, Archana M, Munisamy M, et al. Association among stress, hypocortisolism, systemic inflammation, and disease severity in chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116(4):344-348 e341.

88. Kounis NG, Kounis GN, Soufras GD. Exercise-induced urticaria, cholinergic urticaria, and Kounis syndrome. *J Pharmacol Pharmacother* 2016;7(1):48-50.

89. Grattan CE, Francis DM, Slater NG, Barlow RJ, Greaves MW. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet* 1992;339(8801):1078-1080.

90. 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(6):484-487.

91. Juhlin L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol* 1981; 104(4) :369-381.

92. Pfrommer C BR, Vieths S, Ehlers I, Henz BM, Zuberbier T. Characterization of naturally occurring pseudoallergens causing chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 97(367).

93. Pigatto PD, Valsecchi RH. Chronic urticaria: a mystery. *Allergy* 2000;55(3):306-308.

94. Bunselmeyer B, Laubach HJ, Schiller M, Stanke M, LugerTA, Brehler R. 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(1):116-126.

95. Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini A, Tursi A. Sodium benzoate-induced repeated episodes of acute urticaria/angio-oedema: randomized controlled trial. *BrJ Dermatol* 2004;151(4):898-902.
96. Akoglu G, Atakan N, Cakir B, Kalayci O, Hayran M. Effects of low pseudoallergen diet on urticarial activity and leukotriene levels in chronic urticaria. *Arch Dermatol Res* 2012;304(4):257-262.
97. Wagner N, Dirk D, Peveling-Oberhag A, Reese I, Rady-Pizarro U, Mitzel H, et al. A Popular myth - low-histamine diet improves chronic spontaneous urticaria - fact or fiction? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;31(4):650-655.
98. Beissert S, Stander H, Schwarz T. UVA rush hardening for the treatment of solar urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(6): 1030-1032.
99. 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(4):605-612.
100. Weller K, Ardelean E, Scholz E, Martus P, Zuberbier T, Maurer M. Can On-demand Non-sedating Antihistamines Improve Urticaria Symptoms? A Double-blind, Randomized, Single-dose Study. *Acta Derm Venereol* 2013;93(2):168-174.
101. Vonakis BM, Saini SS. New concepts in chronic urticaria. *Curr Opin Immunol* 2008;20(6):709- 716.
102. Church MK, Maurer M, Simons FE, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, et al. Risk of first-generation Fl(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy* 2010;65(4):459-466.
103. Bousquet J, Khaltayev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, 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.
104. Kubo N, Senda M, Ohsumi Y, Sakamoto S, Matsumoto K, Tashiro M, et al. Brain histamine HI receptor occupancy of loratadine measured by positron emission topography: comparison of HI receptor occupancy and proportional impairment ratio. *Hum Psychopharmacol* 2011;26(2):133-139.
105. Kontou-Fili K, Paleologos G, Herakleous M. Suppression of histamine-induced skin reactions by loratadine and cetirizine diHCl. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36(6):617-619.
106. Zuberbier T, Munzberger C, Haustein U, Trippas E, Burtin B, Mariz SD, et al. Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology* 1996;193(4):324-327.
107. Kontou-Fili KM, G. Demaka, P. Paleologos, G. Therapeutic effect of cetirizine 2 HCl in delayed pressure urticaria. *Health Sci Rev* 1989;3:23-25.
108. Wanderer AA, Ellis EF. Treatment of cold urticaria with cyproheptadine. *J Allergy Clin Immunol* 1971;48(6):366-371.
109. Kaplan AP, Gray L, Shaff RE, Horakova Z, Beaven MA. In vivo studies of mediator release

in cold urticaria and cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1975;55(6):394-402.

110. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, Lazarova C, Kraeva S, Popova D, 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(3):676-682.

111. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, Martus P, Maurer M. High-dose 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(3):672-679.

112. 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(9):1088-1091.

113. Guillen-Aguinaga S, Jauregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, Guillen-Grima F, Ferrer M. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2016;175(6):1153-1165.

114. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong DA, Conner E, Kaplan A, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(3):567-U195.

115. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T, Brautigam M, Seyfried S, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(1):202-209 e205.

116. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob JJ, Bulbul Baskan E, Bradley MS, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol* 2015;135(1):67-75.

117. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Gimenez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368(10):924-935.

118. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(1):101-109.

119. Zhao ZT, Ji CM, Yu WJ, Meng L, Hawro T, Wei JF, et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137(6): 1742-1750 e1744.

This article is protected by copyright. All rights reserved.

120. Maurer M, Metz M, Brehler R, Hillen U, Jakob T, Mahler V, et al. Omalizumab Treatment in

Chronic Inducible Urticaria: A Systematic Review of Published Evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2017.

121. Metz M, Altrichter S, Ardelean E, Kessler B, Krause K, Magerl M, et al. Anti-immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;154(2):177-180.

122. Metz M, Bergmann P, Zuberbier T, Maurer M. Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008;63(2):247-249.

123. Boyce JA. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(6):1415-1418.

124. Guzelbey O, Ardelean E, Magerl M, Zuberbier T, Maurer M, Metz M. Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008;63(11):1563-1565.

125. Bullerkotte U, Wieczorek D, Kapp A, Wedi B. Effective treatment of refractory severe heat urticaria with omalizumab. *Allergy* 2010;65(7):931-932.

126. Krause K, Ardelean E, Kessler B, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, et al. Antihistamine-resistant urticaria factitia successfully treated with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2010;65(11):1494-1495.

127. Bindslev-Jensen C, Skov PS. Efficacy of omalizumab in delayed pressure urticaria: a case report. *Allergy* 2010;65(1):138-139.

128. Staubach P, Metz M, Chapman-Rothe N, Sieder C, Brautigam M, Canvin J, 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(8):1135-1144.

129. Maurer M, Sofen FI, Ortiz B, Kianifard F, Gabriel S, Bernstein JA. 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(6):1056-1063.

130. Maurer M, Kaplan A, Rosen K, Holden M, Iqbal A, Trzaskoma BL, et al. The XTEND-CIU study: long term use of Omalizumab in Chronic Idiopathic Urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2017;in press.

131. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol* 2014;150(3):288-290.

132. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong DA, Conner E, Kaplan A, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H-1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011;128(3):567-575.

133. Stellato C, de Paulis A, Ciccarelli A, Cirillo R, Patella V, Casolaro V, et al. Anti-inflammatory

effect of cyclosporin A on human skin mast cells. *J Invest Dermatol* 1992;98(5):800-804.

134. Harrison CA, Bastan R, Peirce MJ, Munday MR, Peachell PT. Role of calcineurin in the regulation of human lung mast cell and basophil function by cyclosporine and FK506. *Br J Pharmacol* 2007; 150(4) :509-518.

135. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT, et al. Randomized doubleblind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* 2000;143(2):365-372.

136. Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(4):705- 709.

137. Kulthanan K, Chaweekulrat P, Komoltri C, Hunnangkul S, Tuchinda P, Chularojanamontri L, et al. Cyclosporine for chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis and systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;in press.

138. Doshi DR, Weinberger MM. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Dermatol* 2009;26(4):409-413.

139. Zuberbier T, Ifflander J, Semmler C, Henz BM. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol* 1996;76(4):295-297.

140. 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(5):386- 390.

141. Rutkowski K, Grattan CEH. How to manage chronic urticaria 'beyond' guidelines: a practical algorithm. *Clin Exp Allergy* 2017;47(6):710-718.

142. Magerl M, Philipp S, Manasterski M, Friedrich M, Maurer M. Successful treatment of delayed pressure urticaria with anti-TNF-alpha. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007;119(3):752- 754.

143. O'Donnell BF, Barr RM, Black AK, Francis DM, Kermani F, Niimi N, et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1998;138(1):101-106.

144. Dawn G, Urcelay M, Ah-Weng A, O'Neill SM, Douglas WS. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 2003;149(4):836-840.

145. Pereira C, Tavares B, Carrapatoso I, Loureiro G, Faria E, Machado D, et al. Low-dose intravenous gammaglobulin in the treatment of severe autoimmune urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007;39(7):237-242.

146. 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(3):253-258.

147. Bangsgaard N, Skov L, Zachariae C. Treatment of Refractory Chronic Spontaneous Urticaria with Adalimumab. *Acta Derm Venereol* 2017;97(4):524-525.
148. Sand FL, Thomsen SF. TNF-Alpha Inhibitors for Chronic Urticaria: Experience in 20 Patients. *J Allergy (Cairo)* 2013;2013.
149. Hannuksela M, Kokkonen EL. Ultraviolet light therapy in chronic urticaria. *Acta Derm Venereol* 1985;65(5):449-450.
150. Borzova E, Rutherford A, Konstantinou GN, Leslie KS, Grattan CEH. Narrowband ultraviolet B phototherapy is beneficial in antihistamine-resistant symptomatic dermatographism: A pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2008;59(5):752-757.
151. Engin B, Özdemir M, Balevi A, Mevlitoglu I. Treatment of chronic urticaria with narrowband ultraviolet B phototherapy: a randomized controlled trial. *Acta Derm Venereol* 2008;88(3):247-251.
152. Thormann J, Laurberg G, Zachariae H. Oral sodium cromoglycate in chronic urticaria. *Allergy* 1980;35(2):139-141.
153. Laurberg G. Tranexamic acid (Cyklokapron) in chronic urticaria: a double-blind study. *Acta Derm Venereol* 1977;57(4):369-370.
154. 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(5):287-291.
155. Lawlor F, Black AK, Ward AM, Morris R, Greaves MW. Delayed pressure urticaria, objective evaluation of a variable disease using a dermatographometer and assessment of treatment using colchicine. *BrJ Dermatol* 1989;120(3):403-408.
156. 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(6): 1289-1298.
157. 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. *IntArch Allergy Immunol* 2010;152(4):384-389.
158. Nayak AS, Berger WE, LaForce CF, Urdaneta ER, Patel MK, Franklin KB, et al. Randomized, placebo-controlled study of cetirizine and loratadine in children with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2017;38(3):222-230.
159. Gupta S, Khalilieh S, Kantesaria B, Banfield C. Pharmacokinetics of desloratadine in children between 2 and 11 years of age. *BrJ Clin Pharmacol* 2007;63(5):534-540.
160. 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. *BrJ*



*Clin Pharmacol* 2007;64(2):174-184.

161. Meltzer EO, Scheinmann P, Rosado Pinto JE, Bachert C, Hedlin G, Wahn U, 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(3):253-260.
162. 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. *IntArch Allergy Immunol* 2011;155(4):367-378.
163. Potter P, Mitha E, Barkai L, Mezei G, Santamaria E, Izquierdo I, et al. Rupatadine is effective in the treatment of chronic spontaneous urticaria in children aged 2-11 years. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27(1):55-61.
164. Novak Z, Yanez A, Kiss I, Kuna P, Tortajada-Girbes M, Valiente R, et al. Safety and tolerability of bilastine 10 mg administered for 12 weeks in children with allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27(5):493-498.
165. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol* 2008;26(1):19-23.
166. Schwarz EB MM, 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(9):775-788.
167. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, Thorp JM, Jr., Chen H, Carrigan G, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(2):407-412.
168. Gonzalez-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 Venereol* 2017;31(5):e245-e246.
169. 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.