

WYTYCZNE/GUIDELINES

Międzynarodowe wytyczne EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI dotyczące definicji, klasyfikacji, diagnostyki i leczenia pokrzywki

Torsten Zuberbier¹  | Amir Hamzah Abdul Latiff²  | Mohamed Abuzakouk³ | Susan Aquilina⁴ | Riccardo Asero⁵  | Diane R. Baker⁶ | Barbara Ballmer-Weber^{7,8} | Christine Bangert⁹  | Moshe Ben-Shoshan¹⁰ | Jonathan A. Bernstein¹¹  | Carsten Bindslev-Jensen¹²  | Knut Brockow¹³  | Zenon Brzoza¹⁴  | Herberto Jose Chong Neto¹⁵ | Martin K. Church^{1,16} | Paulo R. Criado¹⁷  | Inna V. Danilycheva¹⁸ | Corinna Dressler¹⁹  | Luis Felipe Ensina²⁰ | Luz Fonacier²¹ | Matthew Gaskins¹⁹  | Krisztian Gaspar²² | Asli Gelincik²³  | Ana Giménez-Arnau²⁴ | Kiran Godse²⁵ | Margarida Gonçalo²⁶  | Clive Grattan²⁷ | Martine Grosber²⁸ | Eckard Hamelmann²⁹  | Jacques Hébert³⁰ | Michihiro Hide^{31,32}  | Allen Kaplan³³  | Alexander Kapp³⁴ | Aharon Kessel³⁵ | Emek Kocatürk³⁶ | Kanokvalai Kulthanan³⁷ | Désirée Larenas-Linnemann³⁸  | Antti Lauerma³⁹ | Tabi A. Leslie⁴⁰ | Markus Magerl^{1,41} | Michael Makris⁴² | Raisa Y. Meshkova⁴³ | Martin Metz^{1,41}  | Daniel Micallef⁴⁴ | Charlotte G. Mortz⁴⁴  | Alexander Nast¹⁹  | Hanneke Oude-Elberink⁴⁵ | Ruby Pawankar⁴⁶  | Paolo D. Pigatto⁴⁷  | Hector Ratti Sisa⁴⁸  | Marfa Isabel Rojo Gutiérrez⁴⁹ | Sarbjit S. Saini⁵⁰ | Peter Schmid-Grendelmeier⁵¹  | Bulent E. Sekerel⁵²  | Frank Siebenhaar^{1,41}  | Hanna Siiskonen⁵³ | Angele Soria⁵⁴  | Petra Staubach-Renz⁵⁵ | Luca Stingeni⁵⁶  | Gordon Sussman⁵⁷ | Andrea Szegedi²² | Simon Francis Thomsen⁵⁸ | Zahava Vadasz⁵⁹  | Christian Vestergaard⁶⁰ | Bettina Wedi⁶¹  | Zuotao Zhao⁶²  | Marcus Maurer^{1,41} 

¹Comprehensive Allergy Centre Charité, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Niemcy

²Allergy & Immunology Centre, Pantai Hospital Kuala Lumpur, Kuala Lumpur, Malezja

³Department of Allergy and Immunology, Respiratory Institute, Cleveland Clinic Abu Dhabi, Abu Dhabi, Zjednoczone Emiraty Arabskie

⁴Department of Dermatology, Mater Dei Hospital, Msida, Malta

⁵Ambulatorio di Allergologia, Clinica San Carlo, Paderno Dugnano (MI), Włochy

⁶Baker Allergy, Asthma and Dermatology, Portland, Oregon, USA

⁷Clinic for Dermatology and Allergology, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen, Szwajcaria

⁸Department of Dermatology, University Hospital Zurich, Zurych, Szwajcaria

⁹Department of Dermatology, Medical University of Vienna, Wiedeń, Austria

¹⁰Division of Allergy, Immunology and Dermatology, Department of Pediatrics, Montreal Children's Hospital, McGill University, Montreal, Quebec, Kanada

¹¹University of Cincinnati Physicians Immunology Research Center, Cincinnati, OH, USA

¹²Department of Dermatology and Allergy Centre, Odense University Hospital and University of Southern Denmark, Odense, Dania

- ¹³Department of Dermatology and Allergy Biederstein, Faculty of Medicine, Technical University Munich, Monachium, Niemcy
- ¹⁴Department of Internal Diseases with Division of Allergology, University of Opole, Opole, Poland
- ¹⁵Division of Allergy and Immunology, Department of Pediatrics, Federal University of Parana, Kurytyba, Brazylia
- ¹⁶University of Southampton, Southampton, Wielka Brytania
- ¹⁷Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), Centro Universitario FMABC, Alergoskin (UCARE), Santo André, Brazylia
- ¹⁸Department of Allergology and Immunotherapy, National Research Center-Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moskwa, Rosja
- ¹⁹Division of Evidence-Based Medicine, Department of Dermatology, Venereology and Allergy, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Niemcy
- ²⁰Division of Allergy, Clinical Immunology and Rheumatology, Department of Pediatrics, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazylia
- ²¹New York University Long Island School of Medicine, Nowy Jork, Nowy Jork, USA
- ²²Division of Dermatological Allergology, Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Węgry
- ²³Division of Immunology and Allergic Diseases, Department of Internal Medicine, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, Sztambuł, Turcja
- ²⁴Department of Dermatology, Hospital del Mar, Institut Mar d'Investigacions Mèdiques, Universitat Autònoma de Catalunya, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Hiszpania
- ²⁵Department of Dermatology, D Y Patil University School of Medicine, Navi Mumbai, Indie
- ²⁶Department of Dermatology, Coimbra University Hospital and Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugalia
- ²⁷Guy's Hospital, St John's Institute of Dermatology, Londyn, Wielka Brytania
- ²⁸Department of Dermatology, Universitair Ziekenhuis Brussel (UZ Brussel), Vrije Universiteit Brussel (VUB), Bruksela, Belgia
- ²⁹Department of Pediatrics, Children's Center Bethel, University Hospital OWL, University Bielefeld, Bielefeld, Niemcy
- ³⁰Service d'allergie, Centre Hospitalier Université Laval/Centre Hospitalier Universitaire de Québec, Québec, Quebec, Kanada
- ³¹Department of Dermatology, Hiroshima University, Hiroszima, Japonia
- ³²Department of Dermatology, Hiroshima Citizens Hospital, Hiroszima, Japonia
- ³³Department of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Allergy and Clinical Immunology, Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina, USA
- ³⁴Department of Dermatology & Allergy, Hannover Medical School (MHH), Hanower, Niemcy
- ³⁵Division of Allergy and Clinical Immunology, Bnai Zion Medical Center and the Bruce and Ruth Rappaport Faculty of Medicine, Technion, Haifa, Izrael
- ³⁶Department of Dermatology, Koç University School of Medicine, Sztambuł, Turcja
- ³⁷Department of Dermatology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Tajlandia
- ³⁸Hospital Médica Sur, Mexico City, Meksyk
- ³⁹Department of Dermatology, Allergology and Venereology, Inflammation Centre, University of Helsinki and Helsinki University Hospital, Helsinki, Finlandia
- ⁴⁰Department of Dermatology, Royal Free Hospital, Londyn, Wielka Brytania
- ⁴¹Fraunhofer Institute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Allergology, Berlin, Niemcy
- ⁴²Allergy Unit, 2nd Department of Dermatology and Venereology, National and Kapodistrian University of Athens, University General Hospital "Attikon", Ateny, Grecja
- ⁴³Department of Clinical Immunology and Allergology, Smolensk State Medical University, Smoleńsk, Rosja
- ⁴⁴Department of Dermatology and Allergy Centre, Odense Research Center for Anaphylaxis (ORCA), Odense University Hospital and University of Southern Denmark, Odense, Dania
- ⁴⁵University of Groningen, Groningen, Holandia
- ⁴⁶Department of Pediatrics, Nippon Medical School, Tokio, Japonia
- ⁴⁷Department of Biomedical, Surgical and Dental Sciences, University of Milan, Mediolan, Włochy
- ⁴⁸Primera Catedra de Clínica Médica, Hospital de Clínicas de la Facultad de Ciencias Médicas-Universidad Nacional de Asunción, Asunción, Paragwaj
- ⁴⁹Hospital Juárez de México, Mexico City, Meksyk

⁵⁰Johns Hopkins Asthma and Allergy Center, Baltimore, Maryland, USA

⁵¹Allergy Unit, Department of Dermatology, University Hospital of Zurich, Zurich, Szwajcaria

⁵²Division of Pediatric Allergy and Asthma, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turcja

⁵³Department of Pathology, Diagnostic Imaging Centre, Kuopio University Hospital, Kuopio, Finlandia

⁵⁴Department of Dermatology and Allergology, Tenon Hospital, APHP Sorbonne University and Cimi-Paris Inserm 1135, Paryż, Francja

⁵⁵Department of Dermatology, University Medical Center Mainz, Mainz, Niemcy

⁵⁶Dermatology Section, Department of Medicine, University of Perugia, Perugia, Włochy

⁵⁷Division of Allergy and Clinical Immunology, St. Michael's Hospital and University of Toronto, Toronto, Kanada

⁵⁸Department of Dermatology, Bispebjerg Hospital, University of Copenhagen, Kopenhaga, Dania

⁵⁹Proteomic and Clinical Flow Cytometry Unit, Bnai Zion Medical Center, Rappaport Faculty of Medicine, Technion, Haifa, Izrael

⁶⁰Department of Dermatology and Venereology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Dania

⁶¹Department of Dermatology and Allergy, Comprehensive Allergy Center, Hannover Medical School, Hanower, Niemcy

⁶²Department of Dermatology and Venereology, Peking University First Hospital, Pekin, Chiny

STRESZCZENIE

Niniejsza aktualizacja i rewizja międzynarodowych wytycznych dotyczących pokrzywki została opracowana zgodnie z metodami zalecanymi przez Cochrane i grupę roboczą *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Jest to wspólna inicjatywa *Dermatology Section of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology* (EAACI), *Global Allergy and Asthma European Network* (GA²LEN) i jej *Urticaria and Angioedema Centers of Reference and Excellence* (UCAREs i ACAREs), *European Dermatology Forum* (EDF; EuroGuiDerm) oraz *Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology* z udziałem 64 delegatów z 50 towarzystw krajowych i międzynarodowych z 31 krajów. Konferencja uzgodnieniowa odbyła się 3 grudnia 2020 r. Niniejsze wytyczne zostały uznane i zaakceptowane przez *European Union of Medical Specialists* (UEMS). Pokrzywka jest częstą chorobą, w której pośredniczą komórki tuczne, objawiającą się bąblami, obrzękiem naczyńioruchowym lub obydwoma tymi objawami. Częstość występowania ostrej pokrzywki w ciągu życia wynosi około 20%. Przewlekła pokrzywka spontaniczna lub indukowalna powoduje niesprawność, pogarsza jakość życia oraz wpływa na aktywność w pracy i w szkole. Ta zaktualizowana wersja międzynarodowych wytycznych dotyczących pokrzywki obejmuje definicję i klasyfikację pokrzywki oraz przedstawia opracowane przez ekspertów i oparte na dowodach metody diagnostyki i leczenia w przypadku różnych podtypów pokrzywki.

SŁOWA KLUCZOWE

obrząk naczyńioruchowy, konsensus, oparte na dowodach, świąd, komórka tuczna, pokrzywka, bąbel.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Torsten Zuberbier, Comprehensive Allergy Centre Charité, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin, Niemcy, E-mail: torsten.zuberbier@charite.de

INFORMACJE O FINANSOWANIU

Urticaria and Angioedema Centers of Reference and Excellence (UCAREs i ACAREs); Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN); European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI); Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (APAAACI); European Dermatology Forum (EDF)

Skróty: AAS – kwestionariusz oceny aktywności obrzęku naczynioruchowego, ACARE – *Angioedema Center of Reference and Excellence*, ACE – enzym konwertujący angiotensynę, AECT – test kontroli obrzęku naczynioruchowego, AE-QoL – kwestionariusz oceny jakości życia w obrzęku naczynioruchowym, AGREE – *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation*, AH – lek przeciwhistaminowy, AOSD – choroba Still’a o początku w wieku dorosłym, APAAACI – *Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology*, ARIA – alergiczny nieżyt nosa i jego wpływ na astmę, ASST – test z surowicą autologiczną, BAT – test aktywacji bazoofilów, BHRA – test uwalniania histaminy z bazoofilów, CAPS – okresowe zespoły zależne od kriopiryny, CindU – przewlekła pokrzywka indukowalna, CNS – ośrodkowy układ nerwowy, CSU – przewlekła pokrzywka spontaniczna, CU – pokrzywka przewlekła, CU-Q2oL – kwestionariusz oceny jakości życia w pokrzywce przewlekłej, CYP – cytochrom P, EAACI – *European Academy of Allergology and Clinical Immunology*, EDF – *European Dermatology Forum*, EtD – dowód do decyzji, FCAS – rodzinny autozapalny zespół reakcji na zimno, GA²LEN – *Global Asthma and Allergy European Network*, GDT – narzędzie do opracowywania wytycznych, GRADE – *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*, HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy, HIDS – zespół hiper-IgD, IVIG (również IGIV) – immunoglobuliny dożylnie, MWS – zespół Muckle’a-Wellsa, NOMID – zespół wielonarządowej reakcji zapalnej o początku w okresie noworodkowym, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, PAF – czynnik aktywujący płytki krwi, PET – pozytonowa tomografia emisyjna, PICO – technika stosowana w medycynie opartej na dowodach, akronim oznacza „pacjent/problem/populacja, interwencja, porównanie/kontrola/komparator, wynik”, PROM – miara wyników zgłaszanych przez pacjenta, REM – faza szybkich ruchów gałek ocznych, sJIA – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym, TRAPS – okresowy zespół związany z receptorem czynnika martwicy nowotworów, UAS – kwestionariusz oceny aktywności pokrzywki, UCARE – *Urticaria Center of Reference and Excellence*, UCT – test kontroli pokrzywki, UEMS – *European Union of Medical Specialists*, UV – ultrafiolet, WHO – Światowa Organizacja Zdrowia.

Jest to artykuł o otwartym dostępie zgodnie z warunkami licencji, <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/> "Creative Commons Attribution-NonCommercial, która zezwala na używanie, dystrybucję i powielanie na dowolnym nośniku, pod warunkiem że oryginalna praca jest prawidłowo cytowana i nie jest wykorzystywana do celów komercyjnych.

© 2021 GA²LEN. *Allergy* publikowane przez *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* oraz John Wiley & Sons Ltd.

Allergy 2022; 77: 734-766 wileyonlinelibrary.com/journal/al

1. WSTĘP

Niniejsza aktualizacja i wersja międzynarodowych wytycznych dotyczących pokrzywki jest oparta na dowodach oraz konsensusie ekspertów i została opracowana zgodnie z metodami zalecanymi przez Cochrane i grupę roboczą *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Do omówienia i uzgodnienia zaleceń wykorzystano ustrukturyzowany proces konsensusu. Konferencja odbyła się w formie hybrydowej 3 grudnia 2020 r. w Berlinie, Niemcy, i online.

Wytyczne są wspólną inicjatywą *Dermatology Section of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology* (EAACI), *Global Allergy and Asthma European Network* (GA²LEN) i jej *Urticaria and Angioedema Centers of Reference and Excellence* (UCAREs i ACAREs), *European Dermatology Forum* (EDF) oraz *Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology* (APAAACI). Wszystkie te organizacje zapewniły fundusze na opracowanie wytycznych, które są aktualizacją i modyfikacją wytycznych EAACI/GA²LEN/EDF/WAO dotyczących pokrzywki opublikowanych w 2018 r. [1–4]. Nie uzyskano finansowania z innych źródeł.

TABELA 1. Członkowie panelu ekspertów

Tytuł	Imię	Nazwisko	Kraj	Towarzystwo nominujące	Afiliacja	Rola
Dr	Amir Hamzah	Abdul Latiff	Malezja	Malaysian Society of Allergy and Immunology (MSAI)	Allergy & Immunology Centre, Pantai Hospital Kuala Lumpur, Kuala Lumpur, Malezja	Współautor
Prof. dr	Mohamed	Abuzakouk	Zjednoczone Emiraty Arabskie	Pan Arab Society of Allergy, Asthma and Immunology (PASAAI)	Department of Allergy and Immunology, Respiratory Institute, Cleveland Clinic Abu Dhabi, Abu Dhabi, Zjednoczone Emiraty Arabskie	Współautor
Dr	Susan	Aquilina	Malta	Maltese Association of Dermatology & Venereology (MADV)	Department of Dermatology, Mater Dei Hospital, Msida, Malta	Współautor
Prof. dr	Riccardo	Asero	Włochy	Italian Association of Hospital and Territorial Allergists and Immunologists (AAIITO)	Ambulatorio di Allergologia, Clinica San Carlo, Paderno Dugnano (MI), Włochy	Współautor
Dr	Diane R.	Baker	USA	American Academy of Dermatology (AAD)	Baker Allergy, Asthma and Dermatology, Portland, Oregon, USA	Współautor
Prof. dr	Barbara	Ballmer-Weber	Szwajcaria	Swiss Society for Allergology and Immunology (SGAI)	Clinic for Dermatology and Allergology, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen, Switzerland; Department of Dermatology, University Hospital Zurich, Zurych, Szwajcaria	Współautor
Dr	Christine	Bangert	Austria	Austrian Society of Dermatology and Venereology (ÖGDV)	Department of Dermatology, Medical University of Vienna, Wiedeń, Austria	Współautor
Prof. dr	Moshe	Ben-Shoshan	Kanada	Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology (CSACI)	Division of Allergy, Immunology and Dermatology, Department of Pediatrics, Montreal Children's Hospital, McGill University, Montreal, Quebec, Kanada	Współautor
Prof. dr	Jonathan A.	Bernstein	USA	American Academy of Allergy Asthma & Immunology (AAAAI)	University of Cincinnati Physicians Immunology Research Center, Cincinnati, OH, USA	Współautor

Tabela 1. Cd.

Tytuł	Imię	Nazwisko	Kraj	Towarzystwo nominujące	Afiliacja	Rola
Prof. dr	Carsten	Bindslev-Jensen	Dania	Danish Society for Allergology (DSA), European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)	Department of Dermatology and Allergy Centre, Odense University Hospital and University of Southern Denmark, Odense, Dania	Współautor
Prof. dr	Knut	Brockow	Niemcy	German Society of Dermatology (DDG)	Department of Dermatology and Allergy Biederstein, Faculty of Medicine, Technical University Munich, Monachium, Niemcy	Współautor
Dr	Zenon	Brzoza	Polska	Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA)	Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii, Endokrynologii i Gastroenterologii, Uniwersytet Opolski, Opole, Polska	Współautor
Prof. dr	Herberta José	Chong-Neto	Brazylia	Brazilian Society of Paediatrics (SBP)	Division of Allergy and Immunology, Department of Pediatrics, Federal University of Parana, Kurytyba, Brazylia	Współautor
Prof. dr	Martin K.	Church	Wielka Brytania	Global Allergy and Asthma European Network (GA ² LEN)	Charite – Universitätsmedizin Berlin, Niemcy, Uniwersytet w Southampton, Wielka Brytania	Współautor
Dr	Paulo Ricardo	Criado	Brazylia	Brazilian Society of Dermatology (SBD)	Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), Centro Universitário FMABC, Alergocin (UCARE), Brazylia	Współautor
Dr	Inna Vladimirovna	Danilycheva	Rosja	Russian Association of Allergology and Clinical Immunology (RAACI)	Department of Allergology and Immunotherapy, National Research Center-Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moskwa, Rosja	Współautor
Dr	Luis Felipe	Ensina	Brazylia	Brazilian Association of Allergy and Immunology (ASBAI)	Division of Allergy, Clinical Immunology and Rheumatology, Department of Pediatrics, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazylia	Współautor
Prof. dr	Luz	Fonacier	USA	American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI)	New York University Long Island School of Medicine, Nowy Jork, USA	Współautor
Dr	Krisztian	Gaspar	Węgry	Hungarian Dermatological Society (MDT)	Division of Dermatological Allergology, Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Węgry	Współautor
Prof. dr	Asli	Gelincik	Turcja	Turkish National Society of Allergy and Clinical Immunology (TNSACI)	Division of Immunology and Allergic Diseases, Department of Internal Medicine, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, Stambuł, Turcja	Współautor

Tabela I. Cd.

Tytuł	Imię	Nazwisko	Kraj	Towarzystwo nominujące	Afiliacja	Rola
Prof. dr	Ana M.	Giménez-Arnau	Hiszpania	Spanish Academy of Dermatology and Venereology (AEDV), European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)	Department of Dermatology, Hospital del Mar, Institut Mar d'Investigacions Mèdiques, Universitat Autònoma y Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Hiszpania	Współautor
Prof. dr	Kiran	Godse	Indie	Indian Association of Dermatologists, Venereologists and Leprologists (IADVL)	Department of Dermatology, D Y Patil University School of Medicine, Navi Mumbai, Indie	Współautor
Prof. dr	Margarida	Gonçalo	Portugalia	Portuguese Society of Dermatology and Venereology (SPDV)	Department of Dermatology, Coimbra University Hospital and Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugalia	Współautor
Dr	Clive	Grattan	Wielka Brytania	British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI), European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)	St John's Institute of Dermatology, Guy's Hospital, Londyn, Wielka Brytania	Współautor
Dr	Martine	Grosber	Belgia	Royal Belgian Society of Dermatology and Venereology (RBSDV)	Department of Dermatology, Universitair Ziekenhuis Brussel (UZ Brussel), Vrije Universiteit Brussel (VUB), Bruksela, Belgia	Współautor
Prof. dr	Eckard	Hamelmann	Niemcy	German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI)	Department of Pediatrics, Children's Center Bethel, University Hospital OWL, University Bielefeld, Bielefeld, Niemcy	Współautor
Dr	Jacques	Hébert	Kanada	Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology (CSACI)	Service d'allergie, Centre Hospitalier Université Laval/Centre Hospitalier Universitaire de Québec, Québec, QC, Kanada	Współautor
Prof. dr	Michihiro	Hide	Japonia	Japanese Dermatological Association (JDA) and Japanese Society of Allergology (USA)	Department of Dermatology, Hiroshima University, Hiroshima, Japonia (obecna afiliacja: Department of Dermatology, Hiroshima Citizens Hospital, Hiroszima, Japonia)	Współautor
Prof. dr	Allen	Kaplan	USA	World Allergy Organization (WAO)	Department of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Allergy and Clinical Immunology, Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA	Współautor
Prof. dr	Alexander	Kapp	Niemcy	Deutsche Akademie für Allergologie und Umweltmedizin (DAAU)	Department of Dermatology & Allergy, Hannover Medical School (MHH), Hanower, Niemcy	Współautor
Prof. dr	Aharon	Kessel	Izrael	Israel Association of Allergy and Clinical Immunology (IAACI)	Division of Allergy and Clinical Immunology, Bnai Zion Medical Center and the Bruce and Ruth Rappaport Faculty of Medicine, Technion, Haifa, Izrael	Współautor

Tabela 1. Cd.

Tytuł	Imię	Nazwisko	Kraj	Towarzystwo nominujące	Afiliacja	Rola
Dr	Emek	Kocatürk	Turcja	Turkish Society of Dermatology (TDD)	Department of Dermatology, Koç University School of Medicine, Stambuł, Turcja	Współautor
Prof. dr	Kanokvalai	Kulthanan	Tajlandia	Dermatological Society of Thailand (DST)	Department of Dermatology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Tajlandia	Współautor
Dr	Désirée	Larenas-Linnemann	Meksyk	Global Allergy and Asthma European Network (GA ² LEN)	Hospital Médica Sur, Mexico City, Meksyk	Współautor
Prof. dr	Antti	Lauerma	Finlandia	Finnish Dermatological Society (FDS)	Department of Dermatology, Allergology and Venereology, University of Helsinki and Helsinki University Hospital, Inflammation Centre, Helsinki, Finlandia	Współautor
Dr	Tabi Anika	Leslie	Wielka Brytania	British Association of Dermatologists (BAD)	Department of Dermatology, Royal Free Hospital, Londyn, Wielka Brytania	Współautor
Prof. dr	Markus	Magerl	Niemcy	Urtikaria Netzwerk Berlin Brandenburg (UNBB)	Comprehensive Allergy Centre Charité, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin oraz Berlin Institute of Health, Berlin, Germany; Fraunhofer Institute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Allergology, Berlin, Niemcy	Współautor
Dr	Michael	Makris	Grecja	Hellenic Society of Allergology and Clinical Immunology (EEAKA)	Allergy Unit, 2 nd Department of Dermatology and Venereology, National and Kapodistrian University of Athens, University General Hospital "Attikon", Ateny, Grecja	Współautor
Prof. dr	Marcus	Maurer	Niemcy	European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)	Comprehensive Allergy Centre Charité, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin oraz Berlin Institute of Health, Berlin, Germany; Fraunhofer Institute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Allergology, Berlin, Niemcy	Koordynator wytycznych, współautor
Prof. dr	Raisa Yakovlevna	Meshkova	Rosja	Russian Association of Allergy and Clinical Immunology (RAACI)	Department of Clinical Immunology and Allergology, Smolensk State Medical University, Smoleńsk, Rosja	Współautor

Tabela I. Cd.

Tytuł	Imię	Nazwisko	Kraj	Towarzystwo nominujące	Afiliacja	Rola
Prof. dr	Martin	Metz	Niemcy	European Mast Cell and Basophil Research Network (EMBRN)	Comprehensive Allergy Centre Charité, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin oraz Berlin Institute of Health, Berlin, Germany; Fraunhofer Institute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Allergology, Berlin, Niemcy	Współautor
Dr	Daniel	Micallef	Malta	Maltese Association of Dermatology & Venereology (MADV)	Department of Dermatology, Mater Dei Hospital, Msida, Malta	Współautor
Prof. dr	Charlotte G.	Mortz	Dania	European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), Danish Society for Allergology (DSA)	Department of Dermatology and Allergy Centre, Odense Research Center for Anaphylaxis (ORCA), Odense University Hospital and University of Southern Denmark, Odense, Dania	Współautor
Dr	Hanneke	Oude-Elberink	Holandia	Dutch Society of Allergology (NVvA)	University of Groningen, Groningen, Holandia	Współautor
Prof. dr	Ruby	Pawankar	Indie	Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (APAAACI)	Department of Pediatrics, Nippon Medical School, Tokio, Japonia	Współautor
Prof. dr	Paolo D.	Pigatto	Włochy	SiDeMaSt, Italian Society of Medical, Surgical and Aesthetic Dermatology and Sexual Transmitted Diseases	Department of Biomedical, Surgical and Dental Sciences, University of Milan, Mediolan, Włochy	Współautor
Prof. dr	Hector	Ratti Sisa	Paragwaj	Paraguayan Society of Immunology, Asthma and Allergy (SPAAI)	Primera Cátedra de Clínica Médica, Hospital de Clínicas de la Facultad de Ciencias Médicas-Universidad Nacional de Asuncion, Asuncion, Paragwaj	Współautor
Dr	Marfa Isabel	Rojo Gutierrez	Meksyk	Mexican College of Clinical Immunology and Allergy (CMICA)	Hospital Juárez de Mexico, Mexico City, Meksyk	Współautor
Dr	Sarbjit (Romi)	Saini	USA	American Academy of Allergy Asthma & Immunology (AAAAI), World Allergy Organization (WAO)	Johns Hopkins Asthma and Allergy Center, Baltimore, MD, USA	Współautor
Prof. dr	Peter	Schmid-Grendelmeier	Szwajcaria	Swiss Society of Dermatology and Venereology (SGDV)	Allergy Unit, Department of Dermatology, University Hospital of Zurich, Zurich, Szwajcaria	Współautor
Prof. dr	Bulent Enis	Sekerele	Turcja	Turkish National Society of Allergy and Clinical Immunology (TNSACI)	Division of Pediatric Allergy and Asthma, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turcja	Współautor

Tabela 1. Cd.

Tytuł	Imię	Nazwisko	Kraj	Towarzystwo nominujące	Afiliacja	Rola
Dr	Frank	Siebenhaar	Niemcy	European Mast Cell and Basophil Research Network (EMBRN)	Comprehensive Allergy Centre Charité, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin oraz Berlin Institute of Health, Berlin, Germany; Fraunhofer Institute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Allergology, Berlin, Niemcy	Współautor
Dr	Planna	Siiskonen	Finlandia	Finnish Dermatological Society (FDS)	Department of Pathology, Diagnostic Imaging Centre, Kuopio University Hospital, Kuopio, Finlandia	Współautor
Prof. dr	Angèle	Soria	Francja	French Society of Dermatology (Groupe Urticair de la Société française de dermatologie) (SFD)	Department of Dermatology and Allergology, Tenon Hospital, APHP Sorbonne University and Cimi-Paris Inserm 1135, Paryż, Francja	Współautor
Prof. dr	Petra	Staubach-Renz	Niemcy	Urticaria network (organizacja zrzeszająca pacjentów) (UNEV)	Department of Dermatology, University Medical Center Mainz, Mainz, Niemcy	Współautor
Prof. dr	Luca	Stingeni	Włochy	SIDeMaST, Italian Society of Medical, Surgical and Aesthetic Dermatology and Sexual Transmitted Diseases	Dermatology Section, Department of Medicine, University of Perugia, Perugia, Włochy	Współautor
Dr	Gordon	Sussman	Kanada	Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology (CSACI)	Division of Allergy and Clinical Immunology, St. Michael's Hospital and University of Toronto, Toronto, Kanada	Współautor
Prof. dr	Andrea	Szegedi	Węgry	Hungarian Dermatological Society (MDT)	Division of Dermatological Allergology, Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Węgry	Współautor
Prof. dr	Simon Francis	Thomsen	Dania	Danish Dermatological Society (DDS)	Department of Dermatology, Bispebjerg Hospital, University of Copenhagen, Kopenhaga, Dania	Współautor
Prof. dr	Zahava	Vadasz	Izrael	Israel Association of Allergy and Clinical Immunology (IAACI)	Proteomic and Clinical Flow Cytometry Unit, Bnai Zion Medical Center, Rappaport Faculty of Medicine, Technion, Haifa, Izrael	Współautor
Dr	Christian	Vestergaard	Dania	Danish Dermatological Society (DDS)	Department of Dermatology and Venereology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Dania	Współautor
Prof. dr	Bettina	Wedi	Niemcy	German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI)	Department of Dermatology and Allergy, Comprehensive Allergy Center, Hannover Medical School, Hanower, Niemcy	Współautor

Tabela 1. Cd.

Tytuł	Imię	Nazwisko	Kraj	Towarzystwo nominujące	Afiliacja	Rola
Prof. dr	Zuotao	Zhao	Chiny	Chinese Dermatologist Association (CDA)	Department of Dermatology and Venereology, Peking University First Hospital, Pekin, Chiny	Współautor
Prof. dr	Torsten	Zuberbier	Niemcy	European Dermatology Forum (EDF)	Comprehensive Allergy Centre Charité, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Niemcy	Koordynator wytycznych, współautor

Niniejsza aktualizacja i modyfikacja wytycznych została opracowana przez panel 64 ekspertów zajmujących się pokrzywką z 31 krajów, nominowanych na delegatów przez 50 uczestniczących krajowych i/lub międzynarodowych towarzystw medycznych lub naukowych (tab. 1). Wszystkie zaangażowane towarzystwa akceptują wytyczne. Prace panelu ekspertów były wspierane przez zespół metodologów *EuroGuiDerm* kierowany przez prof. Alexandra Nasta (tab. 2) i obejmowały wkład uczestników konferencji konsensusowej.

Celem wytycznych jest przedstawienie definicji i klasyfikacji pokrzywki, co ułatwi interpretację danych z różnych ośrodków i obszarów świata dotyczących przyczyn tego problemu, czynników wywołujących, chorób współistniejących, obciążenia pacjentów i społeczeństwa oraz odpowiedzi na leczenie podtypów pokrzywki. Ponadto wytyczne zawierają zalecenia dotyczące metod diagnostyki i leczenia w często występujących podtypach pokrzywki. Są to wytyczne międzynarodowe, które uwzględniają globalną różnorodność pacjentów, lekarzy, systemów ochrony zdrowia oraz dostęp do diagnostyki i leczenia.

2. METODY

Szczegółowe metody wykorzystane do opracowania niniejszych wytycznych zostały opublikowane jako odrębny raport na temat metod, który jest dostępny na stronie internetowej EDF wraz z oddzielnym raportem dowodowym zawierającym wszystkie ramy od dowodów do decyzji (<https://www.edf.one/de/home/Guidelines/EDF-EuroGuiDerm.html>).

Wytyczne uwzględniają narzędzie *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (AGREE II) Instrument* [5] oraz metody sugerowane przez grupę roboczą GRADE. Przegląd piśmiennictwa przeprowadzono z wykorzystaniem metod podanych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [6].

Podsumowując, eksperci z 50 towarzystw byli nominowani do udziału w opracowywaniu niniejszej aktualizacji i modyfikacji wytycznych. Wszyscy członkowie panelu ekspertów otrzymali zaproszenie do złożenia deklaracji konfliktu interesów (COI) online oraz do samodzielnego zadeklarowania swoich osobistych interesów finanso-

TABLE 2. Członkowie grupy metodologicznej w przypadku wytycznych *EuroGuiDerm*

Tytuł	Imię	Nazwisko	Kraj	Organizacja	Rola
	Martin	Dittmann	Niemcy	Division of Evidence-Based Medicine (dEBM), Charité – Universitätsmedizin Berlin	Specjalista ds. informacji, wsparcie zespołu
Dr	Corinna	Dressler	Niemcy	Division of Evidence-Based Medicine (dEBM), Charité – Universitätsmedizin Berlin	Metodolog
	Matthew	Gaskins	Niemcy	Division of Evidence-Based Medicine (dEBM), Charité – Universitätsmedizin Berlin	Metodolog
Prof. dr	Alexander	Nast	Niemcy	Division of Evidence-Based Medicine (dEBM), Charité – Universitätsmedizin Berlin	Metodolog, prowadzący konferencję

TABLE 3. Podsumowanie podejścia GRADE do oceny jakości dowodów według wyników w randomizowanych badaniach kontrolowanych [159]

Wstępna ocena jakości materiału dowodowego	Kryteria mogące obniżyć ocenę jakości	Kryteria mogące podwyższyć ocenę jakości	Jakość materiału dowodowego	
Wysoka	<ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko błędu systematycznego • Brak spójności • Brak bezpośredniości • Brak dokładności • Błąd systematyczny publikacji 	<ul style="list-style-type: none"> • Duży efekt • Odpowiedź na dawkę • Resztkowe czynniki zakłócające 	Wysoka (++++)	Jesteśmy zdecydowanie przekonani, że prawdziwy efekt jest zbliżony do efektu szacowanego.
			Umiarkowana (++++)	Jesteśmy umiarkowanie przekonani co do szacowanego efektu: prawdziwy efekt jest prawdopodobnie zbliżony do efektu szacowanego, ale istnieje możliwość, że jest on znacząco inny.
			Niska (++)	Nasze przekonanie co do szacowanego efektu jest ograniczone: rzeczywisty efekt może znacznie się różnić od efektu szacowanego.
			Bardzo niska (+)	Nasze przekonanie co do szacowanego efektu jest bardzo małe: prawdopodobnie rzeczywisty efekt różni się znacznie od efektu szacowanego.

wych (P-F), nieosobistych interesów finansowych (NP-F) i osobistych interesów niefinansowych (P-NF). Przegląd deklaracji dotyczących konfliktu interesów P-F znajduje się w raporcie dotyczącym metod. Ogółem 40 członków panelu ekspertów (62,5%) zadeklarowało brak P-F COI.

W aktualizacji wytycznych z 2021 r. zastosowano te same kluczowe pytania, które opracowano dla wersji wytycznych opublikowanej w 2018 r. Szczegółowe informacje dotyczące procesów zastosowanych do opracowania tych pytań są dostępne w raporcie dotyczącym metod [7]. Kluczowe pytania zostały przekonwertowane do formatu PICO, który określa interwencję, porównanie i wynik zastosowany do oceny skuteczności i bezpieczeństwa. Systematyczne wyszukiwanie randomizowanych badań kontrolowanych i kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzono w trzech bazach danych 15 maja 2020 r.

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 2053 rekordy. Dwóch niezależnych recenzentów oceniło piśmiennictwo i wyekstrahowało dane kwalifikujące się do badania. Usunięcie duplikatów i przegląd tytułów lub streszczeń doprowadziły do pozostawienia 144 rekordów do oceny jako pełnych tekstów pod kątem kwalifikacji, z których 123 zostały wykluczone.

Łącznie zatwierdzono 21 rekordów jako spełniających kryteria włączenia. Graficzny podział tego procesu oraz wykaz wykluczonych publikacji pełnotekstowych wraz z przyczynami wykluczenia można znaleźć w oddzielnym raporcie dotyczącym metod.

Jeśli było to możliwe, obliczyliśmy miary efektu z przedziałami ufności i wykonaliśmy metaanalizy za pomocą oprogramowania *Review Manager* [8]. Oceniliśmy jakość danych naukowych zgodnie z podejściem GRADE przy użyciu narzędzia *GRADEpro Guideline Development*

Tool (GDT) [9, 10]. Pięć kryteriów (ryzyko błędu systematycznego, brak spójności, brak bezpośredniości, brak precyzji i błąd systematyczny publikacji) zostało ocenionych dla każdego wyniku, co dało ogólną ocenę jakości dowodów (tab. 3). Miary efektu, takie jak współczynniki ryzyka, wyrażają rozmiar efektu, a ocena jakości wyraża, jak duże zaufanie można mieć do wyniku.

Następnie stworzono ramy od dowodu do decyzji, aby pomóc panelowi ekspertów w dokonywaniu ocen dla konkretnych porównań dotyczących wielkości pożądanych i niepożądanych efektów, jak również równowagi między nimi, oraz aby zapewnić przegląd jakości dowodów. W ocenie dowodów uzyskano 14 nowych lub zaktualizowanych profili dowodów GRADE oraz 14 nowych lub zaktualizowanych ram od dowodów do decyzji. Podsumowanie dowodów znajduje się w osobnym raporcie dotyczącym dowodów. Następnie opracowano zalecenia dla każdego z kluczowych pytań opartych na dowodach, stosując ustandaryzowany tekst (tab. 4).

Przed konferencją konsensusową odbyły się dwie rundy głosowania wstępnego za pośrednictwem ankiety internetowej, aby zapoznać panel ekspertów ze wszystkimi wersjami roboczymi zaleceń i ramami od dowodów do decyzji, zebrać opinie na ich temat, a następnie wykorzystać te informacje do modyfikacji zalecenia lub sporządzić ich alternatywną wersję roboczą, która zostanie przedstawiona i poddana pod głosowanie podczas konferencji konsensusowej. Wszyscy członkowie zespołu ekspertów kwalifikowali się do wstępnego głosowania (niezależnie od tego, czy mieli konflikt interesów P-F). Spośród 61 członków zespołu ekspertów pierwszą ankietę wypełniło 50 (wskaźnik odpowiedzi 81,9%), którzy skupili się na części wytycznych dotyczącej rozpoznawania

TABELA 4. Ustandaryzowane sformułowania i symbole zaleceń w wytycznych

Siła zalecenia	Sformułowanie	Symbole	Implikacje
Silne zalecenie dotyczące stosowania interwencji	„Zalecamy...”	↑↑	Uważamy, że wszyscy lub prawie wszyscy świadomi ludzie dokonaliby wyboru na korzyść tej interwencji. Lekarze klinicyści nie będą musieli poświęcać tyle czasu na proces podejmowania decyzji z pacjentem, ale mogą go poświęcić na przewyższanie barier we wdrażaniu i przestrzeganiu zaleceń. W większości sytuacji klinicznych zalecenie można przyjąć jako zasadę.
Słabe zalecenie za stosowaniem interwencji	„Sugerujemy...”	↑	Uważamy, że większość świadomych osób dokonałaby wyboru na korzyść zastosowania tej interwencji, ale pewna liczba nie. Lekarze i inni świadczeniodawcy będą musieli poświęcić więcej czasu na proces wspólnego podejmowania decyzji. Decydenci będą musieli angażować wiele zainteresowanych stron, a kształtowanie decyzji będzie wymagało merytorycznej dyskusji.
Brak zaleceń dotyczących interwencji	„Nie możemy wydać zalecenia w odniesieniu do...”	0	Obecnie ze względu na pewne okoliczności (np. niejasny lub zrównoważony stosunek korzyści do ryzyka, brak dostępnych danych) nie można wydać zalecenia za tą interwencją lub przeciw tej interwencji.
Słabe zalecenie przeciwko stosowaniu interwencji	„Sugerujemy przeciwko...”	↓	Uważamy, że większość świadomych osób dokonałaby wyboru przeciwko zastosowaniu tej interwencji, ale pewna liczba nie.
Silne zalecenie przeciwko stosowaniu interwencji	„Odradzamy...”	↓↓	Uważamy, że wszyscy lub prawie wszyscy świadomi ludzie dokonaliby wyboru przeciwko tej interwencji. W większości sytuacji klinicznych to zalecenie można przyjąć jako zasadę.

i klasyfikacji, a drugą ankietę wypełniło 60 (wskaźnik odpowiedzi 98,4%), którzy koncentrowali się na części wytycznych dotyczącej leczenia. Wyniki zostały przekazane z powrotem do panelu ekspertów. Wszystkie ramy od decyzji do dowodów i robocze wersje zaleceń zostały wcześniej udostępnione uczestnikom konferencji konsensusowej.

Konferencja konsensusowa odbyła się 3 grudnia 2020 r. w formie hybrydowej. Uczestnikami byli członkowie panelu eksperckiego oraz szersza grupa do 100 profesjonalistów, w skład której wchodził lekarze regularnie zajmujący się leczeniem pacjentów z pokrzywką, badacze nauk podstawowych lub klinicznych w tej dziedzinie oraz przedstawiciele organizacji pacjentów i grup wsparcia. Głosowanie odbywało się online za pomocą platformy ankietowej Slido®. Aby móc głosować, uczestnicy musieli złożyć oświadczenie o konflikcie interesów. Wszyscy, oprócz osób zatrudnionych w firmie farmaceutycznej, mieli prawo do głosowania i otrzymali kod dostępu do ankiet na żywo. Podczas konferencji zastosowano technikę grup nominalnych w celu omówienia, modyfikacji i osiągnięcia porozumienia w sprawie różnych zaleceń [11]. Każda wersja robocza zalecenia została przedstawiona wraz z odpowiednimi dowodami lub uzasadnieniem; po tym następowały otwarta dyskusja, wstępne głosowanie lub zebranie propozycji alternatywnych sformułowań,

a następnie głosowanie końcowe. Mocny konsensus zdefiniowano jako co najmniej 90% zgodności, a konsensus – na poziomie 70–89% zgodności. Wszystkie zalecenia zostały przegłosowane przez co najmniej 89 uczestników i przyjęte z co najmniej 75% zgodności.

Po konferencji tekst poprzedniej wersji wytycznych opublikowanych w 2018 r. został poprawiony przez koordynatorów wytycznych i zespół metodologów zgodnie z wynikami głosowania oraz punktami omawianymi podczas konferencji i rund głosowania online przed konferencją. Wersja robocza została następnie zweryfikowana wewnętrznie przez panel ekspertów i zewnętrznie przez uczestniczące stowarzyszenia krajowe i międzynarodowe.

W samych wytycznych przedstawiono moc konsensusu dla każdego zalecenia, jak pokazano w tabeli 5.

TABELA 5. Definicje siły konsensusu

Silny konsensus	Zgodność \geq 90% uczestników
Konsensus	Zgodność 70–89% uczestników
Zgodność większości	Zgodność 51–69% uczestników

Każde zalecenie w wytycznych jest sformatowane, jak pokazano w Polach 1–3. W górnej części każdego pola znajduje się pytanie będące przedmiotem zainteresowania (np. „Czy powinniśmy... w przewlekłej pokrzywce?”). W wierszu poniżej pytania będącego przedmiotem zainteresowania zalecenia zostały przedstawione w całości, z zastosowaniem ustandaryzowanego sformułowania i symboli zestawionych w tabeli 4. Na przykład w Polu 1 widać, że wydawane jest silne zalecenie (tj. „Polecamy...” i „↑↑” w kolorze ciemnozielonym). Ponadto można zauważyć, na podstawie informacji podanych po prawej stronie tego samego wiersza, że kwalifikujący się uczestnicy konferencji konsensusowej zgodzili się z tym zaleceniem i jego sformułowaniem z silnym konsensusem (zgodność $\geq 90\%$) oraz że zalecenie opiera się na konsensusie ekspertów. Jeśli zalecenie opiera się dodatkowo na dowodach z systematycznego przeglądu literatury, użyte tutaj wyrażenie będzie brzmieć „Oparte na dowodach i konsensusie (patrz raport dotyczący dowodów)” zamiast „Konsensus ekspertów”.

Jeżeli istnieje wiele zaleceń, które dotyczą tego samego pytania będącego przedmiotem zainteresowania, a każde z tych zaleceń zostało poddane osobnemu głosowaniu, można je pogrupować razem, jak pokazano w Polu 2. W takim przypadku siła konsensusu i podstawa dowodowa są określone dla każdego zalecenia oddzielnie.

W Polu 3 widać również dwa zalecenia zamiast jednego, jednak w tym przypadku, ponieważ były one głosowane wspólnie na konferencji konsensusowej, informacje o sile konsensusu i bazie dowodowej są pokazywane tylko raz i dotyczą obu zaleceń.

3. DEFINICJA

3.1. DEFINICJA

Pokrzywka jest chorobą charakteryzującą się powstawaniem bąbli pokrzywkowych, obrzęku naczyńioruchowego lub obu tych objawów. Pokrzywkę należy odróżnić od innych schorzeń, w których występują bąble, obrzęk naczyńioruchowy lub oba te objawy jako cechy szeregu stanów klinicznych, na przykład anafilaksji, zespołów autozapalnych, pokrzywkowego zapalenia naczyń lub zależnego od bradykininy obrzęku naczyńioruchowego, w tym dziedzicznego obrzęku naczyńioruchowego (*hereditary angioedema* – HAE).

Definicja

Pokrzywka jest chorobą charakteryzującą się powstawaniem bąbli pokrzywkowych, obrzęku naczyńioruchowego lub obu tych objawów.

Pole 1. Format indywidualnych zaleceń w wytycznych, w tym siła konsensusu i baza dowodowa		
Czy w przypadku przewlekłej pokrzywki należy...?		
Zalecamy, aby...	↑↑	Silny konsensus ¹
		Konsensus ekspertów
¹ $\geq 90\%$ zgodności		

Pole 2. Format wielu zaleceń w wytycznych, nad którymi głosowano oddzielnie, w tym siła konsensusu i baza dowodowa dla każdego z nich		
Czy w przypadku przewlekłej pokrzywki należy...?		
Zalecamy, aby...	↑↑	Silny konsensus ¹
		Konsensus ekspertów
¹ $\geq 90\%$ zgodności		
Sugerujemy, aby...	↑	Silny konsensus ¹
		Konsensus ekspertów
¹ $\geq 90\%$ zgodności		

Pole 3. Format wielu zaleceń w wytycznych, nad którymi głosowano wspólnie, w tym siła konsensusu i baza dowodowa		
Czy w przypadku przewlekłej pokrzywki należy...?		
Zalecamy, aby...	↑↑	Silny konsensus ¹
Zalecamy stosowanie...		Konsensus ekspertów
¹ $\geq 90\%$ zgodności		

A. Bąbel ma trzy typowe cechy:

- 1) ostro ograniczony powierzchowny obrzęk centralny o zmiennej wielkości i kształcie, prawie zawsze otoczony odruchowym rumieniem,
- 2) uczucie świądu, a czasem pieczenia,
- 3) przelotny charakter, z powrotem skóry do normalnego wyglądu zwykle w ciągu 30 min do 24 godz.

B. Obrzęk naczyńioruchowy charakteryzuje się:

- 1) nagłym, wyraźnie rumieniowym lub w kolorze skóry obrzękiem w głębszych warstwach skóry właściwej i błonie podskórnej lub śluzowej,
- 2) mrowieniem, pieczeniem, uciskiem, a czasami bólem zamiast świądu,
- 3) ustępowaniem wolniejszym niż w przypadku bąbla (może utrzymywać się do 72 godz.).

3.2. KLASYFIKACJA POKRZYWKI NA PODSTAWIE CZASU JEJ TRWANIA I ZNACZENIA CZYNNIKÓW WYWOŁUJĄCYCH

Spektrum objawów klinicznych różnych typów i podtypów pokrzywki jest bardzo szerokie. Ponadto u każdego

TABELA 6. Zalecana klasyfikacja przewlekłej pokrzywki

Podtypy przewlekłej pokrzywki	
Przewlekła pokrzywka spontaniczna (<i>chronic spontaneous urticaria</i> – CSU)	Pokrzywka indukowalna
Spontaniczne pojawianie się bąbli, obrzęku naczynioruchowego lub obu tych objawów przez > 6 tygodni z powodu znanych ^a lub nieznanych przyczyn	Dermografizm objawowy ^b Pokrzywka z zimna ^c Pokrzywka opóźniona z ucisku ^d Pokrzywka słoneczna Pokrzywka ciepła ^e Obrzęk naczynioruchowy wibracyjny ^f Pokrzywka cholinergiczna Pokrzywka kontaktowa Pokrzywka wodna

Uwaga: przewlekła pokrzywka (*chronic urticaria* – CU) jest klasyfikowana jako spontaniczna (CSU) i indukowalna (CIndU). CSU występuje jako CSU o znanej przyczynie i CSU o nieznannej przyczynie. CIndU jest dalej klasyfikowana jako objawowy dermatografizm, pokrzywka z zimna, pokrzywka opóźniona z ucisku, pokrzywka słoneczna, pokrzywka ciepła i obrzęk naczynioruchowy wibracyjny (łącznie określane jako przewlekła pokrzywka fizykalna), a także pokrzywka cholinergiczna, pokrzywka kontaktowa i pokrzywka wodna. Pacjenci z CU mogą mieć więcej niż jedną formę CU, w tym więcej niż jedną formę CIndU, i często tak się zdarza.

Tabela jest oparta na konsensusie ekspertów - osiągnięto ≥ 90 -procentową zgodność na konferencji konsensusowej.

^aNa przykład autoimmunizacja typu I (autoalergia) i autoimmunizacja typu IIb z autoprzeciwciałami aktywującymi komórki tuczne.

^bDawniej nazywana *urticaria factitia* lub pokrzywką dermatograficzną.

^cNazywana również pokrzywką kontaktową z zimna.

^dNazywana również pokrzywką uciskową.

^eNazywana również pokrzywką kontaktową ciepłą.

^fNazywana również wibracyjnym obrzękiem naczynioruchowym lub pokrzywką.

pacjenta mogą współistnieć dwa podtypy lub więcej podtypów pokrzywki.

Pokrzywkę klasyfikuje się na podstawie czasu jej trwania jako ostrą lub przewlekłą, a także roli określonych czynników wyzwalających jako indukowalną lub spontaniczną. Ostra pokrzywka jest definiowana jako występowanie bąbli pokrzywkowych, obrzęku naczynioruchowego lub obu tych objawów przez 6 tygodni lub krócej. Przewlekłą pokrzywkę definiuje się jako występowanie bąbli pokrzywkowych, obrzęku naczynioruchowego lub obu tych objawów przez okres dłuższy niż 6 tygodni. Przewlekła pokrzywka może się przejawiać codziennymi lub prawie codziennymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi bądź okresowym lub nawrotowym przebiegiem choroby. CSU może nawrócić po miesiącach lub latach pełnej remisji.

Pokrzywka indukowalna charakteryzuje się określonymi i specyficznymi dla podtypu czynnikami wywołującymi bąble, obrzęk naczynioruchowy lub oba te objawy. Te czynniki wyzwalające są określone, ponieważ bąble, obrzęk naczynioruchowy lub oba te objawy występują zawsze, gdy jest obecny czynnik wyzwalający, i nie występują nigdy, kiedy takiego czynnika nie ma. Czynniki te są specyficzne, ponieważ każdy podtyp pokrzywki indukowalnej ma swój odpowiedni czynnik wyzwalający, np. niska temperatura w przypadku pokrzywki z zimna, i ten czynnik nie jest istotny w innych postaciach pokrzywki indukowalnej. Istnieją rzadkie podtypy pokrzywki indukowalnej, w których do wywołania bąbli, obrzęku naczynioruchowego lub obu tych objawów wymagana

jest jednoczesna obecność dwóch lub więcej określonych i specyficznych czynników wyzwalających, np. pokrzywka cholinergiczna indukowana zimnem [12].

U niektórych pacjentów z pokrzywką spontaniczną występują bąble, obrzęk naczynioruchowy lub oba te objawy wywołane przez czynnik wyzwalający. Te czynniki wyzwalające nie są określone, ponieważ ich obecność nie zawsze wywołuje objawy przedmiotowe i podmiotowe, a bąble, obrzęk naczynioruchowy lub oba te objawy występują również bez nich, czyli spontanicznie. U niektórych pacjentów może występować więcej niż jeden podtyp pokrzywki, przy czym podtypy te mogą również niezależnie reagować na leczenie.

Jak należy klasyfikować pokrzywkę?		
Zalecamy, aby pokrzywka była klasyfikowana na podstawie czasu jej trwania jako ostra (≤ 6 tygodni) lub przewlekła (> 6 tygodni).	↑↑	Silny konsensus ¹ Konsensus ekspertów
$\geq 90\%$ zgodności		
Zalecamy, aby pokrzywka była klasyfikowana jako spontaniczna (brak pewnego czynnika wywołującego) lub indukowalna (specyficzny czynnik wywołujący).	↑↑	Silny konsensus ¹ Konsensus ekspertów
$\geq 90\%$ zgodności		

W tabeli 6 przedstawiono klasyfikację podtypów pokrzywki przewlekłej (CU) do stosowania klinicznego. Ta klasyfikacja została utrzymana w stosunku do poprzedniej wersji wytycznych na podstawie silnego konsensusu ($\geq 90\%$).

Czy należy utrzymać aktualną klasyfikację pokrzywki przewlekłej w wytycznych?		
Zalecamy utrzymanie aktualnej klasyfikacji przewlekłej pokrzywki w wytycznych.	↑↑	Silny konsensus ¹ Konsensus ekspertów
¹ $\geq 90\%$ zgodności		

Pokrzywkowe zapalenie naczyń, skórna mastocytoza plamisto-grudkowa (dawniej nazywana pokrzywką barwnikową) oraz indolentna mastocytoza układowa z zajęciem skóry, zespół aktywacji komórek tłuszczowych (MCAS), zespoły autozapalne (np. zespoły okresowe związane z kriopiryną lub zespół Schnitzler), obrzęk naczynioruchowy mediowany przez mediatory inne niż komórki tłuszczowe (np. obrzęk naczynioruchowy mediowany bradykininą) oraz inne choroby i zespoły, które mogą objawiać

TABELA 7. Diagnostyka różnicowa pokrzywki

Plamisto-grudkowa mastocytoza skórna (pokrzywka barwnikowa) oraz indolentna mastocytoza układowa z zajęciem skóry
Zespół aktywacji mastocytów (MCAS)
Pokrzywkowe zapalenie naczyń
Obrzęk naczynioruchowy zależny od bradykininy (np. HAE)
Anafilaksja wywołana wysiłkiem
Okresowe zespoły związane z kriopiryną (CAPS; wysypka pokrzywkowa, nawracające napady gorączki, bóle stawów lub zapalenie stawów, zapalenie oka, zmęczenie i bóle głowy), tj. rodzinny autozapalny zespół reakcji na zimno (FCAS), zespół Muckle'a-Wellsa (MWS) lub zespół wielonarządowej reakcji zapalnej o początku w okresie noworodkowym (NOMID)
Zespół Schnitzler (nawracająca wysypka pokrzywkowa i gammapatia monoklonalna, nawracające napady gorączki, bóle kości i mięśni, bóle stawów lub zapalenie stawów oraz limfadenopatia)
Zespół Gleicha (epizodyczny obrzęk naczynioruchowy z eozynofilią)
Zespół Wellsa (ziarniniakowe zapalenie skóry z eozynofilią lub eozynofilowym zapaleniem tkanki łącznej)
Pemfigoid pęcherzowy (stadium przedpęcherzowe)
Choroba Stilla o początku w wieku dorosłym (AOSD)

Uwaga: te choroby i zespoły są związane z pokrzywką: 1) ponieważ mogą występować bąble pokrzywkowe, obrzęk naczynioruchowy lub oba te objawy i/lub 2) z przyczyn historycznych. Są to diagnozy różnicowe dla pokrzywki.

się bąblami i/lub obrzękiem naczynioruchowym, nie są uznawane za rodzaje pokrzywki ze względu na ich wyraźne odmiennie mechanizmy patofizjologiczne i/lub obraz kliniczny (tab. 7).

3.3. ASPEKTY PATOFIZJOLOGICZNE

Pokrzywka jest chorobą wywołaną głównie przez komórki tłuszczowe [13]. Histamina i inne mediatory, takie jak czynnik aktywujący płytki (PAF) i cytokiny uwalniane z aktywowanych komórek tłuszczowych skóry, powodują aktywację nerwów czuciowych, rozszerzenie naczyń i przejście osocza, a także rekrutację komórek do zmian pokrzywkowych. Sygnały aktywujące komórki tłuszczowe w pokrzywce są niejednorodne, zróżnicowane i obejmują cytokiny warunkowane przez limfocyty T oraz autoprzeciwciała. W badaniu histologicznym bąble charakteryzują się obrzękiem górnej i środkowej warstwy skóry właściwej, z poszerzeniem i zwiększeniem przepuszczalności żyłek postkapilarnych oraz naczyń limfatycznych skóry właściwej. W obrzęku naczynioruchowym podobne zmiany występują głównie w dolnej warstwie skóry właściwej i w warstwie podskórnej. Skóra w obrębie bąbli wykazuje mieszany naciek zapalny okołonaczyniowy o różnym nasileniu, składający się z limfocytów T, eozynofików, bazofików i innych komórek. Martwica ścian naczyń, cecha charakterystyczna pokrzywkowego zapalenia naczyń, nie występuje w pokrzywce [14–18]. Niepokryta zmianami skóra pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną (CSU) wykazuje zwiększoną ekspresję cząsteczek adhezyjnych, naciekające eozynofile, zmienioną ekspresję cytokin [19], a czasami umiarkowany wzrost liczby komórek tłuszczowych [13]. Wyniki te podkreślają złożony charakter patogenezy pokrzywki, na którą, oprócz uwalniania histaminy z komórek tłuszczowych skóry, składa się wiele aspektów [20–22]. Niektóre z tych aspektów pokrzywki są również obserwowane w szerokim zakresie stanów zapalnych, a zatem nie są swoiste ani nie mają wartości diagnostycznej. Pożądane jest poszukiwanie bardziej swoistych biomarkerów histologicznych dla różnych podtypów pokrzywki i odróżnienia pokrzywki od innych schorzeń [23].

3.4. OBCIĄŻENIE CHOROBA

Ociążenie związane z CU dla pacjentów, ich rodzin i znajomych, systemu ochrony zdrowia oraz społeczeństwa jest znaczne [24]. Stosowanie narzędzi oceny objawów zgłaszanych przez pacjenta, takich jak kwestionariusz aktywności pokrzywki (UAS), kwestionariusz aktywności obrzęku naczynioruchowego (AAS), kwestionariusz oceny jakości życia w przebiegu CU (CU-Q2oL), kwestionariusz oceny jakości życia w przebiegu obrzęku

naczynioruchowego (AE-QoL), test kontroli pokrzywki (UCT) oraz test kontroli obrzęku naczynioruchowego (AECT), w badaniach i praktyce klinicznej pomogło lepiej zdefiniować efekty i wpływ CU na pacjentów [25]. Dostępne dane wskazują, że pokrzywka znacząco wpływa zarówno na funkcjonowanie obiektywne, jak i subiektywne samopoczucie [26–28]. Wcześniej O'Donnell i wsp. wykazali, że wyniki oceny stanu zdrowia pacjentów z CSU są porównywalne z wynikami zgłaszanymi przez pacjentów z chorobą wieńcową [29]. Ponadto zarówno stan zdrowia, jak i subiektywne zadowolenie u pacjentów

z CSU są niższe niż u osób zdrowych i pacjentów z alergią wziewną [30]. CU wiąże się również ze znacznymi kosztami dla pacjentów i społeczeństwa [31–33].

4. DIAGNOSTYKA POKRZYWKI

Szczegółowy wywiad ma kluczowe znaczenie w pokrzywce; jest to pierwszy krok w diagnostyce wszystkich pacjentów z pokrzywką. Drugim krokiem jest badanie fizykalne pacjenta. Ponieważ bąble i obrzęk naczynioruchowy są przemijające i mogą nie występować w czasie badania

TABELA 8. Zalecane badania diagnostyczne w częstych podtypach pokrzywki

Typ	Podtypy	Rutynowe badania diagnostyczne (zalecane)	Rozszerzony program diagnostyczny ^a (na podstawie wywiadu) – w celu zidentyfikowania przyczyn leżących u podłoża lub czynników wyzwalających oraz wykluczenia ewentualnych rozpoznań różnicowych, jeśli jest to wskazane
Pokrzywka spontaniczna	Ostra pokrzywka spontaniczna CSU	Brak Morfologia krwi z rozmazem, OB i/lub CRP Przeciwciała IgG anty-TPO i IgE całkowite ^e	Brak ^b Unikanie podejrzewanych czynników wyzwalających (np. leków); testy diagnostyczne (w dowolnej kolejności): (i) choroby zakaźne (np. <i>Helicobacter pylori</i>); (ii) autoprzeciwciała czynnościowe (np. test bazofilów); (iii) choroby tarczycy (hormony tarczycy i autoprzeciwciała); (iv) alergologia (testy skórne i/lub test wykluczenia alergenów, np. dieta eliminacyjna); (v) współistniejące CIndU, patrz poniżej [45]; (vi) poważne choroby ogólnoustrojowe (np. tryptaza); oraz (vii) inne (np. biopsja zmiany skórnej)
Pokrzywka indukowalna	Pokrzywka z zimna	Test prowokacji zimnem i określenie proguc ^d	Morfologia krwi z rozmazem i OB lub CRP, wykluczenie innych chorób, zwłaszcza zakażeń [160]
	Pokrzywka opóźniona z ucisku	Test ucisku i określenie proguc ^d	Brak
	Pokrzywka ciepłna	Test prowokacji ciepłem i określenie proguc ^d	Brak
	Pokrzywka słoneczna	UV i światło widzialne o różnych długościach fali i określenie proguc ^c	Wykluczenie innych dermatoz wywołanych światłem
	Dermografizm objawowy	Wywołanie dermografizmu i określenie proguc ^d	Morfologia krwi z rozmazem, OB lub CRP
	Obrzęk naczynioruchowy wibracyjny	Test wibracjami, np. worteks ^d	Brak
	Pokrzywka wodna	Test prowokacyjny ^d	Brak
	Pokrzywka cholinergiczna	Test prowokacyjny i określenie proguc ^d	Brak
	Pokrzywka kontaktowa	Test prowokacyjny ^d	Brak

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

^aW zależności od podejrzewanej przyczyny.

^bJeśli nie jest to wyraźnie wskazane w historii pacjenta, np. alergologia.

^cWszystkie testy wykonywane są przy różnych poziomach potencjalnego czynnika wyzwalającego w celu określenia wartości progowej.

^dSzczegółowe informacje na temat testów prowokacyjnych i określenia proguc^d, patrz [45].

^eDla pacjentów pod opieką specjalistyczną.

fizykalnego, ważne jest zapoznanie się z dokumentacją dotyczącą objawów przedmiotowych i podmiotowych (w tym zdjęciami błęki i/lub obrzęku naczyńioruchowego). Trzeci etap w przewlekłej pokrzywce to podstawowa diagnostyka z ograniczonym zakresem badań (patrz tab. 8; zalecane rutynowe badania diagnostyczne). Dalsze, dobrane indywidualnie badania diagnostyczne mogą być przydatne na podstawie wyników z pierwszych trzech etapów i w zależności od typu oraz podtypu pokrzywki (tab. 8; rozszerzony program diagnostyczny). Cele wszystkich wykonywanych badań diagnostycznych powinny być jasne dla lekarza i pacjenta.

4.1. DIAGNOSTYKA OSTREJ POKRZYWKI

Ostra pokrzywka, ponieważ ma charakter samoograniczający się, zwykle nie wymaga badań diagnostycznych poza wywiadem pod kątem możliwych czynników wyzwalających. Jedynym wyjątkiem jest podejrzenie pokrzywki ostrej z powodu alergii pokarmowej w mechanizmie typu I u pacjentów uczulonych lub nadwrażliwości na lek, szczególnie w przypadku niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). W takiej sytuacji pomocne mogą być testy alergiczne i edukacja pacjentów, aby umożliwić im uniknięcie ponownego narażenia na istotne czynniki sprawcze.

Czy w ostrej pokrzywce należy wykonywać rutynowe procedury diagnostyczne?		
Odradzamy wszelkie rutynowe czynności diagnostyczne w ostrej pokrzywce spontanicznej.	↓↓	Silny konsensus ¹ Konsensus ekspertów
¹ ≥ 90% zgodności		

4.2. BADANIA DIAGNOSTYCZNE W CSU

W CSU badania diagnostyczne mają siedem głównych celów. Mają one potwierdzić rozpoznanie i wykluczyć rozpoznania różnicowe; szukać zasadniczych przyczyn; zidentyfikować odpowiednie uwarunkowania, które modyfikują aktywność choroby; sprawdzić choroby współistniejące; określić konsekwencje CSU; ocenić predyktory przebiegu choroby i odpowiedzi na leczenie oraz monitorować aktywność choroby, wpływ i kontrolę (tab. 9) [34].

U wszystkich pacjentów z CSU badania diagnostyczne obejmują dokładny wywiad, badanie fizykalne (w tym przegląd zdjęć błęki i/lub obrzęku naczyńioruchowego), podstawowe badania oraz ocenę aktywności choroby, wpływu i kontroli. Podstawowymi badaniami są morfologia krwi z rozmazem i CRP i/lub OB u wszystkich

pacjentów oraz stężenie IgE całkowitej oraz IgG anty-TPO u pacjentów w opiece specjalistycznej. Na podstawie uzyskanych wyników tych badań można przeprowadzić dalsze badania diagnostyczne w zależności od wskazań.

4.2.1. Potwierdzenie CSU i wykluczenie rozpoznania różnicowego

Bąble lub obrzęk naczyńioruchowy występują również u pacjentów z chorobami innymi niż CSU (ryc. 1). U pacjentów, u których rozwijają się wyłącznie bąble (ale nie obrzęk naczyńioruchowy), należy wykluczyć pokrzywkowe zapalenie naczyń i choroby autozapalne, takie jak zespół Schnitzler lub zespoły okresowe związane z kriopiryną (CAPS). Jednak u pacjentów, którzy cierpią wyłącznie z powodu nawracającego obrzęku naczyńioruchowego (ale nie bąbli), obrzęk naczyńioruchowy mediowany przez bradykininę spowodowany inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę (ACE-I) oraz HAE należy rozważyć w rozpoznaniu różnicowym (ryc. 1). Ocena pacjentów pod kątem rozpoznania różnicowych CSU prowadzona jest zgodnie z wywiadem (ryc. 1) i opiera się na podstawowych badaniach, np. CRP i/lub OB, morfologii krwi z rozmazem. Dalsze badania należy przeprowadzać wyłącznie zgodnie z wynikami wywiadu, badania fizykalnego i podstawowych testów.

TABELA 9. Cele postępowania diagnostycznego u pacjentów z CSU [34]

Co należy zrobić u każdego pacjenta z CSU			
Wywiad	Badanie fizykalne ^a	Badania podstawowe ^b	UCT
Potwierdzenie	Wykluczenie rozpoznania różnicowych		
Przyczyna	Poszukiwanie wskaźników CSU ^{aII} , CSU ^{aIIb}		
Kofaktory	Identyfikacja potencjalnych czynników wyzwalających, nasilających		
Choroby współistniejące	Na przykład: sprawdzenie pod kątem CIndU, chorób autoimmunologicznych, zdrowia psychicznego		
Następstwa	Na przykład: identyfikacja problemów ze snem, stresem, zdrowiem seksualnym, pracą, życiem towarzyskim		
Elementy	Ocena potencjalnych biomarkerów lub czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie		
Przebieg	Monitorowanie aktywności, wpływu i kontroli CSU		

Skróty: CSU – przewlekła pokrzywka spontaniczna, CSU^{aII} – autoimmunologiczna (autoalergiczna) CSU typu I, CSU^{aIIb} – autoimmunologiczna CSU typu IIb, UCT – test kontroli pokrzywki.

^aW tym przegląd dokumentacji fotograficznej pacjenta.

^bMorfologia krwi z rozmazem, CRP/OB; IgG anty-TPO, IgE całkowite u pacjentów w opiece specjalistycznej.

Czy u pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną należy rozważyć diagnostykę różnicową?		
Zalecamy przeprowadzenie diagnostyki różnicowej u wszystkich pacjentów z objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi sugerującymi pokrzywkę przewlekłą na podstawie algorytmu wytycznych.	↑↑	Silny konsensus ¹ Konsensus ekspertów
¹ 100% zgodności		

Jakie rutynowe procedury diagnostyczne należy wykonać w przewlekłej pokrzywce spontanicznej?		
Zalecamy ograniczone badania. Podstawowe badania obejmują morfologię krwi z rozmazem, CRP i/lub OB oraz w opiece specjalistycznej całkowite IgE oraz IgG anty-TPO, a także więcej biomarkerów w stosownych przypadkach.	↑↑	Konsensus ¹ Konsensus ekspertów
Zalecamy przeprowadzenie dalszych badań diagnostycznych na podstawie wywiadu i badania pacjenta, zwłaszcza u chorych z długotrwałą i/lub niekontrolowaną postacią choroby.		
¹ > 75% zgodności		

Czy w pokrzywce indukowalnej należy wykonywać rutynowe procedury diagnostyczne?		
Zalecamy wykonanie testów prowokacyjnych w celu rozpoznania przewlekłej pokrzywki indukowalnej.	↑↑	Silny konsensus ¹ Konsensus ekspertów
Zalecamy stosowanie prowokacyjnych pomiarów określenia progu oraz UCT odpowiednio w celu pomiaru aktywności i kontroli choroby u pacjentów z pokrzywką przewlekłą indukowalną.		
¹ ≥ 90% zgodności		

4.2.2. Identyfikacja przyczyn

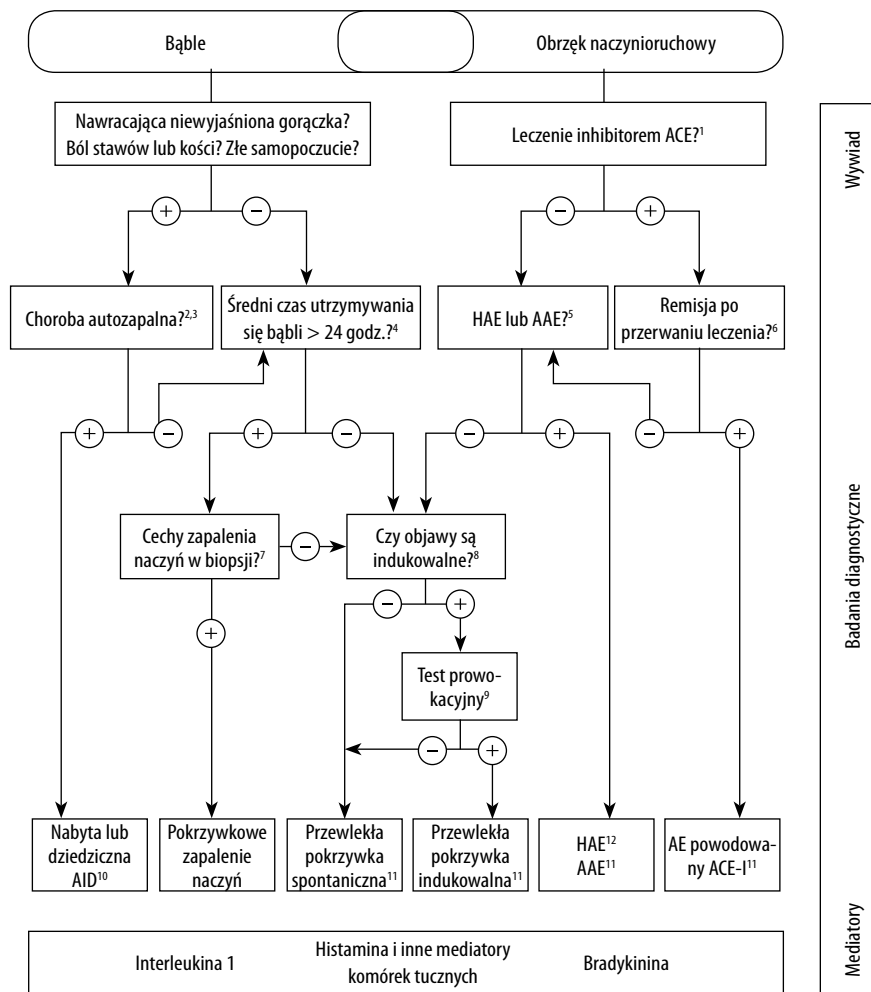
Chociaż patogeneza CSU nie jest jeszcze w pełni poznana, dobrze wiadomo, że przedmiotowe i podmiotowe objawy są spowodowane aktywacją komórek tucznych skóry, a następnie uwalnianiem i działaniem ich mediatorów [13]. Na podstawie niedawno uzyskanych dowodów wiadomo, że przyczyny CSU obejmują autoimmunizację typu I (CSU^{aiTI} lub „autoalergiczną CSU”; z autoprzeciwciałami IgE przeciwko autoantygenom) i autoimmunizację typu IIb (CSU^{aiIIb}, z autoprzeciwciałami aktywującymi ukierunkowanymi na komórki tuczne). W CSU z powodu nieznannej przyczyny (CSU^{uc}) jak dotąd nieznanne mechanizmy są istotne dla degranulacji komórek tucznych skóry. Wywiad i badanie fizykalne mogą dostarczyć wskazówek dotyczących przyczyn. Wyniki podstawowych badań przeprowadzonych w przypadku CSU mogą wskazywać na CSU^{aiTI} w porównaniu z CSU^{aiIIb}, z częstszym wzrostem CRP, a także częstszym obniżeniem poziomów eozynofili i bazofili w CSU^{aiIIb}. Badania w kierunku przeciwciał IgG anty-TPO oraz IgE całkowitej, podstawowe testy, które należy wykonać u pacjentów z CSU w opiece specjalistycznej, mogą pomóc w uzyskaniu większej jasności. Pacjenci z CSU^{aiIIb} częściej mają niskie lub bardzo niskie całkowite stężenie IgE oraz podwyższone stężenie IgG anty-TPO, a wysoki stosunek IgG anty-TPO do IgE całkowitej jest obecnie najlepszym markerem zastępczym w przypadku CSU^{aiIIb}. Bardziej zaawansowane testy, takie jak test aktywacji bazofili w kierunku CSU^{aiIIb}, mogą zapewniać większą jasność i powinny być prowadzone zgodnie z wywiadem, badaniem fizykalnym i podstawowymi badaniami. Innymi podstawowymi przyczynami są: aktywna choroba tarczycy, zakażenia, procesy zapalne, pokarmy i leki, ale te ostatnie mogą być zarówno przyczyną, jak i tylko czynnikiem zaostrzającym i są uwzględnione poniżej. Odradza się prowadzenie intensywnych i kosztownych ogólnych programów badań przesiewowych w kierunku przyczyn pokrzywki.

Co ważne, mogą występować znaczne różnice w częstości występowania przyczyn choroby w różnych częściach świata, a różnice regionalne nie zostały dobrze zbadane i poznane.

4.2.3. Identyfikacja istotnych uwarunkowań, które modyfikują aktywność choroby

Identyfikacja istotnych uwarunkowań, które modyfikują aktywność choroby, i czynników, które nasilają CSU, takich jak leki, pokarmy, stres i zakażenia, może pomóc lekarzom i pacjentom zrozumieć, a czasem zmienić przebieg CSU.

Leki mogą powodować zaostrzenia CSU. NLPZ są najczęstszą przyczyną takiego działania nawet u jednego na



RYCINA 1. Algorytm diagnostyczny dla pacjentów z bąblami i/lub obrzękiem naczynioruchowym nawracającymi dłużej niż 6 tygodni. AAE – nabyty obrzęk naczynioruchowy z powodu niedoboru inhibitora C1, ACE-I – inhibitor konwertazy angiotensyny, AE – obrzęk naczynioruchowy, AID – choroba autozapalna, HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy.

¹Opisano, że oprócz inhibitorów ACE, blokery receptora angiotensyny II typu 1 (sartany), inhibitory dipeptydylopeptydazy IV (gliptyny) i inhibitory neprylizyny wywołują obrzęk naczynioruchowy, ale znacznie rzadziej.

²Pacjentów należy zapytać o szczegółowy wywiad rodzinny i wiek w momencie zachorowania.

³Badanie w kierunku podwyższonych markerów stanu zapalnego (białko C-reaktywne, OB), badanie w kierunku paraproteinemii u osób dorosłych, poszukiwanie cech nacieków bogatych w neutrofile w biopsji skóry; w przypadku istotnego podejrzenia należy przeprowadzić analizę mutacji genowych pod kątem wrodzonych zespołów okresowej gorączki (np. zespołu okresowego związanego z kriopiryną).

⁴Należy pytać pacjentów: „Jak długo utrzymuje się każdy z bąbli?”

⁵Test w kierunku oceny stężenia składowej dopełniacza C4, stężenia i aktywności C1-INH; dodatkowo test w kierunku C1q i przeciwciał dla C1-INH, jeśli podejrzewa się AAE; wykonanie analizy mutacji genów, jeżeli poprzednie testy nie są nieprawidłowe, ale historia pacjenta sugeruje dziedziczny obrzęk naczynioruchowy.

⁶Remisja powinna nastąpić w ciągu kilku dni, w rzadkich przypadkach do 6 miesięcy po odstawieniu inhibitora ACE.

⁷Czy biopsja zmienionej skóry wykazuje uszkodzenie drobnych naczyń w brodawkowej i siateczkowej warstwie skóry właściwej i/lub złogi włóknikowate w lokalizacjach okołonaczyniowych i śródmiąższowych sugerujące pokrzywkowe zapalenie naczyń?

⁸Należy zapytać pacjentów: „Czy może Pani (Pan) wywołać bąble? Czy może Pani (Pan) spowodować pojawienie się bąbli?”

⁹U pacjentów z wywiadem sugerującym pokrzywkę indukowalną należy przeprowadzić standaryzowane testy prowokacyjne zgodnie z międzynarodowymi zaleceniami konsensusowymi [45].

¹⁰Do nabytych zespołów autozapalnych należą: zespół Schnitzlera, a także młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym (SJA) i choroba Stilla o początku w wieku dorosłym (AOSD); wrodzone zespoły autozapalne obejmują okresowe zespoły związane z kriopiryną (CAPS), takie jak rodzinny autozapalny zespół reakcji na zimno (FCAS), zespół Muckle'a-Wellsa (MWS) i zespół wielonarządowej reakcji zapalnej o początku w okresie noworodkowym (NOMID), rzadziej zespół hiper-IgD (HIDS) oraz okresowy zespół związany z receptorem czynnika martwicy nowotworów α (TRAPS).

¹¹W niektórych rzadkich przypadkach nawracający obrzęk naczynioruchowy nie jest związany z mediatorami komórek tucznych ani bradykininą, a leżący u jego podstaw patomechanizm jest nieznan. Przypadki te są określane przez niektórych autorów jako „idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy”.

¹²Znanych jest kilka podtypów HAE: HAE-1 – wrodzony obrzęk naczynioruchowy spowodowany niedoborem inhibitora C1, HAE-2 – wrodzony obrzęk naczynioruchowy spowodowany dysfunkcją inhibitora C1, HAE nC1-INH – wrodzony obrzęk naczynioruchowy z prawidłowymi poziomami inhibitora C1, spowodowany mutacją w FXII (czynnik 12), ANGPT1 (angiopoetyna-1), PLG (plazminogen), KNG1 (kininogen), MYOF (mioferlina) i HS3ST6 (siarczan heparanu-glukozamina 3-osulfotransferaza 6) lub nieznan.

czterech pacjentów, z wyjątkiem paracetamolu i/lub inhibitorów COX-2 jako bezpieczniejszych opcji u pacjentów z CSU. Dlatego lekarze powinni pytać pacjentów o przyjmowanie NLPZ, w tym doraźne, i zwracać im uwagę, że unikanie niektórych NLPZ może zapobiec zaostrzeniu. Testy prowokacyjne zazwyczaj nie są przydatne.

Pokarm może wywołać zaostrzenie CSU i lekarze powinni o to zapytać pacjentów. Na podstawie ich odpowiedzi diety ubogie w pseudoalergeny i histaminę mogą być traktowane jako dodatkowy, indywidualny parametr diagnostyczny. Diety diagnostyczne należy utrzymywać tylko przez ograniczony czas, aby uniknąć działań niepożądanych i zagrożeń dla bezpieczeństwa; zazwyczaj zaleca się 3–4 tygodnie. Co ważne, diety diagnostyczne nie powinny opóźniać skutecznego leczenia [35].

Stres może zaostrzyć CSU, a nawet 1/3 pacjentów z CSU uważa, że stres jest czynnikiem nasilającym chorobę. Lekarze powinni zapytać pacjentów o wpływ stresu na chorobę i uświadomić im, że redukcja stresu może być pomocna.

4.2.4. Identyfikacja chorób współistniejących i następstw CSU

W przypadku CSU najczęstsze choroby współistniejące to CIndU, choroby autoimmunologiczne i alergie.

Częstymi następstwami są zaburzenia psychiczne, takie jak depresja i lęk, zaburzenia czynności seksualnych i zaburzenia snu.

Wyniki wywiadu lekarskiego, badania fizykalnego lub podstawowych badań, które wskazują na chorobę współistniejącą lub następstwo CSU, powinny prowadzić do dalszych badań, np. badań przesiewowych w kierunku określonych chorób za pomocą kwestionariuszy, testów prowokacyjnych, dalszych badań laboratoryjnych lub skierowania do specjalisty.

4.2.5. Identyfikacja czynników predykcyjnych przebiegu choroby i odpowiedzi na leczenie

W przypadku CSU czas trwania choroby, jej aktywność oraz odpowiedź na leczenie są powiązane z charakterystyką kliniczną i markerami laboratoryjnymi. Chociaż żaden z tych czynników nie stanowi jednoznacznego czynnika prognostycznego, mogą one pomóc lekarzom w doradzaniu pacjentom w zakresie nasilenia i przewidywanego czasu trwania choroby oraz oczekiwań związanych z leczeniem. Współistniejące CIndU, znaczna aktywność choroby, podwyższone CRP i/lub obecność obrzęku naczynioruchowego wskazują na przykład na długi czas trwania CSU i słabą odpowiedź na leczenie przeciwhistaminowe [24, 36, 37].

4.2.6. Ocena aktywności, wpływu i kontroli choroby

Pacjentów należy oceniać pod kątem aktywności, wpływu i kontroli choroby podczas pierwszej i każdej kolejnej wizyty. W tym celu powinny być stosowane zwalidowane narzędzia oceny objawów zgłaszanych przez pacjenta (PROMs), takie jak wskaźnik aktywności pokrzywki (UAS i tygodniowy wskaźnik aktywności pokrzywki, czyli UAS7, obliczony na jego podstawie), wskaźnik aktywności obrzęku naczynioruchowego (AAS), kwestionariusz jakości życia w przewlekłej pokrzywce (CU-Q2oL), kwestionariusz jakości życia w przebiegu obrzęku naczynioruchowego (AE-QoL), test kontroli pokrzywki (UCT) oraz test kontroli obrzęku naczynioruchowego (AECT) [38, 39]. PROMs są dostępne w wielu językach.

U pacjentów z CSU, u których występują bąble, aktywność choroby powinna być oceniana zarówno w opiece lekarskiej, jak i w badaniach klinicznych za pomocą UAS7 (tab. 10), ujednoliconego i prostego systemu oceny, który został zaproponowany w ostatniej wersji wytycznych i zwalidowany [40, 41]. UAS7 opiera się na ocenie głównych objawów przedmiotowych i podmiotowych pokrzywki (bąble i świąd), które zostały udokumentowane przez pacjenta, co czyni ten wynik szczególnie cennym. Zastosowanie UAS7 ułatwia porównanie wyników badania z różnych ośrodków. Ponieważ aktywność pokrzywki często się zmienia, ogólną aktywność choroby najlepiej mierzyć, doradzając pacjentom, aby dokumentowali całodobowe wyniki samooceny raz dziennie przez kilka dni. UAS7, czyli łączny wynik z 7 kolejnych dni, powinien być stosowany w rutynowej praktyce klinicznej w celu określenia aktywności choroby i odpowiedzi na leczenie u pacjentów z CSU. U pacjentów z CSU, u których wystąpił obrzęk naczynioruchowy z bąblami lub bez, do oceny aktywności choroby należy stosować skalę AAS (tab. 10) [42]. U pacjentów z CSU, u których stwierdza się bąble i obrzęk naczynioruchowy, powinno się stosować łącznie UAS7 i AAS.

Poza aktywnością choroby ważna jest ocena wpływu choroby na jakość życia, a także kontroli choroby, zarówno w praktyce klinicznej, jak i w badaniach klinicznych. CU-Q2oL należy wykorzystywać do określenia pogorszenia jakości życia u pacjentów z CSU z bąblami. U pacjentów z CSU z obrzękiem naczynioruchowym, z bąblami lub bez, powinno się stosować AE-QoL. U pacjentów z CSU z bąblami i obrzękiem naczynioruchowym należy wykorzystywać CU-Q2oL i AE-QoL.

Ważna jest również ocena kontroli choroby u pacjentów z CSU. W tym celu powinno się stosować test kontroli pokrzywki (UCT) u pacjentów z CSU, u których występują bąble z obrzękiem naczynioruchowym lub bez (ryc. 2 A). U pacjentów z CSU, u których stwierdza się obrzęk naczynioruchowy z bąblami lub bez, należy wy-

TABELA 10. Wskaźnik aktywności pokrzywki (UAS) oraz wskaźnik aktywności obrzęku naczyńioruchowego (AAS) stosowane w ocenie aktywności choroby w przypadku CSU

Wskaźnik aktywności pokrzywki (UAS)		
Wynik	Bąble	Świąd
0	Brak	Brak
1	Postać łagodna (< 20 bąbli/24 godz.)	Łagodny (obecny, ale nieirytujący lub nieuciążliwy)
2	Postać umiarkowana (20–50 bąbli/24 godz.)	Umiarkowany (uciążliwy, ale niezakłócający normalnej codziennej aktywności lub snu)
3	Postać intensywna (> 50 bąbli/24 godz. lub duże zlewające się obszary bąbli)	Intensywny (znaczny świąd, który jest wystarczająco uciążliwy, aby zakłócać normalną dzienną aktywność lub sen)
Wskaźnik aktywności obrzęku naczyńioruchowego (AAS)		
Wynik	Zakres	Opcje odpowiedzi
–	Czy w ciągu ostatnich 24 godz. wystąpił epizod obrzęku?	Nie, tak
0–3	W jakiej porze (porach) dnia wystąpił ten epizod (wystąpiły te epizody) obrzęku? (należy wybrać wszystkie właściwe pory)	Od północy do 8.00, od 8.00 do 16.00, od 16.00 do północy
0–3	Jak silny jest (był) dyskomfort fizyczny spowodowany tym epizodem (tymi epizodami) obrzęku (np. ból, pieczenie, swędzenie)?	Brak dyskomfortu, niewielki dyskomfort, umiarkowany dyskomfort, znaczny dyskomfort
0–3	Czy w trakcie tego epizodu (tych epizodów) obrzęku jest (była/był) Pani (Pan) w stanie wykonywać codzienne czynności?	Brak ograniczeń, nieznaczne ograniczenie, znaczne ograniczenie, brak możliwości wykonywania czynności
0–3	Czy Pani (Pan) uważa, że ten epizod (te epizody) obrzęku wpływa/wpłynął (wpływają/wpłynęły) na Pani (Pana) wygląd?	Nie, nieznacznie, umiarkowanie, znacznie
0–3	Jak Pani (Pan) ocenia ogólny stopień nasilenia tego epizodu obrzęku?	Nieistotne, łagodne, umiarkowane, ciężkie

Uwaga: w przypadku UAS7 suma wyników (0–3 w przypadku bąbli pokrzywkowych + 0–3 w przypadku świądu) dla każdego dnia jest podsumowywana w ciągu jednego tygodnia (7 dni), co daje maksymalną wartość łączną wynoszącą 42. W przypadku AAS wyniki sumuje się do wyniku dziennej sumy AAS (0–15), 7-dniowe AAS wynika z sumy tygodniowej AAS (AAS7, 0–105), a 4 wyniki tygodniowej sumy AAS mogą zostać zsumowane do wyniku sumarycznego AAS 4-tygodniowego (AAS28, 0–420). Prawa autorskie dotyczące UAS: GA²LEN; prawa autorskie dotyczące AAS (wersja brytyjska): MOXIE GmbH (www.moxie-gmbh.de).

(A) Test kontroli pokrzywki	(B) Test kontroli obrzęku naczyńioruchowego (AECT)
<p>Imię i nazwisko pacjenta:</p> <p>Data: (dd mmm rrrr):</p> <p>Data urodzenia (dd mmm rrrr):</p> <p>Instrukcje: Chorujesz na pokrzywkę. Poniższe pytania powinny nam pomóc w zrozumieniu Twojej aktualnej sytuacji zdrowotnej. Należy uważnie przeczytać każde pytanie i wybrać odpowiedź spośród pięciu opcji, które <i>najlepiej pasują</i> do Twojej sytuacji. Należy ograniczyć się do <i>ostatnich czterech tygodni</i>. <i>Nad pytaniami nie należy zastanawiać się zbyt długo</i> i należy pamiętać, aby odpowiedzieć na wszystkie pytania i udzielić tylko <i>jednej</i> odpowiedzi na każde z nich.</p> <p>1. Jak bardzo cierpiałeś (cierpiałaś) z powodu fizycznych objawów pokrzywki [swędzenie, pokrzywka (pręgi) i/lub obrzęk] w ciągu ostatnich 4 tygodni? <input type="radio"/> bardzo <input type="radio"/> dużo <input type="radio"/> trochę <input type="radio"/> niewiele <input type="radio"/> w ogóle nie</p> <p>2. Jak bardzo pokrzywka wpłynęła na jakość Twojego życia w ciągu ostatnich 4 tygodni? <input type="radio"/> bardzo <input type="radio"/> dużo <input type="radio"/> trochę <input type="radio"/> niewiele <input type="radio"/> w ogóle nie</p> <p>3. Jak często leczenie pokrzywki w ciągu ostatnich 4 tygodni nie wystarczało do kontrolowania objawów pokrzywki? <input type="radio"/> bardzo często <input type="radio"/> często <input type="radio"/> czasami <input type="radio"/> rzadko <input type="radio"/> w ogóle</p> <p>4. Ogólnie rzecz biorąc, w jakim stopniu pokrzywka pozostawała pod kontrolą w ciągu ostatnich 4 tygodni? <input type="radio"/> w ogóle <input type="radio"/> lekko <input type="radio"/> nieco <input type="radio"/> dobrze <input type="radio"/> bardzo dobrze</p>	<p>Imię i nazwisko pacjenta:</p> <p>Data: (dd mmm rrrr):</p> <p>Data urodzenia (dd mmm rrrr):</p> <p>Instrukcje: Chorujesz na nawracający obrzęk określany mianem obrzęku naczyńioruchowego. Obrzęk naczyńioruchowy jest przejściowym obrzękiem skóry lub błon śluzowych, który może wystąpić w dowolnej części ciała, ale najczęściej obejmuje usta, oczy, język, ręce i stopy i może utrzymywać się od kilku godzin do kilku dni. U niektórych pacjentów dochodzi do obrzęku naczyńioruchowego w jamie brzusznej. Jest on często niewidoczny, ale bolesny. Niektóre postaci obrzęku mogą być również związane z pokrzywką. Kolejne cztery pytania pozwalają ocenić Twój aktualny stan zdrowia. W przypadku każdego pytania z pięciu opcji należy wybrać odpowiedź, która <i>najlepiej pasuje do Twojej sytuacji</i>. Należy odpowiedzieć na wszystkie pytania i udzielić tylko <i>jednej</i> odpowiedzi na każde pytanie.</p> <p>1. Jak często w ciągu ostatnich 4 tygodni występował u Ciebie obrzęk naczyńioruchowy? <input type="radio"/> bardzo często <input type="radio"/> często <input type="radio"/> czasami <input type="radio"/> rzadko <input type="radio"/> w ogóle</p> <p>2. Czy w ciągu ostatnich 4 tygodni obrzęk naczyńioruchowy wpłynął na jakość Twojego życia? <input type="radio"/> bardzo <input type="radio"/> dużo <input type="radio"/> trochę <input type="radio"/> niewiele <input type="radio"/> w ogóle nie</p> <p>3. W ciągu ostatnich 4 tygodni jak bardzo niepokoiła Cię nieprzewidywalność obrzęku naczyńioruchowego? <input type="radio"/> bardzo <input type="radio"/> dużo <input type="radio"/> trochę <input type="radio"/> niewiele <input type="radio"/> w ogóle nie</p> <p>4. W ciągu ostatnich 4 tygodni w jakim stopniu obrzęk naczyńioruchowy był kontrolowany przez stosowane leczenie? <input type="radio"/> w ogóle <input type="radio"/> lekko <input type="radio"/> nieco <input type="radio"/> dobrze <input type="radio"/> bardzo dobrze</p>

RYCINA 2. A – Test kontroli pokrzywki (UCT), B – test kontroli obrzęku naczyńioruchowego (AECT). Prawa autorskie do obu narzędzi: MOXIE GmbH, Berlin, Niemcy (www.moxie-gmbh.de)

korzystać z testu kontroli obrzęku naczyńioruchowego (AECT) (ryc. 2 B). U pacjentów z CSU, u których występują bąble i obrzęk naczyńioruchowy, powinno się stosować zarówno UCT, jak i AECT. Skala UCT została opracowana i zwalidowana w celu określenia poziomu kontroli choroby we wszystkich postaciach CU (CSU i CIndU) [43, 44]. UCT jest prostym czteropunktowym narzędziem z jasno określoną wartością progową dla pacjentów z „dobrze kontrolowaną” lub „słabo kontrolowaną” chorobą, dzięki czemu nadaje się do prowadzenia pacjentów w rutynowej praktyce klinicznej. Okres odniesienia w przypadku tej skali wynosi 4 tygodnie. Dostępna jest również wersja UCT z 7-dniowym okresem odniesienia (UCT7). Wartość progowa UCT dla dobrze kontrolowanej choroby wynosi 12 na 16 możliwych punktów. AECT pozwala określić ilościowo kontrolę choroby u chorych na CSU z obrzękiem naczyńioruchowym oraz pacjentów z innymi postaciami nawracającego obrzęku naczyńioruchowego [38]. Podobnie jak UCT, AECT jest retrospektywnym PROM. Istnieją dwie wersje: jedna z 4-tygodniowym okresem odniesienia i druga z 3-miesięcznym okresem odniesienia. AECT składa się, podobnie jak UCT, z zaledwie czterech pytań. Wartość progowa dla dobrze kontrolowanej choroby wynosi 10 punktów. Zarówno UCT, jak i AECT są łatwe w stosowaniu, kompletne oraz wymierne. Mogą pomóc w podejmowaniu decyzji terapeutycznych.

Czy pacjenci z przewlekłą pokrzywką powinni być oceniani pod kątem aktywności choroby, wpływu i kontroli?		
Zalecamy , aby pacjenci z CU byli oceniani pod kątem aktywności choroby, wpływu i kontroli podczas każdej wizyty.	↑↑	Silny konsensus ¹ Konsensus ekspertów
¹ ≥ 90% zgodności		

Jakie narzędzia należy stosować do oceny i monitorowania aktywności choroby u pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną?		
Zalecamy stosowanie skali aktywności pokrzywki, UAS7, i/lub skali aktywności obrzęku naczyńioruchowego, AAS, w celu oceny aktywności choroby u pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną.	↑↑	Silny konsensus ¹ Konsensus ekspertów
¹ ≥ 90% zgodności		

Jakie narzędzia należy stosować do oceny i monitorowania zaburzenia jakości życia u pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną?		
Zalecamy stosowanie kwestionariusza oceny jakości życia w przebiegu przewlekłej pokrzywki, CU-Q2oL, oraz kwestionariusza oceny jakości życia w przebiegu obrzęku naczyńioruchowego, AE-QoL, w celu oceny jakości życia pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną.	↑↑	Silny konsensus ¹ Konsensus ekspertów
¹ ≥ 90% zgodności		

Jakie narzędzia należy stosować do oceny i monitorowania kontroli choroby u pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną?		
Zalecamy stosowanie testu kontroli pokrzywki, UCT, i/lub testu kontroli obrzęku naczyńioruchowego, AECT, do oceny kontroli choroby u pacjentów z CSU.	↑↑	Silny konsensus ¹ Konsensus ekspertów
¹ ≥ 90% zgodności		

4.3. BADANIA DIAGNOSTYCZNE W CIndU

U pacjentów z CIndU rutynowa diagnostyka powinna przebiegać zgodnie z uzgodnionymi zaleceniami dotyczącymi definicji, badań diagnostycznych i postępowania w przypadku CIndU [45]. Diagnostyka w przypadku CIndU ma na celu wykluczenie rozpoznań różnicowych, identyfikację podtypu CIndU i określenie progów wyzwalania [45]. To ostatnie jest ważne, ponieważ pozwala ocenić aktywność choroby i odpowiedź na leczenie.

W przypadku większości podtypów CIndU dostępne są zatwierdzone narzędzia służące do testów prowokacyjnych [45]. Przykłady obejmują pokrzywkę z zimna i ciepła, w której dostępne jest urządzenie do testów prowokacyjnych oparte na elementach Peltiera (TempTest®) [46], dermografizm objawowy, dla którego opracowano dermografometrię (tester dermograficzny, FricTest) [47, 48] oraz pokrzywkę opóźniona z ucisku (dermografometr). W przypadku pokrzywki cholinergicznego dostępnym jest stopniowany test prowokacyjny do stosowania w gabinecie, np. ergometria sterowana tętnem [49, 50]. Pacjenci z pokrzywką kontaktową lub pokrzywką wodną powinni być oceniani za pomocą odpowiednich skórnych testów prowokacyjnych [45].

Kontrolę choroby u pacjentów z CIndU ocenia się za pomocą określenia progów prowokacji oraz stosowania

UCT i AECT. Miary oceny aktywności i wpływu choroby zgłaszanych przez pacjentów są dostępne lub opracowywane w przypadku niektórych CIndU [50, 51].

4.4. DIAGNOSTYKA U DZIECI

Pokrzywka może wystąpić we wszystkich grupach wiekowych, w tym u niemowląt i małych dzieci. Ostatnie doniesienia wskazują, że u dzieci częstość występowania CIndU i CSU, charakterystyka choroby, przyczyny CSU i odpowiedź na leczenie są bardzo podobne do tych u dorosłych [52–59].

Badania diagnostyczne w przypadku CSU u dzieci mają takie same cele jak u dorosłych. Rozpoznanie różnicowe należy wykluczyć ze szczególnym uwzględnieniem okresowego zespołu związanego z kriopiryną (CAPS). CAPS to rzadka choroba z wysypką przypominającą pokrzywkę, która objawia się w dzieciństwie [60]. Jeśli jest to możliwe, tzn. w zależności od wieku dziecka, aktywność choroby, jej wpływ i kontrolę należy oceniać za pomocą narzędzi oceny podobnych do tych stosowanych u dorosłych, chociaż należy pamiętać, że jak na razie nie są dostępne żadne zwalidowane, specyficzne dla choroby narzędzia przeznaczone dla dzieci. Powinno się zidentyfikować czynniki wyzwalające zaostrzenie, a tam, gdzie to jest wskazane, należy poszukać zasadniczych przyczyn, które wydają się podobne do występujących u dorosłych. U dzieci z CIndU należy przeprowadzić podobne testy prowokacyjne oraz określić progi czynników wyzwalających (jeżeli jest to możliwe w zakresie współpracy właściwej dla wieku).

5. LECZENIE POKRZYWKI

5.1. KWESTIE PODSTAWOWE

1. Celem terapii jest leczenie choroby aż do jej ustąpienia oraz możliwie najskuteczniejsze i najbezpieczniejsze dążenie do utrzymania wyniku w skali UAS7 = 0, pełnej kontroli i normalizacji jakości życia.
2. Podejście terapeutyczne do leczenia CU powinno obejmować:
 - a) poszukiwanie i, jeśli jest to możliwe, wyeliminowanie przyczyn zasadniczych, co oznacza wyleczenie choroby,
 - b) unikanie czynników wywołujących, co zmniejszy aktywność choroby,
 - c) wywołanie tolerancji, co zmniejszy aktywność choroby,
 - d) stosowanie leczenia farmakologicznego w celu zapobieżenia uwalnianiu mediatorów komórek tucznych i/lub skutkom działania mediatorów komórek tucznych, co zmniejszy aktywność choroby.

3. Leczenie powinno być w jak największym stopniu zgodne z podstawowymi zasadami terapii, uwzględniając fakt, że aktywność choroby może być różna. Oznacza to przejście na wyższy lub niższy poziom w algorytmie leczenia w zależności od przebiegu choroby zgodnie z zasadą oceny, dostosowania, działania i ponownej oceny (ryc. 3). Należy podkreślić, że pacjenci potrzebują dobrych porad w zakresie ciągłego leczenia i stosowania narzędzi do oceny wyników leczenia dokonywanej przez pacjenta (PROM), zwłaszcza UAS.

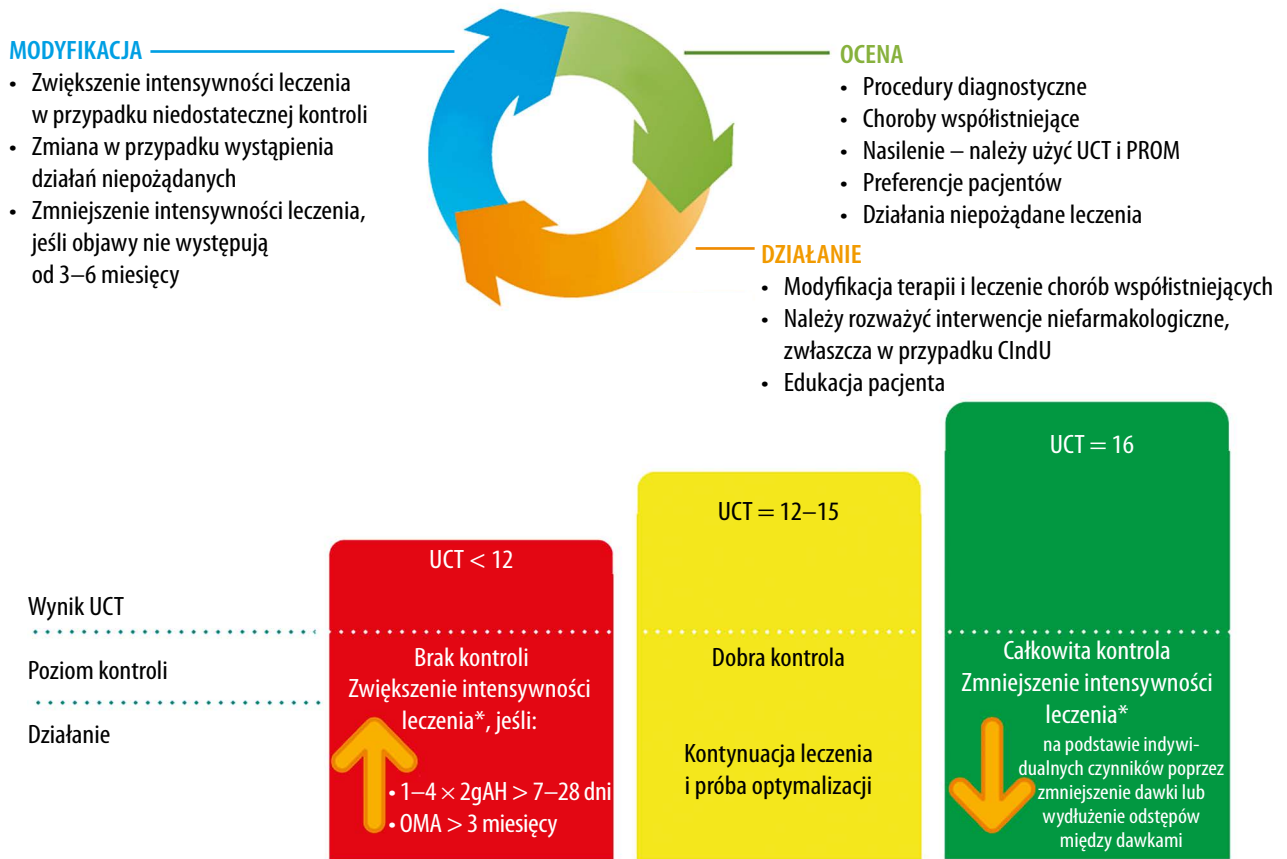
Czy leczenie powinno mieć na celu całkowitą kontrolę objawów pokrzywki?		
Zalecamy dążenie do pełnej kontroli objawów pokrzywki, biorąc pod uwagę w jak największym stopniu bezpieczeństwo i jakość życia każdego pacjenta.	↑↑	Silny konsensus ¹ Konsensus ekspertów
¹ ≥ 90% zgodności		

5.2. IDENTYFIKACJA I ELIMINACJA ZASADNICZYCH PRZYCZYŃ ORAZ UNIKANIE CZYNNIKÓW WYWOŁUJĄCYCH

Chociaż jest to pożądanym, u większości pacjentów z pokrzywką eliminacja przyczyn zasadniczych nie jest możliwa. Przyczyny CIndU są nieznanymi, przyczyny ostrej pokrzywki spontanicznej pozostają niewyjaśnione u większości pacjentów, a najczęstszych przyczyn CSU, autoimmunizacji typu I i IIb, nie można wyeliminować. Wykazano, że zmniejszenie liczby autoprzeciwciał za pomocą plazmaferezy przynosi tymczasowe korzyści u niektórych ciężko chorych pacjentów z CSU [61], ale doświadczenie i dowody są ograniczone, a koszty wysokie.

Unikanie natomiast, jeśli jest to możliwe, czynników wyzwalających może być korzystne dla pacjentów z pokrzywką [62]. W przypadku CIndU unikanie specyficznych i określonych czynników wyzwalających pojawienie się objawów przedmiotowych i podmiotowych, np. niskiej temperatury w pokrzywce z zimna, może zmniejszyć aktywność choroby. W przypadku CSU uniknięcie indywidualnych istotnych i niespecyficznych czynników wyzwalających, np. stresu lub przyjmowania NLPZ, może pomóc w ograniczeniu zaostrzeń choroby. Co ważne, unikanie czynników wyzwalających u pacjentów z CIndU i z CSU może skutkować znacznym pogorszeniem jakości życia, np. u pacjentów z pokrzywką cholinergiczną, którzy powstrzymują się od wysiłku fizycznego, lub u tych z pokrzywką słoneczną, którzy unikają przebywania na zewnątrz.

Pokrzywka przewlekła: decyzje dotyczące postępowania i modyfikacji leczenia*



*W przypadku CIndU indywidualne decyzje oparte są na szacunkowej ekspozycji na czynniki wyzwalające (np. pokrzywka z zimna zimą)

RYCINA 3. Pokrzywka przewlekła: decyzje dotyczące postępowania i modyfikacji leczenia. CIndU – przewlekła pokrzywka indukowalna, PROM – pomiary wyników leczenia dokonane przez pacjenta, OMA – omalizumab, 2gAH – lek przeciwhistaminowy II generacji, UCT – test kontroli pokrzywki

5.2.1. Leki

Jeśli w trakcie badań diagnostycznych wysuwamy podejrzenie roli leków, należy je całkowicie pominąć lub – jeżeli jest to konieczne – zastąpić inną grupą leków. Leki powodujące niealergiczne reakcje nadwrażliwości (prototypami są NLPZ) mogą nie tylko wywoływać, lecz także nasilać wcześniej istniejącą CSU, tak więc eliminacja w tym drugim przypadku poprawi objawy tylko u niektórych pacjentów.

Czy pacjentom z przewlekłą pokrzywką spontaniczną należy zalecić odstawienie leków, które mogą nasilać chorobę?		
Zalecamy doradzenie pacjentom z przewlekłą pokrzywką spontaniczną odstawienie leków, w przypadku których podejrzewa się wywołanie pogorszenia przebiegu choroby, np. NLPZ.	↑↑	Silny konsensus ¹ Konsensus ekspertów
¹ ≥ 90% zgodności		

5.2.2. Określone i swoiste czynniki wyzwalające CIndU

Unikanie specyficznych i określonych czynników wywołujących CIndU może pomóc w ograniczeniu występowania bąbli i obrzęku naczyńioruchowego, ale zwykle nie wystarcza do kontrolowania choroby i może się wiązać ze znacznym obciążeniem. Pacjenci powinni otrzymać informacje ułatwiające im rozpoznawanie i minimalizację istotnej ekspozycji na czynnik wyzwalający. Na przykład: pacjentów z opóźnioną pokrzywką z ucisku należy poinformować, że ucisk definiuje się jako siłę oddziałującą na powierzchnię i że proste środki, takie jak poszerzenie uchwytu ciężkich toreb, mogą być pomocne w zapobieganiu objawom. Podobne kwestie dotyczą pokrzywki z zimna, w przypadku której należy pamiętać o wpływie czynnika chłodu w postaci zimnego wiatru. W przypadku pokrzywki słonecznej dokładna identyfikacja zakresu wywołujących długości fali może być istotna w doborze odpowiednich filtrów przeciwsłonecznych lub żarówek

z filtrem UV-A. U wielu pacjentów jednak wartość progowa odpowiedniego czynnika wyzwalającego jest niska, a całkowite uniknięcie objawów jest praktycznie niemożliwe. Na przykład: ciężki objawowy dermatografizm jest czasami mylony z CSU, ponieważ pozornie spontanicznie pojawiające się bąble są obserwowane, gdy nawet luźna odzież ociera się o skórę pacjenta bądź niezamierzone drapanie się pacjentów łatwo powoduje pojawienie się bąbli w tym obszarze.

5.2.3. Zakażenia i procesy zapalne

W przeciwieństwie do ClndU, CSU jest związana z różnymi chorobami zapalnymi lub zakaźnymi. W niektórych przypadkach uważa się to za istotne, ale badania wykazują sprzeczne wyniki i charakteryzują się niedociągnięciami metodologicznymi. Do zakażeń, które mogą przyczynić się do aktywności CSU, należą: zakażenia przewodu pokarmowego, takie jak zakażenie *Helicobacter pylori* i zakażenia bakteryjne nosogardzieli [63] (nawet jeśli związek z pokrzywką u danego pacjenta nie jest znany, a metaanaliza wykazuje ogólnie niskie dowody na terapię eradykacyjną [63], *H. pylori* należy wyeliminować, ponieważ sugeruje się związek z rakiem żołądka [64]). Pasożyty jelitowe, rzadka możliwa przyczyna CSU w rozwiniętych krajach uprzemysłowionych, powinny zostać wyeliminowane, jeśli jest to wskazane [63, 65]. W przeszłości kandydozę jelit uważano za bardzo ważną przyczynę CSU [63], ale nowsze wyniki nie potwierdzają istotnej roli przyczynowej [66]. Oprócz chorób zakaźnych jako potencjalnie wyzwalające CSU zidentyfikowano przewlekłe procesy zapalne wywołane różnymi innymi chorobami. Mogą one być wtórne do zakażeń. Dotyczy to zwłaszcza zapalenia żołądka, refluksowego zapalenia przełyku lub zapalenia dróg żółciowych bądź pęcherzyka żółciowego [67, 68]. W związku z tym można stwierdzić, że skuteczna eradykacja *Helicobacter* ma wpływ na CSU, wyłącznie jeśli następczy stan zapalny, tj. zapalenie żołądka i zapalenie przełyku, jest leczony [69]. Podobnie jak w przypadku zakażeń nie można łatwo stwierdzić, czy którakolwiek z tych przyczyn jest istotna dla CSU, ale należy je leczyć, gdyż wiele z nich może również się wiązać z rozwojem nowotworów złośliwych.

5.2.4. Stres

Chociaż mechanizmy zaostżenia indukowanego stresem nie są dobrze zbadane, niektóre dowody wskazują, że aktywność choroby u pacjentów z CSU może być związana ze stresem [70]. Konieczne są dalsze badania w celu scharakteryzowania częstości występowania oraz istotności zaostżenia CSU przez stres, a także mechanizmów leżących u jego podłoża.

5.2.5. Zmniejszenie liczby czynnościowych autoopraciwiać

Stwierdzono, że bezpośrednie zmniejszenie liczby czynnościowych autoopraciwiać za pomocą plazmaferezy przynosi tymczasowe korzyści u niektórych pacjentów poważnie dotkniętych chorobą [61]. Ze względu na ograniczone doświadczenie i wysokie koszty terapia ta jest sugerowana u pacjentów z CSU z autoopraciwiaćmi, którzy nie reagują na żadne inne formy leczenia. Liczba autoopraciwiać i potencjalnie aktywowanych limfocytów T może także zostać zmniejszona przez leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna [71].

5.2.6. Żywność

Alergia pokarmowa mediowana przez IgE jest niezwykle rzadko przyczyną CSU [72, 73]. Jeśli została zidentyfikowana, należy w miarę możliwości wyeliminować specyficzne alergeny pokarmowe, co prowadzi do remisji w czasie krótszym niż 24 godz. U części pacjentów z CSU zaobserwowano reakcje pseudoalergiczne (reakcje nadwrażliwości niezależne od IgE) na naturalnie występujące składniki żywności, a w niektórych przypadkach – na dodatki do żywności [72–77]. Dieta bez pseudoalergenów zawierająca tylko niewielką liczbę naturalnych i sztucznych pseudoalergenów spożywczych była testowana w różnych krajach [78], ponadto dieta uboga w histaminę może łagodzić objawy u niektórych pacjentów [79]. Diety te są kontrowersyjne i dotąd ich skuteczność nie została potwierdzona dobrze zaprojektowanymi, podwójnie zaślepionymi badaniami kontrolowanymi placebo. W przypadku stosowania takiej diety należy ją zazwyczaj utrzymywać przez co najmniej 2–3 tygodnie, zanim pojawią się korzystne efekty. Tego rodzaju leczenie wymaga pacjentów współpracujących, a wskaźniki powodzenia mogą się znacznie różnić ze względu na regionalne różnice w żywności i nawykach żywieniowych. Konieczne są dalsze badania dotyczące wpływu naturalnych i sztucznych składników żywności na pokrzywkę.

5.3. INDUKOWANIE TOLERANCJI

Indukowanie tolerancji może być przydatne w niektórych podtypach ClndU. Przykładami są pokrzywka z zimna, pokrzywka cholinergiczna i pokrzywka słoneczna, w przypadku której intensywna terapia UV-A okazała się skuteczna w ciągu 3 dni [80]. Indukcja tolerancji jednak trwa tylko kilka dni; w związku z tym wymagana jest stała, codzienna ekspozycja na bodziec na poziomie progowym. Indukowanie i podtrzymywanie tolerancji często nie są akceptowane przez pacjentów, np. w przypadku pokrzywki z zimna, ponieważ do osiągnięcia tego celu potrzebne są codzienne zimne kąpiele w wannie lub pod prysznicem.

5.4. OBJAWOWE LECZENIE FARMAKOLOGICZNE

5.4.1. Cele terapii farmakologicznej i konieczność kontynuacji leczenia

Obecnie zalecane opcje terapeutyczne w przypadku pokrzywki mają na celu ukierunkowanie na mediatory komórek tucznych, takie jak histamina, lub aktywatory, np. autoprzeciwciała. Nowatorskie metody leczenia, które są aktualnie opracowywane, mają na celu wyciszenie komórek tucznych za pomocą receptorów hamujących lub zmniejszenie liczby tych komórek. Ogólnym celem wszystkich tych metod leczenia objawowego jest pomoc pacjentom w ustąpieniu objawów przedmiotowych i podmiotowych do czasu, gdy nie dojdzie u nich do spontanicznej remisji. Aby to osiągnąć, leczenie farmakologiczne powinno być ciągle, aż nie będzie już konieczne. Na przykład: niesedatywne leki przeciwhistaminowe H₁ II generacji powinny być stosowane codziennie, aby zapobiec występowaniu bąbli i obrzęku naczynioruchowego, a nie doraźnie. Potwierdzają to ich profil bezpieczeństwa (dane o bezpieczeństwie są dostępne dla kilku lat ciągłego stosowania), wyniki randomizowanych badań kontrolowanych i badań prowadzonych w praktyce klinicznej [81, 82] oraz ich mechanizm działania, to znaczy ich odwrotny efekt agonistyczny na receptor H₁, stabilizujący jego stan nieaktywny. Niektórzy pacjenci z CIndU mogą odnieść korzyści z krótkotrwałego profilaktycznego leczenia przeciwhistaminowego przed istotną ekspozycją na czynnik wyzwalający.

5.4.2. Leczenie przeciwhistaminowe H₁

Od lat 50. XX wieku dostępne są leki przeciwhistaminowe stosowane w leczeniu pokrzywki. Starsze leki przeciwhistaminowe H₁ I generacji mają wyraźne działanie przeciwoholinergiczne i uspokajające. Opisywano wiele interakcji z alkoholem i innymi lekami, takimi jak leki przeciwbólowe, nasenne, uspokajające i poprawiające nastrój. Mogą również zakłócać fazę snu szybkich ruchów gałek ocznych (REM) oraz wpływać na uczenie się i aktywność. Nieprawność jest szczególnie widoczna podczas wykonywania wielu zadań jednocześnie i wykonywania złożonych zadań czuciowo-ruchowych, takich jak prowadzenie pojazdów. W stanowisku GA²LEN [83] zdecydowanie zalecono, aby nie stosować już leków przeciwhistaminowych H₁ I generacji w przypadku alergii, zarówno u dorosłych, jak i zwłaszcza u dzieci. Pogląd ten został powielony w wytycznych WHO ARIA [84]. Opierając się na mocnych dowodach dotyczących potencjalnie poważnych działań niepożądanych leków przeciwhistaminowych H₁ I generacji (zgłoszono przypadki śmiertelnego przedawkowania), nie zalecamy ich stosowania w rutynowym leczeniu CU jako leków pierwszego rzutu.

Nowoczesne leki przeciwhistaminowe H₁ II generacji działają minimalnie uspokajająco lub nie mają takiego działania w ogóle oraz nie mają działania przeciwoholinergicznego [85]. Stwierdzono jednak, że dwa leki przeciwhistaminowe II generacji – astemizol i terfenadyna, mają działanie kardiotoksyczne u pacjentów leczonych inhibitorami izoenzymu cytochromu P450 (CYP) 3A4, takimi jak ketokonazol lub erytromycyna. Astemizol i terfenadyna nie są już dostępne w większości krajów i nie zalecamy ich stosowania.

Większość, choć nie wszystkie, leków przeciwhistaminowych H₁ II generacji została przebadana specjalnie w zakresie pokrzywki, a dowody przemawiają za stosowaniem bilastyny, cetyryzyny, desloratadyny, ebastyny, feksofenadyny, lewocetyryzyny, loratadyny i rupatadyny. Jako objawowe leczenie pierwszego rzutu w przypadku pokrzywki zalecamy stosowanie nowoczesnych leków przeciwhistaminowych H₁ II generacji w standardowych dawkach. Nie można jednak sformułować żadnych zaleceń co do wyboru konkretnego leku, ponieważ do tej pory brakuje dobrze zaprojektowanych badań klinicznych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo wszystkich nowoczesnych leków przeciwhistaminowych H₁ II generacji w leczeniu pokrzywki.

Czy nowoczesne leki przeciwhistaminowe H₁ II generacji powinny być stosowane jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku pokrzywki?

Zalecamy stosowanie leku przeciwhistaminowego H₁ II generacji jako leczenia pierwszego rzutu we wszystkich typach pokrzywki.

↑↑

Silny konsensus¹
Oparte na dowodach i konsensusie (patrz raporty dotyczące dowodów)

¹100% zgodności

Czy zwiększenie do czterokrotnej dawki nowoczesnych leków przeciwhistaminowych H₁ II generacji jest przydatne i preferowane w porównaniu z innymi metodami leczenia pokrzywki?

Zalecamy czterokrotne zwiększenie dawki leków przeciwhistaminowych H₁ II generacji u pacjentów z przewlekłą pokrzywką niereagujących na standardowe dawkowanie leków przeciwhistaminowych H₁ II generacji jako leczenie drugiego rzutu przed rozważeniem innych metod leczenia.

↑↑

Silny konsensus¹
Oparte na dowodach i konsensusie (patrz raporty dotyczące dowodów)

¹≥ 90% zgodności

Czy nowoczesne leki przeciwhistaminowe H ₁ II generacji należy przyjmować regularnie czy doraźnie?		
Sugerujemy regularne stosowanie leków przeciwhistaminowych H ₁ II generacji w leczeniu pacjentów z przewlekłą pokrzywką.	↑	Silny konsensus ¹ Oparte na dowodach i konsensusie (patrz raporty dotyczące dowodów)
¹ ≥ 90% zgodności		

Czy należy jednocześnie stosować różne leki przeciwhistaminowe H ₁ II generacji?		
Nie sugerujemy stosowania różnych leków przeciwhistaminowych H ₁ w tym samym czasie.	↓	Konsensus ¹ Oparte na dowodach i konsensusie (patrz raporty dotyczące dowodów)
¹ ≥ 70% zgodności		

W kilku badaniach stwierdzono korzyści płynące ze stosowania większych dawek niż standardowe dawki leków przeciwhistaminowych H₁ II generacji u pacjentów z pokrzywką [86–88], które stanowiły potwierdzenie wcześniejszych badań dotyczących leków przeciwhistaminowych H₁ I generacji, w których wysnuto te same wnioski [89, 90]. Badania potwierdzają stosowanie nawet czterokrotnie wyższej od standardowej dawki bilastyny, cetyryzyny, desloratadyny, ebastyny, feksofenadyny, lewocetyryzyny i rupatadyny [86, 87, 91–94].

Jeśli nie ma poprawy, czy należy stosować większe niż czterokrotne dawki leków przeciwhistaminowych H ₁ II generacji?		
Odradzamy stosowanie większych niż czterokrotność standardowych dawek leków przeciwhistaminowych H ₁ w przewlekłej pokrzywce.	↓↓	Silny konsensus ¹ Oparte na dowodach i konsensusie (patrz raporty dotyczące dowodów)
¹ ≥ 90% zgodności		

Podsumowując, badania te sugerują, że niektórzy pacjenci z pokrzywką, u których stwierdza się niewystarczającą odpowiedź na standardowe dawki leków przeciwhistaminowych H₁ II generacji, odnoszą korzyści ze zwiększenia dawki. Jest to postępowanie preferowane względem łączenia różnych leków przeciwhistaminowych H₁ II generacji, ponieważ ich właściwości farmakologicz-

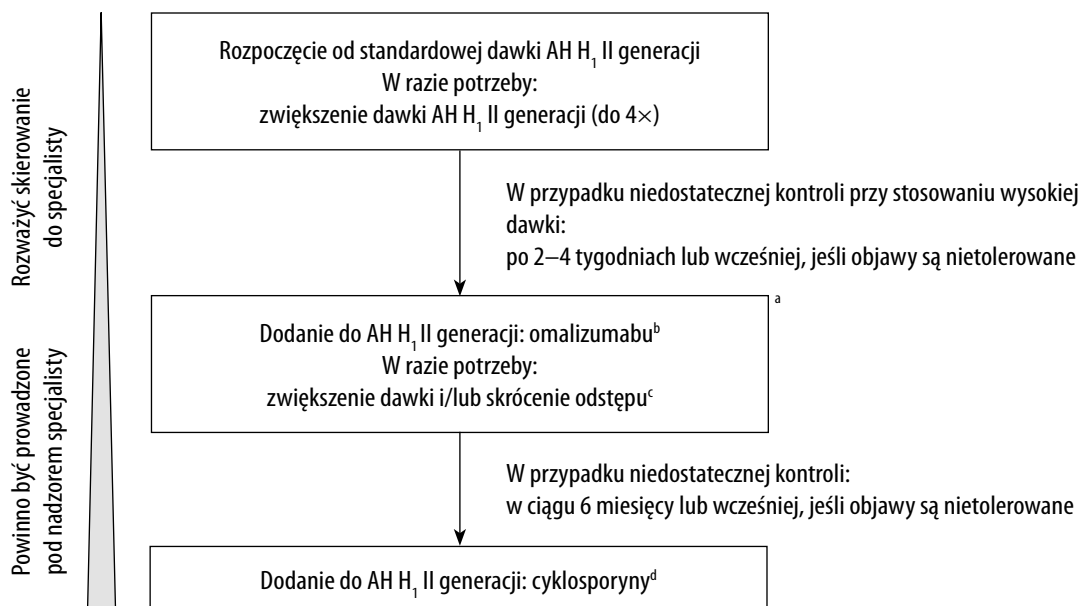
ne są różne. Dlatego też zalecamy u takich pacjentów zwiększenie dawki nawet czterokrotnie (ryc. 4). Należy poinformować pacjentów, że zwiększanie dawek leków przeciwhistaminowych H₁ II generacji ma charakter pozarejestrowany, a przekraczanie czterokrotności dawki nie jest zalecane, ponieważ nie przeprowadzono odpowiednich badań. Jednak od 2000 r. w wytycznych dotyczących pokrzywki sugerowano zwiększenie dawki i dotąd nie zgłoszono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych ani w piśmiennictwie nie opisano żadnego działania niepożądanego związanego z długotrwałym przyjmowaniem i potencjalnym gromadzeniem się tych leków.

5.4.3. Leczenie omalizumabem

Omalizumab jest jedynym innym zarejestrowanym lekiem do stosowania w leczeniu pokrzywki dla pacjentów, u których nie stwierdzono wystarczających korzyści z leczenia lekami przeciwhistaminowymi H₁ II generacji, i dlatego stanowi on kolejny etap w algorytmie. Wykazano, że omalizumab (anty-IgE) jest bardzo skuteczny i bezpieczny w leczeniu CSU [95–100]. Opisywano również skuteczność omalizumabu w leczeniu CIndU [101–103], w tym pokrzywki cholinergicznej [104], pokrzywki z zimna [105, 106], pokrzywki słonecznej [107], pokrzywki ciepłej [108], objawowego dermatografizmu [109, 110] i pokrzywki opóźnionej z ucisku [111]. W przypadku CSU omalizumab zapobiega rozwojowi bąbla i obrzęku naczynioruchowego [112], znacznie poprawia jakość życia [113, 114], nadaje się do długotrwałego leczenia [115] i skutecznie leczy nawroty po odstawieniu [115, 116]. Zalecana dawka początkowa w przypadku CSU wynosi 300 mg co 4 tygodnie. Dawkowanie jest niezależne od całkowitego stężenia IgE w surowicy [117].

Pacjenci z pokrzywką, u których nie stwierdzono wystarczających korzyści z leczenia omalizumabem w zarejestrowanej dawce 300 mg co 4 tygodnie, mogą być leczeni omalizumabem w większych dawkach, w krótszych odstępach lub w większych dawkach i w krótszych

Czy omalizumab jest przydatny jako leczenie uzupełniające u pacjentów niereagujących na wysokie dawki leku przeciwhistaminowego H ₁ ?		
Zalecamy dodanie omalizumabu* w leczeniu pacjentów z CU nieodpowiadających na wysokie dawki leków przeciwhistaminowych H ₁ II generacji. <small>*Obecnie zarejestrowany do stosowania w leczeniu przewlekłej pokrzywki spontanicznej.</small>	↑↑	Silny konsensus ¹ Oparte na dowodach i konsensusie (patrz raporty dotyczące dowodów)
¹ ≥ 90% zgodności		



^a Leczenie drugiego i trzeciego rzutu dotyczy tylko CU.

^b 300 mg co 4 tygodnie.

^c Do 600 mg co 2 tygodnie.

^d Do 5 mg/kg m.c.

Algorytm ten był głosowany po zakończeniu wszystkich osobnych pytań GRADE z uwzględnieniem istniejącego konsensusu. Zdecydowano, że omalizumab należy wypróbować przed cyklosporyną, ponieważ ta ostatnia nie jest zarejestrowana do stosowania w leczeniu pokrzywki i ma gorszy profil działań niepożądanych. **Ponadto:** w przypadku ciężkiego zaostrzenia można rozważyć krótki cykl leczenia glikokortykosteroidami. Dostępne są inne opcje terapeutyczne, patrz tab. 11.

Algorytm opiera się na konsensusie ekspertów i osiągnął $\geq 70\%$ zgodności podczas konferencji konsensusowej.

RYCINA 4. Zalecany algorytm leczenia pokrzywki. AH – lek przeciwhistaminowy, CU – przewlekła pokrzywka, GRADE – *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (grupa robocza). Pierwszy rzut = wysoka jakość danych naukowych: niski koszt i ogólnoświatowa dostępność (np. nowoczesne leki przeciwhistaminowe H₁ II generacji są dostępne również w krajach rozwijających się, przeważnie tańsze niż stare leki przeciwhistaminowe o działaniu uspokajającym), w przeliczeniu na dawkę dobową, ponieważ okres półtrwania jest znacznie dłuższy oraz istnieje bardzo dobry profil bezpieczeństwa i dobra skuteczność. Drugi rzut (omalizumab jako leczenie dodatkowe do leku przeciwhistaminowego H₁ II generacji) = wysoka jakość dowodów: wysokie koszty, bardzo dobry profil bezpieczeństwa, bardzo dobra skuteczność. Trzecia linia (cyklosporyna jako leczenie dodatkowe) = wysoka jakość dowodów: średnie do wysokich kosztów, umiarkowany profil bezpieczeństwa, dobra skuteczność. Krótki cykl leczenia glikokortykosteroidami = niska jakość dowodów: niska cena, dostępność na całym świecie, dobry profil bezpieczeństwa (tylko w przypadku krótkiego cyklu), dobra skuteczność podczas przyjmowania leku, ale nieodpowiednie do długotrwałego leczenia.

odstępach jednocześnie. Badania potwierdzają zasadność stosowania omalizumabu w dawkach do 600 mg i co 2 tygodnie u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na standardowe dawki omalizumabu [118–121]. Pacjentów należy poinformować, że zwiększenie dawki omalizumabu ma charakter pozarejestacyjny.

5.4.4. Leczenie cyklosporyną

Pacjenci z pokrzywką, którzy nie uzyskali wystarczających korzyści z leczenia omalizumabem, powinni być leczeni cyklosporyną w dawce 3,5–5 mg/kg/dobę. Cy-

klosporyna wykazuje działanie immunosupresyjne i ma umiarkowany, bezpośredni wpływ na uwalnianie mediatorów z komórek tucznych [122, 123]. Skuteczność cyklosporyny w skojarzeniu z nowoczesnym lekiem przeciwhistaminowym H₁ II generacji potwierdzono w badaniach kontrolowanych placebo [71, 124, 125], jak również w otwartych badaniach kontrolowanych [126] dotyczących CSU. Lek ten nie może jednak być zalecany jako standardowe leczenie ze względu na częstsze występowanie działań niepożądanych [124]. Cyklosporyna jest niezarejestrowana w leczeniu pokrzywki i jest zalecana tylko pacjentom z ciężką postacią choroby oporną na ja-

kąkolwiek dawkę leku przeciwhistaminowego w skojarzeniu z omalizumabem. Cyklosporyna ma jednak znacznie lepszy stosunek korzyści do ryzyka w porównaniu z długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów.

Czy cyklosporyna jest przydatna jako leczenie uzupełniające u pacjentów niereagujących na wysokie dawki leku przeciwhistaminowego H ₁ ?		
Sugerujemy stosowanie cyklosporyny w leczeniu pacjentów z CU niereagujących na wysokie dawki leku przeciwhistaminowego H ₁ II generacji i omalizumabu.	↑	Silny konsensus ¹ Oparte na dowodach i konsensusie (patrz raporty dotyczące dowodów)
¹ ≥ 90% zgodności		

5.4.5. Inne leczenie objawowe

W niektórych wcześniejszych badaniach RCT oceniano stosowanie antagonistów receptora leukotrienowego. Badania są trudne do porównania ze względu na różne badane populacje, np. włączenie tylko pacjentów z nietolerancją kwasu acetylosalicylowego i dodatków do żywności lub wykluczenie pacjentów ASST-dodatnich. Ogólnie rzecz biorąc, poziom dowodów na skuteczność antagonistów receptora leukotrienowego w przypadku pokrzywki jest niski, ale najlepszy dla montelukastu.

Obecnie glikokortykosteroidy do stosowania miejscowego są często i z powodzeniem wykorzystywane w wielu chorobach alergicznych, ale w przypadku pokrzywki glikokortykosteroidy do stosowania miejscowego nie są pomocne (z możliwym wyjątkiem w przypadku pokrzywki z ucisku na podszewkach stóp jako terapia alternatywna o niskich dowodach naukowych). W przypadku stosowania glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych potrzebne są dawki od 20 do 50 mg/dobę ekwiwalentu prednizonu (dawka jest odpowiednia dla dorosłych, a nie dla dzieci). Ponieważ tak wysokie dawki będą miały działania niepożądane w dłuższej perspektywie, zdecydowanie odradzamy stosowanie glikokortykosteroidów poza specjalistycznymi klinikami. W zależności od kraju należy zauważyć, że glikokortykosteroidy nie są również zarejestrowane do stosowania w leczeniu CU (np. prednizolon w Niemczech jest zarejestrowany wyłącznie do stosowania w leczeniu ostrej pokrzywki). W przypadku ostrej pokrzywki i ostrych zaostrzeń CSU krótki cykl doustnych glikokortykosteroidów, tj. leczenie maksymalnie do 10 dni, może być jednak pomocny w skróceniu czasu trwania choroby lub zmniejszeniu jej aktywności [127, 128]. Brakuje natomiast dobrze zaprojektowanych badań RCT.

Podczas gdy leki przeciwhistaminowe w dawkach odpowiadających nawet czterokrotności dawek zalecanych przez producentów kontrolują objawy u dużej części pa-

Czy doustne glikokortykosteroidy powinny być stosowane jako uzupełnienie leczenia pokrzywki?		
Odradzamy długotrwałe stosowanie glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych w leczeniu CU. Sugerujemy rozważenie krótkiego cyklu doraźnego zastosowania glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych u pacjentów z ostrym zaostrzeniem CU.	↓↓ ↑	Silny konsensus ¹ Oparte na dowodach i konsensusie (patrz raporty dotyczące dowodów)
¹ ≥ 90% zgodności		

cientów z pokrzywką w praktyce ogólnej, dla pozostałych pacjentów niereagujących potrzebne są alternatywne metody leczenia. Zdecydowanie zaleca się przestrzeganie tego algorytmu, ale uznaje się, że omalizumab ma ograniczenia ze względu na wysoki koszt, a cyklosporyna – ze względu na profil bezpieczeństwa.

Ponieważ nasilenie pokrzywki może być zmienne, a spontaniczna remisja może wystąpić w dowolnym momencie, zaleca się także ponowną ocenę konieczności dalszego lub alternatywnego leczenia farmakologicznego co 3–6 miesięcy. Znajduje to również odzwierciedlenie na rycinie 3.

Wszystkie terapie niewymienione w algorytmie leczenia (ryc. 4) są oparte na badaniach klinicznych o niskim poziomie dowodów (tab. 11).

Obecnie uważa się, że leki z grupy antagonistów H₂ i dapson, zalecane w poprzednich wersjach wytycznych, są związane z liczbą dowodów niewystarczającą do tego, aby zachować je jako zalecane w algorytmie. Nadal jednak mogą mieć znaczenie, ponieważ są bardzo przystępne cenowo w niektórych systemach ochrony zdrowia, w których istnieją większe ograniczenia. Sulfasalazyna, metotreksat, interferon, plazmafereza, fototerapia, dożylny immunoglobuliny (IVIg lub IGIV) i inne opcje leczenia mają niską jakość dowodów lub opublikowano tylko serie przypadków [2] (tab. 11). Pomimo braku opublikowanych danych wszystkie te leki mogą być wartościowe dla poszczególnych pacjentów w odpowiednim kontekście klinicznym [129].

Czy leki przeciwhistaminowe H ₂ są przydatne jako leczenie dodatkowe u pacjentów niereagujących na niskie lub wysokie dawki leków przeciwhistaminowych H ₁ ?		
Nie możemy wydać zalecenia za skojarzonym stosowaniem lub przeciwko skojarzonemu stosowaniu leków przeciwhistaminowych H ₁ i H ₂ u pacjentów z przewlekłą pokrzywką.	0	Silny konsensus ¹ Konsensus ekspertów
¹ ≥ 90% zgodności		

TABELA 11. Alternatywne opcje terapeutyczne

Chociaż dowody z publikacji są nieliczne, doświadczenie kliniczne wskazuje, że mogą one być przydatne w pewnych kontekstach. Interwencje zostały wymienione w kolejności alfabetycznej według częstości stosowania, a nie skuteczności		
Interwencja	Substancja (klasa)	Wskazanie do stosowania
Powszechnie stosowane		
Leki przeciwdepresyjne	Doksepina ^a	CSU
Dieta	Dieta pozbawiona pseudoalergenów ^b	CSU
Leki przeciwhistaminowe H ₂	Ranitydyna ^c	CSU
Leki immunosupresyjne	Metotreksat [^] mykofenolan mofetylu	CSU +/- DPU ^d Autoimmunologiczna CSU
Antagoniści receptora leukotrienowego	Montelukast	CSU, DPU
Sulfony	Dapson, sulfasalazyna	CSU +/- DPU, CSU +/- DPU
Niezbyt często stosowane		
Steroidy anaboliczne	Danazol	Pokrzywka cholinergiczna
Leki przeciwzakrzepowe	Warfaryna	CSU
Leki przeciwfibrinolityczne	Kwas traneksamowy	CSU z obrzękiem naczynioruchowym
Immunomodulatory	IVIG [^] plazmafereza	Autoimmunologiczna CSU
Różne	Krew lub surowica autologiczna	CSU
	Hydroksychlorochina	CSU
Fototerapia	Wąskie pasmo UV-B	Dermografizm objawowy
Psychoterapia	Medycyna holistyczna	CSU
Rzadko stosowane		
Leki przeciwzakrzepowe	Heparyna	CSU
Leki immunosupresyjne	Cyklofosfamid	Autoimmunologiczna CSU
	Rytuksymab	Autoimmunologiczna CSU
Różne	Anakinra	DPU
	Inhibitory TNF- α	CSU +/- DPU
	Mesyłan kamostatu	CSU
	Kolchicina	CSU
	Miltefozyna	CSU
	Mirtazepina	CSU
	PUVA	CSU
Bardzo rzadko stosowane		
Leki immunosupresyjne	Takrolimus	CSU
Różne	Witamina D	CSU
	Interferon α	CSU

^aMa również właściwości antyhistaminergiczne H₁ i H₂.^bObejmuje również dietę ubogohistaminową, ponieważ dieta bez pseudoalergenów jest też dietą ubogohistaminową.^cNie są już dostępne w większości krajów; dostępne są alternatywne leki przeciwhistaminowe H₂, w tym famotydyna i nizatydyna, ale dowody na ich użyteczność w przewlekłej pokrzywce się różnią.^dLeczenie można rozważyć, jeśli u pacjenta występują jednocześnie CSU i DPU.

Zastosowanie antagonistów czynnika martwicy nowotworu α (TNF- α) [130] i IVIG [131–134], wykorzystywanych z powodzeniem w opisach przypadków, zaleca się obecnie jedynie w wyspecjalizowanych ośrodkach jako ostatnią opcję (tj. anty-TNF- α w przypadku pokrzywki opóźnionej z ucisku i IVIG/IGIV w CSU) [135, 136].

W terapii CSU i objawowego dermatografizmu do leczenia przeciwhistaminowego można dodać UV-B (wąskie pasmo UV-B, TL01), UV-A i PUVA przez 1–3 miesiące [137–139], ale należy zachować ostrożność w związku z rakotwórczym efektem leczenia światłem UV.

Niektóre wcześniej proponowane alternatywne metody leczenia okazały się nieskuteczne w badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo i nie powinny być dłużej stosowane, ponieważ poziom zalecenia jest niski. Należą do nich kwas traneksamowy i kromoglikan sodu w przypadku CSU [140, 141], nifedypina w objawowym dermatografizmie lub pokrzywce wywołanej [142] oraz kolchicina i indometacyna w pokrzywce opóźnionej z ucisku [143, 144]. Mogą być jednak potrzebne dalsze badania w podgrupach pacjentów. Na przykład: badanie pilotażowe [145] z udziałem pacjentów z podwyższonym poziomem D-dimerów wykazało, że terapia heparyną i kwasem traneksamowym może być skuteczna.

Czy można zalecić inne opcje terapeutyczne w leczeniu pokrzywki?		
Nie możemy wydać zaleceń w odniesieniu do dalszych opcji terapeutycznych jako terapii standardowych, ale można je rozważyć w szczególnych przypadkach, do których należą również te, w których istnieją ograniczenia finansowe lub prawne względem leczenia zalecanego w algorytmie.	0	Silny konsensus ¹ Konsensus ekspertów
¹ ≥ 90% zgodności		

5.5. LECZENIE SZCZEGÓLNYCH GRUP PACJENTÓW

5.5.1. Dzieci

Wielu klinicystów stosuje leki przeciwhistaminowe H₁ I generacji jako leczenie pierwszego wyboru u dzieci z pokrzywką, zakładając, że ich profil bezpieczeństwa jest lepiej znany niż nowoczesnych leków przeciwhistaminowych H₁ II generacji ze względu na dłuższe doświadczenie. Ponadto w wielu krajach nowoczesne leki przeciwhistaminowe H₁ II generacji nie są zarejestrowane do stosowania

u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy. Leki przeciwhistaminowe H₁ I generacji mają jednak gorszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z lekami przeciwhistaminowymi II generacji i dlatego nie są zalecane jako leczenie pierwszego rzutu u dzieci z pokrzywką. Leki przeciwhistaminowe H₁ II generacji o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie w populacji pediatrycznej to bilastyna [146], cetyryzyna [147], desloratadyna [148, 149], feksofenadyna [150], lewocetyryzyna [151], loratadyna [147] i rupatadyna [152]. U dzieci z pokrzywką należy wziąć pod uwagę wiek i dostępność, ponieważ nie wszystkie leki są dostępne w postaci syropu lub szybko rozpuszczających się tabletek odpowiednich dla dzieci. Najniższy wiek określony w rejestracji różni się również w zależności od kraju. Wszystkie dalsze kroki powinny opierać się na indywidualnych rozważaniach i być podejmowane ostrożnie, ponieważ zwiększenie dawki leków przeciwhistaminowych i dalsze opcje terapeutyczne nie zostały dobrze zbadane u dzieci. Ponadto krótki cykl leczenia glikokortykosteroidami, zgodnie z zaleceniami algorytmu, powinien być stosowany u dzieci jedynie w bardzo ograniczonym zakresie.

Czy należy stosować ten sam algorytm leczenia u dzieci?		
Sugerujemy ostrożne stosowanie tego samego algorytmu leczenia (np. dawka dostosowana do masy ciała) u dzieci z przewlekłą pokrzywką.	↑	Silny konsensus ¹ Konsensus ekspertów
¹ ≥ 90% zgodności		

5.5.2. Kobiety w ciąży i karmiące piersią

Te same kwestie zasadniczo dotyczą kobiet w ciąży i karmiących piersią. Na ogół należy unikać stosowania jakiegokolwiek leczenia ogólnoustrojowego u kobiet w ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze. Jednocześnie kobiety w ciąży mają prawo do jak najlepszej terapii. Chociaż bezpieczeństwo leczenia nie było systematycznie badane u ciężarnych kobiet z pokrzywką, należy podkreślić, że nie badano również możliwych negatywnych skutków występujących w pokrzywce zwiększonych stopni wiązania histaminy przez receptory. Dotąd nie odnotowano przypadków wad wrodzonych u dzieci kobiet, które stosowały nowoczesne leki przeciwhistaminowe H₁ II generacji w czasie ciąży. Dostępne są jednak tylko badania na małej wielkości próby w przypadku cetyryzyny [153] i jedna duża metaanaliza w przypadku loratadyny [154]. Ponadto, ponieważ kilka nowoczesnych leków przeciwhistaminowych H₁ II generacji nie jest obecnie wydawanych tylko na receptę i są one powszechnie stosowane zarówno w alergicznym nieżycie nosa, jak i pokrzywce, należy założyć, że wiele kobiet stosowało te leki, zwłaszcza na

początku ciąży, przynajmniej przed jej potwierdzeniem. Ponieważ zapewnienie najwyższego bezpieczeństwa jest priorytetowe w okresie ciąży, sugestią w zakresie stosowania nowoczesnych leków przeciwhistaminowych H₁ II generacji jest preferowanie loratadyny z możliwą ekstrapolacją na desloratadynę i cetyryzynę z możliwą ekstrapolacją na lewocetyryzynę. Wszystkie leki przeciwhistaminowe H₁ przenikają do mleka matki w małych stężeniach. Zaleca się stosowanie leków przeciwhistaminowych H₁ II generacji, gdyż u niemowląt karmionych piersią sporadycznie dochodzi do sedacji po zastosowaniu starych leków przeciwhistaminowych H₁ I generacji przenikających do mleka matki.

Zwiększenie dawki nowoczesnych leków przeciwhistaminowych H₁ II generacji można tylko ostrożnie sugerować w okresie ciąży, ponieważ nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa. W przypadku loratadyny należy pamiętać, że lek ten jest metabolizowany w wątrobie, co nie dotyczy jego metabolitu – desloratadyny. Powinno się unikać przyjmowania leków przeciwhistaminowych H₁ I generacji [83]. Stosowanie omalizumabu w ciąży jest uznawane za bezpieczne i dotąd nie ma dowodów wskazujących na jego teratogenność [155–158]. Wszystkie dalsze kroki powinny być oparte na indywidualnych rozważaniach, z preferencją dla leków o zadowalającym stosunku korzyści do ryzyka u kobiet w ciąży i noworodków pod względem teratogenności i embriotoksyczności. Na przykład: cyklosporyna, choć nie ma działania teratogennego, wykazuje działanie embriotoksyczne w modelach zwierzęcych i może powodować wcześniactwo oraz niską urodzeniową masę ciała u niemowląt. Niezależnie od tego, czy korzyści ze stosowania cyklosporyny w CU są istotne, ryzyko u kobiet w ciąży będzie musiało zostać określone indywidualnie. Wszystkie decyzje powinny jednak podlegać ponownej ocenie zgodnie z aktualnymi zaleceniami publikowanymi przez organy regulacyjne.


Czy ten sam algorytm leczenia powinien być stosowany u kobiet w ciąży i w okresie laktacji?		
Sugerujemy stosowanie tego samego algorytmu leczenia z zachowaniem ostrożności zarówno u kobiet w ciąży, jak i karmiących piersią po dokonaniu oceny stosunku korzyści do ryzyka. Nie należy stosować leków przeciwwskazanych lub nieodpowiednich do przyjmowania w okresie ciąży.		Silny konsensus ¹
		Konsensus ekspertów
¹ ≥ 90% zgodności		

TABELA 12. Obszary dalszych badań nad pokrzywką

Globalna epidemiologia u dorosłych i dzieci
Konsekwencje społeczno-ekonomiczne
Identyfikacja czynników aktywujących komórki tuczne lub bazofile
Identyfikacja nowych markerów histologicznych
Identyfikacja biomarkerów aktywności pokrzywki lub aktywacji komórek tucznych w surowicy
Wyjaśnienie roli krzepnięcia lub czynników krzepnięcia w CSU
Opracowanie dostępnych na rynku testów <i>in vitro</i> do wykrywania autoprzeciwciał anti-IgE i anti-FcεRI w surowicy
Ocena autoprzeciwciał IgE
Wyjaśnienie powiązanych chorób psychicznych lub psychosomatycznych i ich wpływu
Patomechanizmy w pokrzywce lub obrzęku naczynioruchowym opornym na leki przeciwhistaminowe
Badania kontrolowane prowadzone metodą podwójnie ślepej próby porównujące różne nowoczesne leki przeciwhistaminowe H ₁ II generacji w wyższych dawkach w CSU i różnych podtypach pokrzywki
Profil bezpieczeństwa dostępnych metod leczenia, długookresowy nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii
Badania wielośrodkowe nad możliwym wpływem leków przeciwzakrzepowych (doustnych i pochodnych heparyny) na CSU
Kontrolowane, wielośrodkowe badania dotyczące możliwego wpływu dołączenia leków przeciwhistaminowych H ₂ , montelukastu, sulfonów (dapson lub sulfasalazyna), metotreksatu, azatiopryny
Opracowanie lepszych opcji terapeutycznych
Badania i rejestracja leków przeciwhistaminowych H ₁ II generacji do stosowania w leczeniu dzieci w wieku poniżej 6. miesiąca życia

6. POTRZEBA DALSZYCH BADAŃ

Panel i uczestnicy zidentyfikowali kilka obszarów, w których potrzebne są dalsze badania. Punkty te podsumowano w tabeli 12.

PODZIĘKOWANIA

Autorzy pragną podziękować lekarzom i specjalistom, którzy przyczynili się do opracowania tej aktualizacji wytycznych poprzez aktywny udział w demokratycznym procesie i dyskusji podczas 6th *International Consensus Meeting on Urticaria 2020*. Pragną również podziękować towarzystwom krajowym za finansowanie swoich delegatów.

GA2LEN-UCARE-Network (www.ga2len-ucare.com).

Towarzystwa popierające: 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 Immunology, 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, DAAU – Deutsche Akademie für Allergologie und Umweltmedizin, 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, EEAKA – Hellenic Society of Allergology and Clinical Immunology, EMBRN – European Mast Cell and Basophil Research Network, FDS – Finnish Dermatological Society, GA²LEN – Global Allergy and Asthma European Network, IAACI – Israel Association of Allergy and Clinical Immunology, IADV – Indian Association of Dermatologists, Venereologists and Leprologists, JDA – Japanese Dermatological Association, JSA – Japanese Society of Allergology, MADV – Maltese Association of Dermatology & Venereology, MDT – Hungarian Dermatological Society, MSAI – Malaysian Society of Allergy and Immunology, NVvA – Dutch Society of Allergology, ÖGDV – Austrian Society of Dermatology and Venereology, PASAAI – Pan Arab Society of Allergy, Asthma and Immunology, PTA – Polskie Towarzystwo Alergologiczne, RAACI – Russian Association of Allergology and Clinical Immunology, RBSDV – Royal Belgian Society of Dermatology and Venereology, SBD – Brazilian Society of Dermatology, SBP – Brazilian Society of Paediatrics, SFD – French Society of Dermatology (Groupe Urticaire de la Société française de dermatologie), SGAI – Swiss Society for Allergology and Immunology, SGD – Swiss Society of Dermatology and Venereology, SIDE-MaST – Italian Society of Medical, Surgical and Aesthetic Dermatology and Sexual Transmitted Diseases, SPAAI – Paraguayan Society of Immunology, Asthma and Allergy, SPDV – Portuguese Society of Dermatology and Venereology, TDD – Turkish Society of Dermatology, TNSACI – Turkish National Society of Allergy and Clinical Immunology, UNBB – Urticaria Network Berlin-Brandenburg, UNEV – Urticaria Network, WAO – World Allergy Organization.

KONFLIKT INTERESÓW

Przegląd oświadczeń o osobistym konflikcie interesów finansowych wszystkich autorów lub członków panelu ekspertów znajduje się w raporcie dotyczącym metod, który jest dostępny na stronie internetowej EDF: <https://www.edf.one/de/home/Guidelines/EDF-EuroGuiDerm.html>

UWAGA

Ponieważ są to międzynarodowe wytyczne, nie ma uwag dotyczących rejestracji leków wymienionych w leczeniu pokrzywki. Obowiązkiem lekarza prowadzącego leczenie jest przestrzeganie odpowiednich przepisów lokalnych.

UWAGI DOTYCZĄCE STOSOWANIA/ ZASTRZEŻENIE


Jest to zaktualizowana wersja międzynarodowych wytycznych dotyczących pokrzywki. Opiera się na aktualizacji i rewizji wytycznych opublikowanych w 2018 r.: Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, Bernstein JA, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Buense Bedrikow R, Canonica GW, Church MK, Craig T, Danilycheva IV, Dressler C, Ensinina LF, Giménez-Arnau A, Godse K, Gonçalves M, Gratton C, Hebert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Katelaris CH, Kocatürk E, Kulthanan K, Larenas-Linnemann D, Leslie TA, Mager M, Mathelier-Fusade P, Meshkova RY, Metz M, Nast A, Nettis E, Oude-Elberink H, Rosumeck S, Saini SS, Sanchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Staubach P, Sussman G, Toubi E, Vena GA, Vestergaard C, Wedi B, Werner RN, Zhao Z, Maurer M; The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018;73:1393-1414.

Międzynarodowe wytyczne EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI dotyczące pokrzywki zostały opracowane zgodnie z dokumentem *EuroGuiDerm Methods Manual v1.3*, który można znaleźć na stronie internetowej Europejskiego Forum Dermatologicznego (EDF), podrozdział EuroGuiDerm/EDF Guidelines pod adresem <https://www.edf.one/de/home/Guidelines/EDF-EuroGuiDerm.html>. Niniejsza praca jest dostępna na licencji Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0. Copyright © GA²LEN.


Prosimy o zapoznanie się z raportem dotyczącym metod i oddzielnym raportem dotyczącym dowodów dla Międzynarodowych wytycznych EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI, dla definicji, klasyfikacji, diagnostyki i postępowania w pokrzywce, które są dostępne wraz z dokumentem wytycznych na stronie internetowej


EDF: <https://www.edf.one/de/home/Guidelines/EDF-EuroGuiDerm.html>

ORCID

Torsten Zuberbier  <https://orcid.org/0000-0002-1466-8875>


Amir Hamzah Abdul Latiff  <https://orcid.org/0000-0002-6304-0494>


Riccardo Asero  <https://orcid.org/0000-0002-8277-1700>


Christine Bangert  <https://orcid.org/0000-0003-3392-6590>


Jonathan A. Bernstein  <https://orcid.org/0000-0002-3476-1196>


Carsten Bindslev-Jensen  <https://orcid.org/0000-0002-8940-038X>


Knut Brockow  <https://orcid.org/0000-0002-2775-3681>


Zenon Brzoza  <https://orcid.org/0000-0002-1230-7013>

Paulo R. Criado  <https://orcid.org/0000-0001-9785-6099>

Corinna Dressler  <https://orcid.org/0000-0001-7075-2062>


Matthew Gaskins  <https://orcid.org/0000-0001-6436-2703>

Asli Gelincik  <https://orcid.org/0000-0002-3524-9952>


Margarida Gonçalves  <https://orcid.org/0000-0001-6842-1360>


Eckard Hamelmann <https://orcid.org/0000-0002-2996-8248>

Michihiro Hide  <https://orcid.org/0000-0002-1569-6034>


Allen Kaplan  <https://orcid.org/0000-0002-6566-4743>


Désirée Larenas-Linnemann  <https://orcid.org/0000-0002-5713-5331>


Martin Metz  <https://orcid.org/0000-0002-4070-9976>

Charlotte G. Mortz  <https://orcid.org/0000-0001-8710-0829>


Alexander Nast  <https://orcid.org/0000-0003-3504-2203>


Ruby Pawankar  <https://orcid.org/0000-0002-3091-7237>

Paolo D. Pigatto  <https://orcid.org/0000-0001-6599-9538>


Hector Ratti Sisa  <https://orcid.org/0000-0001-7852-3854>


Peter Schmid-Grendelmeier  <https://orcid.org/0000-0003-3215-3370>

Bulent E. Sekerel  <https://orcid.org/0000-0001-7402-6850>


Frank Siebenhaar  <https://orcid.org/0000-0003-4532-1644>


Angele Soria  <https://orcid.org/0000-0002-8726-6658>


Luca Stingeni  <https://orcid.org/0000-0001-7919-8141>

Gordon Sussman  <https://orcid.org/0000-0002-2202-2513>

Zahava Vadasz  <https://orcid.org/0000-0003-2899-5508>

Bettina Wedi  <https://orcid.org/0000-0002-9868-6308>

Zuotao Zhao  <https://orcid.org/0000-0002-9595-6050>

Marcus Maurer  <https://orcid.org/0000-0002-4121-481X>

PIŚMIENICTWO

- Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1417-26.
- Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1427-43.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014; 69: 868-87.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. Methods report on the development of the 2013 revision and update of the EAACI/GA2 LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy* 2014; 69: e1-29.
- AGREE Next Steps Consortium. The AGREE II Instrument. <http://www.agreetrust.org>. Accessed January 12, 2015.
- Higgins JPT, Green S, Cochrane C. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Cochrane Collaboration. <http://training.cochrane.org/handbook>. Accessed: 27 September 2021.
- Dressler C, Rosumeck S, Werner RN, et al. Executive summary of the methods report for 'The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update.' *Allergy* 2018; 73: 1145-6.
- Nordic Cochrane Centre. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. The Cochrane Collaboration; 2014.
- Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328: 1490.
- GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool. McMaster University (developed by Evidence Prime, Inc.); 2015.
- Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ* 1995; 311: 376-80.
- Kaplan AP, Garofalo J. Identification of a new physically induced urticaria: cold-induced cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 438-41.
- Church MK, Kolkhir P, Metz M, Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticaria. *Immunol Rev* 2018; 282: 232-47.
- Haas N, Schadendorf D, Henz BM. Differential endothelial adhesion molecule expression in early and late whealing reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 115: 210-4.
- Peteiro C, Toribio J. Incidence of leukocytoclastic vasculitis in chronic idiopathic urticaria. Study of 100 cases. *Am J Dermatopathol* 1989; 11: 528-33.
- Ito Y, Satoh T, Takayama K, et al. Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases. *Allergy* 2011; 66: 1107-13.
- Kay AB, Clark P, Maurer M, Ying S. Elevations in T-helper-2-initiating cytokines (interleukin-33, interleukin-25 and thymic stromal

- lymphopoietin) in lesional skin from chronic spontaneous ('idiopathic') urticaria. *Br J Dermatol* 2015; 172: 1294-302.
18. Kay AB, Ying S, Ardelean E, et al. Calcitonin gene-related peptide and vascular endothelial growth factor are expressed in lesional but not uninvolved skin in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy* 2014; 44: 1053-60.
 19. Kay AB, Ying S, Ardelean E, 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: 505-11.
 20. Greaves MW. Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995; 33: 1767-72.
 21. Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med* 2002; 346: 175-9.
 22. Hermes B, Prochazka AK, Haas N, et al. Upregulation of TNF-alpha and IL-3 expression in lesional and uninvolved skin in different types of urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 307-14.
 23. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. *Allergy* 2011; 66: 317-30.
 24. Gonçalo M, Giménez-Arnau A, Al-Ahmad M, et al. The global burden of chronic urticaria for the patient and society. *Br J Dermatol* 2021; 184: 226-36.
 25. Baiardini I, Braidò F, Bindslev-Jensen C, et al. Recommendations for assessing patient-reported outcomes and health-related quality of life in patients with urticaria: a GA(2)LEN taskforce position paper. *Allergy* 2011; 66: 840-4.
 26. Maurer M, Staubach P, Raap U, et al. H1-antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: it's worse than we thought - first results of the multicenter real-life AWARE study. *Clin Exp Allergy* 2017; 47: 684-92.
 27. Maurer M, Staubach P, Raap U, et al. ATTENTUS, a German online survey of patients with chronic urticaria highlighting the burden of disease, unmet needs and real-life clinical practice. *Br J Dermatol* 2016; 174: 892-4.
 28. Maurer M, Abuzakouk M, Bérard F, et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: real-world evidence from ASSURE-CSU. *Allergy* 2017; 72: 2005-16.
 29. 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: 197-201.
 30. Baiardini I, Giardini A, Pasquali M, et al. Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. *Allergy* 2003; 58: 621-3.
 31. Parisi CA, Ritchie C, Petriz N, Morelo TC. Direct medical costs of chronic urticaria in a private health organization of Buenos Aires, Argentina. *Value Health Reg Issues* 2016; 11: 57-9.
 32. Broder MS, Raimundo K, Antonova E, Chang E. Resource use and costs in an insured population of patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *Am J Clin Dermatol* 2015; 16: 313-21.
 33. Graham J, McBride D, Stull D, et al. Cost utility of omalizumab compared with standard of care for the treatment of chronic spontaneous urticaria. *Pharmacoeconomics* 2016; 34: 815-27.
 34. Metz M, Altrichter S, Buttgerit T, et al. Diagnostic workup in chronic spontaneous urticaria – what to test and why? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 2274-83.
 35. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018; 73: 1393-414.
 36. Curto-Barredo L, Archilla LR, Vives GR, et al. Clinical features of chronic spontaneous urticaria that predict disease prognosis and refractoriness to standard treatment. *Acta Derm Venereol* 2018; 98: 641-7.
 37. Fok JS, Kolkhir P, Church MK, Maurer M. Predictors of treatment response in chronic spontaneous urticaria. *Allergy* 2021; 76: 2965-81.
 38. Maurer M, Eyerich K, Eyerich S, et al. Urticaria: collegium internationale allergologicum (CIA) update 2020. *Int Arch Allergy Immunol* 2020; 181: 321-33.
 39. Weller K, Zuberbier T, Maurer M. Clinically relevant outcome measures for assessing disease activity, disease control and quality of life impairment in patients with chronic spontaneous urticaria and recurrent angioedema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015; 15: 220-6.
 40. Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, et al. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008; 63: 777-80.
 41. Hawro T, Ohanian T, Schoepke N, et al. Comparison and interpretability of the available urticaria activity scores. *Allergy* 2017; 73: 251-5.
 42. Weller KG, Magerl M, Tohme M, et al. Development, validation and initial results of the angioedema activity score. *Allergy* 2013; 68: 1185-92.
 43. Ohanian T, Schoepke N, Bolukbasi B, et al. Responsiveness and minimal important difference of the urticaria control test. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 1710-3.
 44. Weller K, Groffik A, Church MK, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1365-72.
 45. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias – The EAACI/GA(2)LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy* 2016; 71: 780-802.
 46. Magerl M, Abajian M, Krause K, et al. An improved Peltier effect-based instrument for critical temperature threshold measurement in cold- and heat-induced urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 2043-5.
 47. Schoepke N, Abajian M, Church MK, Magerl M. Validation of a simplified provocation instrument for diagnosis and threshold testing of symptomatic dermographism. *Clin Exp Dermatol* 2015; 40: 399-403.
 48. Mlynek A, Vieira dos Santos R, Ardelean E, et al. A novel, simple, validated and reproducible instrument for assessing provocation threshold levels in patients with symptomatic dermographism. *Clin Exp Dermatol* 2013; 38: 360-6.
 49. Altrichter S, Salow J, Ardelean E, et al. Development of a standardized pulse-controlled ergometry test for diagnosing and investigating cholinergic urticaria. *J Dermatol Sci* 2014; 75: 88-93.
 50. Koch K, Weller K, Werner A, et al. Antihistamine up dosing reduces disease activity in patients with difficult-to-treat cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 1483-5.

51. Ruft J, Asady A, Staubach P, et al. Development and validation of the Cholinergic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire (CholU-QoL). *Clin Exp Allergy* 2018; 48: 433-44.
52. Azkur D, Civelek E, Toyran M, et al. Clinical and etiologic evaluation of the children with chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2016; 37: 450-7.
53. Lee SJ, Ha EK, Jee HM, et al. Prevalence and risk factors of urticaria with a focus on chronic urticaria in children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017; 9: 212-9.
54. Church MK, Weller K, Stock P, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria in children: itching for insight. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 1-8.
55. Maurer M, Church MK, Weller K. Chronic urticaria in children – still itching for insight. *JAMA Dermatol* 2017; 153: 1221-2.
56. Fricke J, Avila G, Keller T, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: systematic review with meta-analysis. *Allergy* 2020; 75: 423-32.
57. Balp MM, Weller K, Carboni V, et al. Prevalence and clinical characteristics of chronic spontaneous urticaria in pediatric patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2018; 29: 630-6.
58. Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, et al. The etiology of different forms of urticaria in childhood. *Pediatr Dermatol* 2004; 21: 102-8.
59. Staubach P, Mann C, Peveling-Oberhag A, et al. Epidemiology of urticaria in German children. *J Dtsch Dermatol Ges* 2021; 19: 1013-9.
60. Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, Tyrrell PN, et al. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 942-7.
61. Grattan CE, Francis DM, Slater NG, et al. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet* 1992; 339: 1078-80.
62. Kowalski ML, Woessner K, Sanak M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 245-51.
63. Shakouri A, Compalati E, Lang DM, Khan DA. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in chronic urticaria: evidence-based analysis using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation system. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 362-9.
64. Ishaq S, Nunn L. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a state of the art review. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2015; 8 (Suppl 1): 6-14.
65. Henz BM, Zuberbier T. Causes of urticaria. In: *Urticaria*. Henz BM, Zuberbier T, Grabbe J, Monroe E, eds. Springer 1998.
66. Ergon MC, ifknur T, Yucesoy M, Ozkan S. *Candida* spp. colonization and serum anticandidal antibody levels in patients with chronic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 740-3.
67. Zuberbier T, Chantraine-Kess S, Hartmann K, Czarnetzki BM. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria – a prospective study. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 484-7.
68. Bruno G, Andreozzi PUG. Exercise-induced urticaria-angioedema syndrome: a role in gastroesophageal reflux. In: *Proceedings of the international symposium on urticaria*. Vena GAPP, ed. Editrice CSH, Milan 1998: 85-9.
69. Zhelezov S, Urzhumtseva G, Petrova N, et al. Gastritis can cause and trigger chronic spontaneous urticaria independent of the presence of *Helicobacter pylori*. *Int Arch Allergy Immunol* 2018; 175: 246-51.
70. Varghese R, Rajappa M, Chandrashekar L, et al. Association among stress, hypocortisolism, systemic inflammation, and disease severity in chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 116: 344-8.
71. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, et al. Randomized double blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* 2000; 143: 365-72.
72. Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, Czarnetzki BM. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 484-7.
73. Juhlin L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol* 1981; 104: 369-81.
74. Pfrommer CBR, Vieths S, Ehlers I, et al. Characterization of naturally occurring pseudoallergens causing chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97(367).
75. Pigatto PD, Valsecchi RH. Chronic urticaria: a mystery. *Allergy* 2000; 55: 306-8.
76. Bunselmeyer B, Laubach HJ, Schiller M, et al. Incremental build-up food challenge-a new diagnostic approach to evaluate pseudoallergic reactions in chronic urticaria: a pilot study: stepwise food challenge in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 116-26.
77. 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: 898-902.
78. Akoglu G, Atakan N, Cakir B, et al. Effects of low pseudoallergen diet on urticarial activity and leukotriene levels in chronic urticaria. *Arch Dermatol Res* 2012; 304: 257-62.
79. Wagner N, Dirk D, Peveling-Oberhag A, et al. A Popular myth – low-histamine diet improves chronic spontaneous urticaria – fact or fiction? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 31: 650-5.
80. Beissert S, Stander H, Schwarz T. UVA rush hardening for the treatment of solar urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 1030-2.
81. Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I, Ortonne JP. How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life. *Allergy* 2009; 64: 605-12.
82. Weller K, Ardelean E, Scholz E, et al. Can on-demand non-sedating antihistamines improve urticaria symptoms? A double-blind, randomized, single-dose study. *Acta Derm Venereol* 2013; 93: 168-74.
83. Church MK, Maurer M, Simons FE, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy* 2010; 65: 459-66.
84. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 (Suppl 86): 8-160.
85. Kubo N, Senda M, Ohsumi Y, et al. Brain histamine H1 receptor occupancy of loratadine measured by positron emission topography: comparison of H1 receptor occupancy and proportional impairment ratio. *Hum Psychopharmacol* 2011; 26: 133-9.
86. Kontou-Fili K, Paleologos G, Herakleous M. Suppression of histamine-induced skin reactions by loratadine and cetirizine diHCl. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36: 617-9.

87. Zuberbier T, Munzberger C, Hausteiner U, et al. Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology* 1996; 193: 324-7.
88. Kontou-Fili KM, Demaka P, Paleologos G. Therapeutic effect of cetirizine 2 HCl in delayed pressure urticaria. *Health Sci Rev* 1989; 3: 23-5.
89. Wanderer AA, Ellis EF. Treatment of cold urticaria with cyproheptadine. *J Allergy Clin Immunol* 1971; 48: 366-71.
90. Kaplan AP, Gray L, Shaff RE, et al. In vivo studies of mediator release in cold urticaria and cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 55: 394-402.
91. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 676-82.
92. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, et al. 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: 672-9.
93. Gimenez-Arnau A, Izquierdo I, Maurer M. The use of a responder analysis to identify clinically meaningful differences in chronic urticaria patients following placebo-controlled treatment with rupatadine 10 and 20 mg. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 1088-91.
94. Guillen-Aguinaga S, Jauregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, et al. Up dosing non-sedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2016; 175: 1153-65.
95. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, et al. A randomized, placebo controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H-1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 567-73.
96. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 202-9.
97. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 67-75.
98. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013; 368: 924-35.
99. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 101-9.
100. Zhao ZT, Ji CM, Yu WJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1742-50.
101. Maurer M, Metz M, Brehler R, et al. Omalizumab treatment in chronic inducible urticaria: a systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 141: 638-49.
102. Metz M, Altrichter S, Ardelean E, et al. Anti-immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 154: 177-80.
103. Exposito-Serrano V, Curto-Barredo L, Aguilera Peiro P, et al. Omalizumab for the treatment of chronic inducible urticaria in 80 patients. *Br J Dermatol* 2021; 184: 167-8.
104. Metz M, Bergmann P, Zuberbier T, Maurer M. Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008; 63: 247-9.
105. Boyce JA. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1415-8.
106. Metz M, Schutz A, Weller K, et al. Omalizumab is effective in cold urticaria—results of a randomized placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 864-7.
107. Guzelbey O, Ardelean E, Magerl M, et al. Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008; 63: 1563-5.
108. Bullerkotte U, Wiczorek D, Kapp A, Wedi B. Effective treatment of refractory severe heat urticaria with omalizumab. *Allergy* 2010; 65: 931-2.
109. Krause K, Ardelean E, Kessler B, et al. Antihistamine-resistant urticaria factitia successfully treated with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2010; 65: 1494-5.
110. Maurer M, Schütz A, Weller K, et al. Omalizumab is effective in symptomatic dermographism—results of a randomized placebo controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 870-3.
111. Bindslev-Jensen C, Skov PS. Efficacy of omalizumab in delayed pressure urticaria: a case report. *Allergy* 2010; 65: 138-9.
112. Staubach P, Metz M, Chapman-Rothe N, et al. Effect of omalizumab on angioedema in H1-antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria patients: results from X-ACT, a randomized controlled trial. *Allergy* 2016; 71: 1135-44.
113. Finlay AY, Kaplan AP, Beck LA, et al. Omalizumab substantially improves dermatology-related quality of life in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: 1715-21.
114. Maurer M, Sofen H, Ortiz B, et al. Positive impact of omalizumab on angioedema and quality of life in patients with refractory chronic idiopathic/spontaneous urticaria: analyses according to the presence or absence of angioedema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: 1056-63.
115. Maurer M, Kaplan A, Rosén K, et al. The XTEND-CIU study: long term use of omalizumab in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 141: 1138-9.
116. Metz M, Ohanian T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 288-90.
117. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, et al. A randomized, placebo controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H-1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 567.
118. Summary of Product Characteristics – Xolair (omalizumab). Novartis Europharm Limited. [Date of issue of marketing authorization 25 Oct 2005].
119. Metz M, Vadasz Z, Kocatürk E, Giménez-Arnau AM. Omalizumab up dosing in chronic spontaneous urticaria: an overview of real-world evidence. *Clin Rev Allergy Immunol* 2020; 59: 38-45.
120. Curto-Barredo L, Spertino J, Figueras-Nart I, et al. Omalizumab up dosing allows disease activity control in patients with refractory chronic spontaneous urticaria. *Br J Dermatol* 2018; 179: 210-2.

121. Kocatürk E, Deza G, Kiziltaş K, Giménez-Arnau AM. Omalizumab updosing for better disease control in chronic spontaneous urticaria patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2018; 177: 360-4.
122. Stellato C, de Paulis A, Ciccarelli A, et al. Anti-inflammatory effect of cyclosporin A on human skin mast cells. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 800-4.
123. Harrison CA, Bastan R, Peirce MJ, et al. Role of calcineurin in the regulation of human lung mast cell and basophil function by cyclosporine and FK506. *Br J Pharmacol* 2007; 150: 509-18.
124. Vena GA, Cassano N, Colombo D, et al. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 705-9.
125. Kulthanan K, Chaweekulrat P, Komoltri C, et al. Cyclosporine for chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis and systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 586-99.
126. Doshi DR, Weinberger MM. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Dermatol* 2009; 26: 409-13.
127. Zuberbier T, Ifflander J, Semmler C, Henz BM. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol* 1996; 76: 295-7.
128. Asero R, Tedeschi A. Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistant chronic urticaria: a retrospective analysis. *J Invest Allerg Clin* 2010; 20: 386-90.
129. Rutkowski K, Grattan CEH. How to manage chronic urticaria 'beyond' guidelines: a practical algorithm. *Clin Exp Allergy* 2017; 47: 710-8.
130. Magerl M, Philipp S, Manasterski M, et al. Successful treatment of delayed pressure urticaria with anti-TNF-alpha. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 752-4.
131. O'Donnell BF, Barr RM, Black AK, et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1998; 138: 101-6.
132. Dawn G, Urcelay M, Ah-Weng A, et al. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 2003; 149: 836-40.
133. Pereira C, Tavares B, Carrapatoso I, et al. Low-dose intravenous gammaglobulin in the treatment of severe autoimmune urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007; 39: 237-42.
134. Mitzel-Kaoukhov H, Staubach P, Muller-Brenne T. Effect of high dose intravenous immunoglobulin treatment in therapy-resistant chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104: 253-8.
135. Bangsgaard N, Skov L, Zachariae C. Treatment of refractory chronic spontaneous urticaria with adalimumab. *Acta Derm Venereol* 2017; 97: 524-5.
136. Sand FL, Thomsen SF. TNF-alpha inhibitors for chronic urticaria: experience in 20 patients. *J Allergy (Cairo)* 2013; 2013: 130905.
137. Hannuksela M, Kokkonen EL. Ultraviolet light therapy in chronic urticaria. *Acta Derm Venereol* 1985; 65:449-50.
138. Borzova E, Rutherford A, Konstantinou GN, et al. Narrowband ultraviolet B phototherapy is beneficial in antihistamine-resistant symptomatic dermatographism: a pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 752-7.
139. Engin B, Ozdemir M, Balevi A, Mevlitoglu I. Treatment of chronic urticaria with narrowband ultraviolet B phototherapy: a randomized controlled trial. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 247-51.
140. Thormann J, Laurberg G, Zachariae H. Oral sodium cromoglycate in chronic urticaria. *Allergy* 1980; 35: 139-41.
141. Laurberg G. Tranexamic acid (Cyklokapron) in chronic urticaria: a double-blind study. *Acta Derm Venereol* 1977; 57: 369-70.
142. Lawlor F, Ormerod AD, Greaves MW. Calcium antagonist in the treatment of symptomatic dermatographism. Low-dose and high-dose studies with nifedipine. *Dermatologica* 1988; 177: 287-91.
143. Lawlor F, Black AK, Ward AM, et al. Delayed pressure urticaria, objective evaluation of a variable disease using a dermatographometer and assessment of treatment using colchicine. *Br J Dermatol* 1989; 120: 403-8.
144. Dover JS, Black AK, Ward AM, Greaves MW. Delayed pressure urticaria. Clinical features, laboratory investigations, and response to therapy of 44 patients. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 1289-98.
145. Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Heparin and tranexamic Acid therapy may be effective in treatment-resistant chronic urticaria with elevated d-dimer: a pilot study. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 152: 384-9.
146. Novak Z, Yanez A, Kiss I, et al. Safety and tolerability of bilastine 10 mg administered for 12 weeks in children with allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 493-8.
147. Nayak AS, Berger WE, LaForce CF, et al. Randomized, placebo controlled study of cetirizine and loratadine in children with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2017; 38: 222-30.
148. Gupta S, Khalilieh S, Kantesaria B, Banfield C. Pharmacokinetics of desloratadine in children between 2 and 11 years of age. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63: 534-40.
149. Gupta SK, Kantesaria B, Banfield C, Wang Z. Desloratadine dose selection in children aged 6 months to 2 years: comparison of population pharmacokinetics between children and adults. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 174-84.
150. Meltzer EO, Scheinmann P, Rosado Pinto JE, et al. Safety and efficacy of oral fexofenadine in children with seasonal allergic rhinitis – a pooled analysis of three studies. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 253-60.
151. Pampura AN, Papadopoulos NG, Spicak V, Kurzawa R. Evidence for clinical safety, efficacy, and parent and physician perceptions of levocetirizine for the treatment of children with allergic disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 155: 367-78.
152. Potter P, Mitha E, Barkai L, et al. Rupatadine is effective in the treatment of chronic spontaneous urticaria in children aged 2-11 years. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 55-61.
153. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol* 2008; 26: 19-23.
154. Schwarz EB, Moretti M, Nayak S, Koren G. Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2008; 31: 775-88.
155. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 407-12.
156. Gonzalez-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: e245-6.

157. Ghazanfar MN, Thomsen SF. Successful and safe treatment of chronic spontaneous urticaria with omalizumab in a woman during two consecutive pregnancies. *Case Rep Med* 2015; 2015: 368053.
158. Ensina LF, Cusato-Ensina AP, Camelo-Nunes IC, Solé D. Omalizumab as third-line therapy for urticaria during pregnancy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017; 27: 326-7.
159. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 401-6.
160. Maurer M. Cold urticaria. In: UpToDate. Saini SS, Callen J, eds. Wolters Kluwer Health 2014.

Cytowanie tego artykułu: Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuza-kouk M, et al. The international EAACI/GA²LEN/ EuroGuiDerm/ APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77:734-766. doi:10.1111/all.15090