

The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Smernice pre definíciu, klasifikáciu, diagnostiku a manažment urtikárie: revízia a aktualizácia 2013 (uverejnené so súhlasom Prof. Dr. med. Marcus Maurer, MD, Department of Dermatology and Allergy, Allergie-Centrum-Charité at the Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin Germany)

T. Zuberbier¹, W. Aberer², R. Asero³, C. Bindslev-Jensen⁴, Z. Brzoza⁵, G.W. Canonica⁶, M.K. Church¹, L.F. Ensina⁷, A. Giménez-Arnau⁸, K. Godse⁹, M. Gonçalo¹⁰, C. Grattan¹¹, J. Hebert¹², M. Hide¹³, A. Kaplan¹⁴, A. Kapp¹⁵, A.H. Abdul Latiff¹⁶, P. Mathelier-Fusade¹⁷, M. Metz¹, A. Nast¹, S.S. Saini¹⁸, M. Sánchez-Borges¹⁹, P. Schmid-Grendelmeier²⁰, F.E.R. Simons²¹, P. Staubach²², G. Sussman²³, E. Toubi²⁴, G.A. Vena²⁵, B. Wedi¹⁵, X.J. Zhu²⁶ & M. Maurer¹

¹Department of Dermatology and Allergy, Allergy-Centre-Charite', Charite' – University Hospital Berlin, Berlin, Germany;

²Department of Dermatology, Medical University of Graz, Graz, Austria; ³Allergy Clinic, Clinica San Carlo, Paderno Dugnano, MI, Italy; ⁴Department of Dermatology and Allergy Centre, Odense University Hospital, University of Southern Denmark, Odense, Denmark; ⁵Department of Internal Diseases, Allergology and Clinical Immunology in Katowice, Medical University of Silesia, Zabrze, Poland; ⁶Respiratory Diseases & Allergy, University of Genoa, IRCCS AOU SanMartino, Genoa, Italy; ⁷Department of Clinical Immunology and Allergy, Federal University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil; ⁸Hospital del Mar. Parc de Salut Mar, Universitat Auto'noma Barcelona, Barcelona, Spain; ⁹Department of Dermatology, Dr. D. Y. Patil Medical College & Hospital, Nerul, Navi Mumbai, India; ¹⁰Clinic of Dermatology, Faculty of Medicine and University Hospital, Coimbra, Portugal; ¹¹St John's Institute of Dermatology, Guy's and St Thomas' Hospitals NHS Foundation Trust, London, UK; ¹²Center for Applied Research on Allergy Quebec, Quebec, QC, Canada; ¹³Department of Dermatology, Institute of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University, Hiroshima, Japan; ¹⁴Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Allergy and Clinical Immunology, Department of Medicine, Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA; ¹⁵Department of Dermatology and Allergy, Hannover Medical School, Hannover, Germany; ¹⁶Department of Paediatrics, Pantai Hospital Kuala Lumpur, Bangsar, Kuala Lumpur, Malaysia; ¹⁷Department of Dermatology and Allergy, University Hospital of Tenon, Paris, France; ¹⁸Johns Hopkins Asthma and Allergy Center, Baltimore, MD, USA; ¹⁹Allergy and Clinical Immunology Department Centro Me'dico-Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela; ²⁰Allergy Unit, Department of Dermatology, University Hospital, Zurich, Switzerland; ²¹Departments of Pediatrics & Child Health, Immunology, University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada; ²²Department of Dermatology, University Medical Center Mainz, Mainz, Germany; ²³Division of Allergy and Clinical Immunology, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ²⁴Bnai-Zion Medical Center, Faculty of Medicine, Technion, Haifa, Israel; ²⁵Unit of Dermatology and Venereology, Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, University of Bari, Bari, Italy; ²⁶Department of Dermatology, Peking University First Hospital, Beijing, China

Citácia tohto článku: Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, Church MK, Ensina LF, Giménez-Arnau A, Godse K, Gonçalo M, Grattan C, Hebert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Abdul Latiff AH, Mathelier-Fusade P, Metz M, Nast A, Saini SS, Sánchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Simons FER, Staubach P, Sussman G, Toubi E, Vena GA, Wedi B, Zhu XJ, Maurer M. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014; DOI: 10.1111/all.12313.

korešpondencia: Torsten Zuberbier, Department of Dermatology and Allergy, Allergy Centre Charité, Charité University Hospital Berlin, Charitéplatz 1, D-10117 Berlin, Germany. Tel.: +49-30-450-518135
Fax: +49-30-450-518919, e-mail: torsten.zuberbier@charite.de

Akceptované na publikáciu 30. septembra 2013.

Abstrakt

Tieto smernice vznikli na základe systematického prehľadu literatúry, za použitia prehľadu literatúry pomocou metódy 'Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (GRADE) a počas konsenzuálnej konferencie, ktorá sa konala 28. a 29. novembra 2012 v Berlíne. Ide o spoločnú iniciatívu Dermatologickej sekcie Európskej akadémie alergie a klinickej imunológie (EAACI), Európskou úniou financovanej siete excelencie, organizácie the Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN), Európskeho dermatologického fóra (EDF) a Svetovej organizácie pre alergiu (the World Allergy Organization - WAO) za účasti delegátov z 21 národných a medzinárodných spoločností. Americká akadémia pre alergiu, astmu a imunológiu (AAAAAI) sa na vývoji týchto smerníc tiež zúčastnila, ale nie je sponzorujúcou spoločnosťou (pozri časť Poďakovanie). Ide o aktualizáciu a revíziu predchádzajúcich smerníc EAACI/GA²LEN/EDF/WAO (1, 2).

Urtikária je často sa vyskytujúce mastocytmi vyvolané ochorenie, ktoré sa prejavuje kožnými morfami a angioedémom alebo obomi. Celoživotná prevalencia akútnej urtikárie je približne 20%. Chronická spontánna urtikária a iné chronické formy nespôsobujú len zníženie kvality života, ale ovplyvňujú aj pracovnú a školskú výkonnosť a sú súčasťou skupiny závažných alergických ochorení. Smernice poskytujú definíciu a klasifikáciu urtikárie, zahŕňajú aj aktuálne poznatky z hľadiska identifikácie jej príčin, vyvolávajúcich faktorov a patomechanizmov. Okrem toho načrtávajú na dôkazoch založené diagnostické a terapeutické postupy pre rôzne podtypy urtikárie. Tieto smernice boli akceptované Európskou úniou lekárskeho špecialistov (UEMS).

Výrazné rozdiely a množstvo rôznych typov urtikárie, ktoré boli doteraz identifikované, minimálne z časti odrážajú naše narastajúce vedomosti o príčinách a vyvolávajúcich faktoroch urtikárie a poznanie molekulárnych a bunkových mechanizmov, ktoré sa podieľajú na patogenéze ochorenia.

Cieľom týchto smerníc je ponúknuť aktualizovanú definíciu a klasifikáciu urtikárie, a tým uľahčiť interpretáciu rozličných údajov z rôznych centier, týkajúcich sa príčin, vyvolávajúcich faktorov a terapeutickú odpoveď jednotlivých podtypov urtikárie. Okrem toho poskytujú tieto smernice odporúčenia pre diagnostické a terapeutické postupy bežných podtypov urtikárie. Tieto smernice zahŕňajú stanoviská spoločnosti a expertov zo všetkých častí sveta a ako globálne smernice preto berú do úvahy, že príčinné faktory u pacientov, medicínske systémy a prístup k diagnostike a liečbe je v jednotlivých krajinách rôzny.

Kľúčové slová: angioedém, konsenzus, žihľavka, urtikária, papula

Abstract

This guideline is the result of a systematic literature review using the 'Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (GRADE) methodology and a structured consensus conference held on 28 and 29 November 2012, in Berlin. It is a joint initiative of the Dermatology Section of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the EU-funded network of excellence, the Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN), the European Dermatology Forum (EDF), and the World Allergy Organization (WAO) with the participation of delegates of 21 national and international societies.

Urticaria is a frequent, mast cell-driven disease, presenting with wheals, angioedema, or both. The life-time prevalence for acute urticaria is approximately 20%. Chronic spontaneous urticaria and other chronic forms of urticaria do not only cause a decrease in quality of life, but also affect performance at work and school and, as such, are members of the group of severe allergic diseases.

This guideline covers the definition and classification of urticaria, taking into account the recent progress in identifying its causes, eliciting factors and pathomechanisms. In addition, it outlines evidence-based diagnostic and therapeutic approaches for the different subtypes of urticaria. This guideline was acknowledged and accepted by the European Union of Medical Specialists (UEMS).

Key words: angioedema, consensus, urticaria,, papula

Metódy

Podrobná metodológia použitá pri vývoji tejto revízie a aktualizácie smerníc pre rok 2013, vrátane všetkej vyhodnotenej literatúry, je z dôvodu stručnosti a prehľadnosti publikovaná v samostatnej publikácii. Krátky prehľad metodológie je uvedený aj v tejto publikácii v Prílohe 2.

V krátkosti: autori ako členovia panelu a delegáti spoločností pripravili vopred vlastné návrhy ohľadom definície, klasifikácie, diagnostiky a liečby urtikárie. Výsledný návrh smerníc zohľadnil všetky dôkazy v dostupnej literatúre (vrátane Medline a Embase aj manuálneho hľadania abstraktov v medzinárodných alergologických kongresoch medzi rokmi 2004 a 2012) a bol založený na existujúcom konsenze z prvých troch sympózií v rokoch 2000, 2004 a 2008 (1 – 6). Tieto návrhy boli potom v rámci panelu účastníkmi stretnutia podrobne diskutované.

K definitívnemu konsenzu došlo počas štruktúrovanej konsenzuálnej konferencie za použitia TED hlasovacieho systému. Účasť špecialistov na urtikáriu z 39 krajín garantuje, že tento konsenzus poskytuje základ na lepšie porovnanie budúcich štúdií v oblasti urtikárie.

V predchádzajúcej verzii smerníc boli štúdie už čiastočne vyhodnocované pomocou prístupu GRADE. Kľúčovým

princípom prístupu GRADE je zabezpečiť transparentiu a jasné explicitné kritériá na hodnotenie kvality dôkazov (Tabuľka č. 1) a grading sily odporučení (7 – 11) na základe porovnania rizika a benefítu.

Bol používaný nasledujúci preklad kvality dôkazov GRADE, s vedomím, že podrobnejšie hodnotenie pravdepodobne zmení kvalitu dôkazov a že v systéme GRADE sú zapracované dodatočné kritériá kvality.

Úroveň dôkazu SIGN	Kvalita dôkazu GRADE
1++	Vysoká
1+	Stredná
1-	Nízka
2++	Nízka
2+	Nízka
2-	Veľmi nízka
3	Veľmi nízka
4	Veľmi nízka

Pre túto revíziu a aktualizáciu 2013 sa používala modifikovaná verzia GRADE. Adresované otázky boli zhodnotené členmi panelu a selektované s ohľadom na ich relevantnosť všetkými členmi panelu

v Delphi hlasovaní. Použitý proces selekcie ako aj iné metodologické detaily sú opísané v samostatnej správe o metódach používaných na tvorbu a revíziu a aktualizáciu smerníc.

Tabuľka č. 1 • Úrovně dôkazov na identifikované literárne zdroje

Kvalita dôkazu bola hodnotená pomocou Kontrolného zoznamu metodológie 2: RCT škótskych smerníc the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN; porovnanie pre (2))	
1++	Vysoko kvalitné metaanalýzy, systematické prehľady RCT*, alebo RCT s veľmi nízkym rizikom bias
1+	Dobre realizované meta-analýzy, systematické prehľady RCT, alebo RCT s nízkym rizikom bias
1	Meta-analýzy, systematické prehľady RCT, alebo RCT s vysokým rizikom bias
2++	Vysoko kvalitné systematické prehľady case-controlled alebo kohortových štúdií. Vysoko kvalitné case-controlled alebo kohortové štúdie s veľmi nízkym rizikom nesúladu, bias alebo predpoklad a vysoká pravdepodobnosť, že ide o kauzálnu súvislosť
2+	Dobre realizované case-controlled alebo kohortové štúdie s nízkym rizikom nesúladu, bias alebo predpoklad a vysoká pravdepodobnosť, že ide o kauzálnu súvislosť
2	Case-controlled alebo kohortové štúdie s vysokým rizikom nesúladu, bias a signifikantným rizikom, že nejde o kauzálnu súvislosť
3	Neanalytické štúdie, napríklad kazuistiky, súbory prípadov
4	Názor expertov

*RCT, randomizované kontrolované štúdie

Sila odporúčenia a kvalita podporných dôkazov boli hodnotené nezávisle vždy dvomi poradcami pre každé odporúčenie. Do úvahy sa brali aj negatíva: riziko vedľajších účinkov (stupňovanie podľa závažnosti) a náklady na liečbu, a pozitíva: zmiernenie príznakov urtikárie (t.j. UAS7 [UAS, Skóre aktivity urtikárie Urticaria Activity Score; UAS7, Priemerné skóre aktivity za 7 dní - Average Urticaria Activity Score] v novších štúdiách) a zlepšenie kvality života (QoL). Systém GRADE dovoľuje aby boli silné odporúčenia podporované niekedy aj dôkazmi nízkej alebo (veľmi zriedkavo) veľmi nízkej kvality z RCT alebo observačných štúdií. Na druhej strane slabé odporúčenia môžu byť založené na vysoko kvalitných dôkazoch, ak sú podstatnejšie iné faktory, napríklad cena danej liečebnej modality.

Výraz "odporúčame" sa používa pre silné odporúčenia a "navrhujeme" pre slabé odporúčenia, aby došlo k zhode s rovnakou metodológiou použitou pre Smernice o alergickej rinitíde a jej vplyve na astmu 2008 (10). Rovnaká terminológia bola použitá v tých odporúčaníach smerníc, kde neboli úplne vyhodnotené dôkazy.

Účastníci konferencie dostali návrh smerníc a mali za úlohu diskutovať a hlasovať, či súhlasia s odporúčaniami a ďalšími špecifickými časťami textu. Bolo dovolené hlasovať áno alebo nie, aby sa dosiahlo jednoznačné väčšinové stanovisko. Stanoviská, ktoré nedosiahli >90% hlasov pri prvom hlasovaní, boli znovu diskutované, predefinované a znovu sa o nich hlasovalo. Akceptované boli, ak bola následne dosiahnutá minimálne >75%-ná zhoda.

Pred konsenzuálnymi konferenciami boli u všetkých členov skupiny dokumentované konflikty záujmov. Tieto boli posudzované samostatnou komisiou. Všetky deklarácie konfliktu záujmov sú uvedené ako online Doplňujúce informácie k týmto smerniciam a podrobne aj v časti o metodológii.

Definícia

Urtikária je ochorenie charakterizované rozvojom urtiky (svrbiace plošne vyvýšené pupence), angioedému alebo oboch. Urtikáriu je potrebné odlišiť od iných ochorení, pri ktorých sa môže urtika a angioedém alebo oba vyskytnúť ako príznak, napríklad pri kožných testoch, anafylaxii, autoimúnných syndrómoch alebo pri hereditárnom angioedéme (bradykinínom mediovaný angioedém).

Klinický obraz

Urtikária je charakterizovaná náhlym výskytom urtiky - pupencov, angioedému alebo oboch. Urtika má tri typické črty:

1. Je charakteristická centrálnym opuchom rôznej veľkosti, takmer vždy obklopeným reflexným erytémom.
2. Je spojená so svrbením a niekedy pocitom pálenia.
3. Má prechavý charakter, vzhľad kože sa normalizuje na danom mieste zvyčajne do 1 – 24 hodín. Niekedy morfy ustupujú aj rýchlejšie.

Angioedém je charakterizovaný

1. Náhlym výrazným začervenaním alebo opuchom farby kože v nižšej derme a podkoží, často aj pod mukóznymi membránami a
2. Niekedy skôr bolesťou, než svrbením a často zmenami aj pod mukóznymi membránami. Ústup je pomalší než v prípade pupencov a môže trvať až do 72 hodín.

Patofyziologické aspekty

Urtikária je ochorenie vyvolané mastocytmí. Vyplavenie mediátorov ako doštičky aktivujúci faktor (PAF) a cytokínov z mastocytov má za následok aktiváciu senzorických nervov,

vazodilatáciu a extravazáciu plazmy ako aj prílev buniek do urtikárnych lézií. Signály aktivácie mastocytov pri urtikárii sú pravdepodobne heterogénne. Histologicky sú urtiky charakterizované edémom hornej a strednej dermy s dilatáciou postkapilárnych venúl a lymfatických ciev hornej dermy. Pri angioedéme sa podobné zmeny vyskytujú prevažne v nižšej derme a v podkoží. Koža ovplyvnená urtikou vždy vykazuje upreguláciu adhézných molekúl endotelových buniek a zmiešané zápalové perivaskulárne infiltráty rôznej intenzity, ktoré sú tvorené neutrofilmi a/alebo eozinofilmi, makrofágmi a T-bunkami, ale bez nekrózy cievnej steny, ktorá je typickým znakom vaskulitídy (12 – 14). Niektorí autori uvádzajú aj mierny až stredný vzostup počtu mastocytov. Pri oneskorenom type tlakovej urtikárie je nález typicky lokalizovaný v strednej až nižšej derme. U niektorých podtypov urtikárie pozorovať aj up-reguláciu adhézných molekúl (16) a zmeny expície cytokínov v koži (16). Tieto nálezy podčiarkujú komplexný charakter urtikárie, ktorá má mnohé ďalšie črty okrem uvoľnenia histamínu z kožných mastocytov (17,18).

Tieto zmeny pozorovať aj pri mnohých zápalových reakciách a preto nemajú špecifickú diagnostickú hodnotu. Je potrebné hľadať špecifickejšie histologické biomarkery pre jednotlivé subtypy urtikárie.

Dopady urtikárie na život pacienta

Kvalita života

Na liečbu urtikárie sa je potrebné pozrieť z hľadiska dopadu ochorenia na život pacienta (19). Z dostupných údajov vyplýva, že urtikária má zásadný vplyv ako na objektívny stav pacienta, tak na jeho subjektívne vnímanie. Napríklad O'Donnell et al.(20) ukázali, že skóre zdravotného stavu u pacientov s chronickou spontánnou urtikáriou (CSU) je porovnateľné so skóre udávaným pacientmi s ischemickou chorobou srdca. Zdravotný stav aj subjektívne vnímanie spokojnosti u pacientov s CSU sú nižšie než u zdravých jedincov s respiračnými alergiami (21). Štúdia Poon et al.(22) sa zamerala na rozsah a povahu obmedzení pri rôznych typoch urtikárie a ukázala veľké kolísanie skóre kvality života u rôznych typov urtikárie. V tejto štúdii bolo hodnotenie kvality života vykonávané pomocou generických nástrojov.

Dotazník kvality života špecifický pre urtikáriu bol vyhodnotený z hľadiska fyzických, emocionálnych, sociálnych a praktických aspektov ochorenia (23). Tento nový dotazník s názvom Dotazník kvality života pri chronickej urtikárii (Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire - CU-Q2oL) bol pôvodne vyvinutý a testovaný v taliančine. Splňa štandardy validity s dobre zostavenou validitou, vnútornou konzistnosťou, spoľahlivosťou a responzívnosťou. Tieto psychometrické charakteristiky ho robia vhodným na hodnotenie záťaže CSU. Je preložený a validovaný na používanie v nemčine, španielčine, poľštine, tureckom, gréckom, bulharskom, brazílsko-portugalskom jazyku a ďalšie verzie sa validujú (24 – 28). Okrem toho ďalší dotazník pokrýva pacientov s angioedémom (29). Dotazník kvality života s angioedémom (the Angioedema Quality

of Life Questionnaire - AE-QoL), symptóm-špecifický dotazník bol vytvorený v Nemecku (29) a bol preložený do viacerých jazykov vrátane angličtiny (USA), španielčiny, francúzštiny, azerbajdžančiny, švédčiny, maďarčiny, rumunčiny, gréčtiny a poľštiny.

Ktorý dotazník sa má používať na meranie kvality života pri urtikárii?

Na hodnotenie postihnutia a monitorovanie aktivity ochorenia odporúčame používanie validovaných dotazníkov CU-Q2oL a AE-QoL (silné odporúčenie/klinický konsenzus).

Klasifikácia urtikárie na základe jej trvania, frekvencie a príčin

Spektrum klinických prejavov rôznych podtypov urtikárie je veľmi široké. Okrem toho u ktoréhokoľvek pacienta môžu koexistovať dva alebo viaceré podtypy zároveň.

Tabuľka č. 2 • Klasifikácia podtypov chronickej urtikárie (prejavujúce sa urtikou, angioedémom alebo obomi)

Chronická spontánná urtikária	Indukovateľná urtikária
Spontánnny výskyt urtiky, angioedému alebo oboch ≥ 6 týždňov zapríčinený známymi alebo neznámymi príčinami	Symptomatický demografizmus* Chladová urtikária† Oneskorený tlaková urtikária‡ Slničná urtikária Tepelná urtikária§ Vibračný angioedém Cholinergná urtikária Kontaktná urtikária Aquagénna urtikária

* nazývaná aj urtikária facticia, dermatografická urtikária

† nazývaná aj chladovo-kontaktná urtikária

‡ nazývaná aj tlaková urtikária

§ nazývaná aj tepelná kontaktná urtikária

Akútna urtikária je definovaná ako výskyt spontánných urtik, angioedému alebo oboch počas < 6 týždňov. Tabuľka 2 uvádza klasifikáciu chronických subtypov urtikárie pre klinické použitie. Táto revidovaná klasifikácia upravila doterajšie rozpory, napríklad fyzikálne urtikárie môžu byť aj chronickými stavmi, ale boli dané do samostatnej skupiny vzhľadom na špeciálnu povahu ich vyvolávajúcich fyzikálnych faktorov. *Urticaria pigmentosa* (cutaneous mastocytosis), *urticaria vasculitis*, auto-inflamatórne

syndrómy (ako kryopyrín-asociované periodické syndrómy alebo Schnitzlerov syndróm), a ne-mastocytmi mediovaný/ indukovaný angioedém (ako bradykininom-mediovaný angioedém) sa pre ich rozdielne patomechanizmy nepovažujú za podtypy urtikárie, ale sú uvedené v Tabuľke 3. Urtika je aj príznakom viacerých syndrómov (Tabuľka č. 3).

Tabuľka č. 3 • Ochorenia súvisiace s urtikáriou z histologického hľadiska a syndrómy, ktoré sa prejavujú urtikou a/alebo angioedémom

- Makulopapulárna kutánná mastocytóza (urticaria pigmentosa)
- Urtikariálna vaskulitída
- Bradykininom mediovaný angioedém (t.j. HAE)
- Námahou indukovaná anafylaxia
- S kryopyrínom asociované periodické syndrómy (CAPS, výsev urtiky, rekurentné teploty, artralgie alebo atritída, zápal očí, slabosť a bolesti hlavy), familiárny chladový autoinflammatory syndróm (FCAS), Muckle-Wellsov syndróm (MWS) alebo neonatálne multisystémové zápalové ochorenie (NOMID)
- Schnitzlerov syndróm (rekurentný výsev urtiky a monoklonálna gamapatia, rekurentné horúčky bolesti kostí a svalov, artralgie alebo artritída a lymfadenopatia)
- Gleichov syndróm (epizodický angioedém s eozinofiliou)
- Wellov syndróm (granulomatózna dermatitída s eozinofiliou)

Tieto ochorenia a syndrómy súvisia s urtikáriou (i) pretože sa prejavujú urtikou, angioedémom alebo obomi a/alebo (ii) z histologických dôvodov.

Hodnotenie aktivity ochorenia a dopadu na pacienta

Aktivita ochorenia by mala byť v prípade spontánnej urtikárie posudzovaná ako v klinickej praxi, tak v štúdiách, pomocou UAS7 (Tabuľka č. 4), čo je unifikovaný a jednoduchý skórovací systém, ktorý bol navrhnutý v poslednej verzii smerníc, a bol validovaný (30). Príznaky a prejavy sú vyhodnocované pacientom, čo robí toto skóre ešte hodnotnejším. Použitie UAS umožňuje porovnanie výsledkov štúdií z rôznych centier. UAS je založené na posudzovaní kľúčových príznakov urtikárie (urtiky a svrbenia). Je výhodný na vyhodnotenie aktivity ochorenia pacientmi s urtikáriou a ich lekárom. Okrem toho tento skórovací systém sa široko používa v štúdiách a preto by mal byť zachovaný aj pre budúce hodnotenia a porovnanie. Keďže príznaky urtikárie sa často menia čo do intenzity, celková aktivita ochorenia sa najlepšie hodnotí pomocou 24 hodinového samohodnotiaceho skóre meraného jedenkrát denne počas niekoľkých dní. Modifikácia UAS7 vo forme hodnotenia príznakov a prejavov dvakrát denne bola tiež validovaná (31), ale hlasovanie uprednostnilo použitie

klasického USAS, pretože (i) meranie len jedenkrát denne za posledných 24 hodín dáva bias len u pacientov s prevažne nočnými príznakmi a (ii) širšie sa používa a aby bolo možné porovnávať štúdie, je dôležité používať celosvetovo rovnaký nástroj. UAS7, t.j. súčet skóre počas siedmich po sebe nasledujúcich dní by sa mal používať v bežnej klinickej praxi na stanovenie aktivity ochorenia a odpovede na liečbu u pacientov s CSU, ako aj v niektorých prípadoch u pacientov s indukovateľnou alebo fyzikálnou urtikáriou. Pre pacientov s angioedémom bolo vyvinuté a validované novšie skóre aktivity, the Angioedema activity score (29). Okrem stanovenia aktivity ochorenia je v klinickej praxi aj v štúdiách dôležité zhodnotiť vplyv ochorenia na kvalitu života.

V prípade fyzikálnej urtikárie a cholinergnej urtikárie by na zhodnotenie závažnosti mala byť stanovená prahová hodnota vyvolávajúceho faktora, napríklad v prípade chladovej urtikárie kritická teplota a prahový stimulačný čas pre provokáciu chladom. Tieto prahy umožňujú ako pacientom, tak lekárom vyhodnotiť aktivitu ochorenia a odpoveď na liečbu.

Tabuľka č. 4 • UAS7 pre hodnotenie aktivity ochorenia pri CSU

Skóre	Urtika	Svrbenie
0	Žiadna	Žiadne
1	Mierna (<20 morf/24 hod)	Mierne (prítomné, ale nie je obťažujúce alebo rušivé)
2	Stredne silná (20-50 morf/24 hod)	Stredne silné (obťažujúce, ale neovplyvňuje normálne denné aktivity alebo spánok)
3	Intenzívna (>50 morf/24 hod)	Intenzívne (silné svrbenie, ktoré je dosť obťažujúce a ovplyvňuje bežné denné aktivity alebo spánok)

Celkové skóre: 0 - 6 za každý deň sa sumarizuje počas 1 týždňa (maximum 42 bodov)

Má byť dodržaná súčasná klasifikácia urtikárie?

Odporúčame použitie tejto aktualizovanej verzie revízie klasifikácie z roku 2013 (silné odporúčenie/klinický konsenzus).

Má sa používať aktuálne skóre aktivity (UAS7) na hodnotenie závažnosti urtikárie?

Odporúčame používať UAS7 na posúdenie závažnosti (silné odporúčenie/klinický konsenzus).

Diagnostika urtikárie

V posledných dvoch desaťročiach došlo k veľkému pokroku v identifikácii príčin rôznych typov a podtypov urtikárie (32 – 33). Okrem iných boli popísané autoreaktivita vrátane autoimunity mediovanej funkčnými protilátkami nasmerovanými proti IgE receptoru, pseudoalergia (non-alergické hypersenzitívne reakcie) na potraviny a lieky, akútne alebo chronické infekcie (napr. *Helicobacter pylori* alebo *Anisakis simplex*) (34 – 44) (Tabuľka č. 5). Rôzne štúdie však uvádzajú výrazné rozdiely z hľadiska frekvencie vyvolávajúcich faktorov. Oplyvňujú to aj regionálne rozdiely, napríklad rôzne tradičné diéty a rôzna prevalencia infekcií. Preto je dôležité uvedomiť si, že nie všetky možné príčinné faktory je potrebné vyšetrovať u všetkých pacientov a prvý krok v diagnostike je podrobná anamnéza. Je potrebné zvážiť nasledujúce faktory:

1. Čas nástupu ochorenia
2. Frekvencia/trvanie a vyvolávajúce faktory urtiky
3. Diurnálne kolísanie
4. Výskyt vo vzťahu k víkendom, sviatkom a cestovaniu
5. Tvar, veľkosť a distribúcia morf
6. Asociovaný angioedém
7. Asociované subjektívne príznaky, napríklad svrbenie, bolesť lézií
8. Rodinná a osobná anamnéza z hľadiska urtikárie, atopie
9. Minulé alebo aktuálne alergie, infekcie, vnútorné ochorenia a iné možné príčiny
10. Psychosomatické a psychiatrické ochorenia
11. Chirurgické implantáty a zákroky počas operácie, napríklad po lokálnej anestézii
12. Žalúdočné/tráviace problémy

13. Vyvolanie fyzikálnymi činiteľmi alebo cvičením
14. Užívanie liekov ((napríklad nesteroidné protizápalové lieky (NSAID)), injekcie, imunizácia, hormóny, laxatíva, čapíky, ušné a očné kvapky a alternatívna medicína)
15. Pozorovaná súvislosť s potravinami
16. Súvis s menštruačným cyklom
17. Anamnéza fajčenia (najmä parfumované tabakové produkty alebo kanabis)
18. Typ práce
19. Koničky
20. Stres (eustres a distres)
21. Kvalita života v súvislosti s urtikáriou a vplyv na emócie pacienta
22. Doterajšia liečba a odpoveď na liečbu
23. Doterajšie diagnostické výkony a výsledky

Ďalším krokom v diagnostike je fyzikálne vyšetrenie pacienta. To by malo zahŕňať aj diagnostický provokačný test vrátane liekov, potravy a fyzikálne testy, ak sú indikované podľa anamnézy.

Všetky ďalšie diagnostické kroky závisia od anamnézy pacienta a od podtypu urtikárie, ako sumarizuje Obr. 1 a Tabuľka č. 5.

Mali by byť rutinné diagnostické postupy realizované v prípade akútnej urtikárie?

V prípade akútnej urtikárie odporúčame nerealizovať žiadne rutinné diagnostické postupy (silné odporúčenie/klinický konsenzus).

Mali by byť rutinné diagnostické postupy realizované v prípade chronickej spontánnej urtikárie?

V prípade chronickej spontánnej urtikárie odporúčame len veľmi limitované rutinné diagnostické postupy (silné odporúčenie/klinický konsenzus).

Mali by sa používať rozšírené diagnostické postupy v prípade chronickej spontánnej urtikárie?

Pri chronickej spontánnej urtikárii odporúčame realizovať len limitované rozšírené diagnostické postupy na základe anamnézy pacienta (silné odporúčenie/klinický konsenzus)

Tabuľka č. 5 • Odporúčené diagnostické testy u častých podtypov urtikárie

Typy	Podtypy	Bežné diagnostické testy (odporúčené)	Rozšírený diagnostický program* (založený na anamnéze) Na identifikáciu existujúcich príčin alebo vyvolávajúcich faktorov a na vylúčenie možných diferenciálnych diagnóz, ak je to indikované
Spontánna urtikária	Akútna spontánna urtikária	Žiadne	Žiadne†
	Chronická spontánna urtikária	Krvný obraz+diferenciál, FW alebo CRP Vynechanie suponovaných liekov (napr. NSAID)	Testy na (poradie nemusí byť zachované): (i) infekčné ochorenia (ako H.pylori), (ii) alergiu I. typu, (iii) funkčné protilátky, (iv) hormóny štítnej žľazy a autoprotilátky, (v) kožné testy vrátane fyzikálnych, (vi) diétu bez pseudoalergénov na 3 týždne, (vii) tryptáza±, (viii) kožné testy s auto-lógnym sérom, a (ix) biopsiu kožnej lézie
Indukovateľná urtikária	Chladová urtikária	Provokácia chladom a prahové testy (kocka ľadu, chladná voda, chladný vietor)	Krvný obraz a diferenciál a FW alebo CRP kryoproteíny, vylúčenie iných ochorení, najmä infekcií
	Oddialená tlaková urtikária	Tlakové testy a prahový test	Žiadne
	Tepelná urtikária	Provokácia teplom a prahový test	Žiadne
	Solárna urtikária	UV a viditeľné svetlo rôznych vlnových dĺžok a prahový test	Vylúčiť iné svetlom indukované dermatózy
	Symptomatický dermografizmus	Vyvolaný dermografizmus a prahový test (dermografometer)	Krvný obraz a diferenciál a FW alebo CRP
	Vibračný angioedém	Test napríklad s vortexom	Žiadne
	Aquagénna urtikária	Mokrý šaty pri telesnej teplote aplikované na 20 minút	Žiadne
	Cholinergná urtikária	Záťaž a provokácia horúcim kúpeľom	Žiadne
Kontaktná urtikária	Kožný provokačný test. Kožné testy s okamžitým odčítaním, napríklad prick test	Žiadne	

* Závisí od vyvolávajúcej príčiny.

† Ak nie je silný súvis s anamnézou pacienta, napríklad alergia.

± Ako indikácia ťažkého systémového ochorenia.

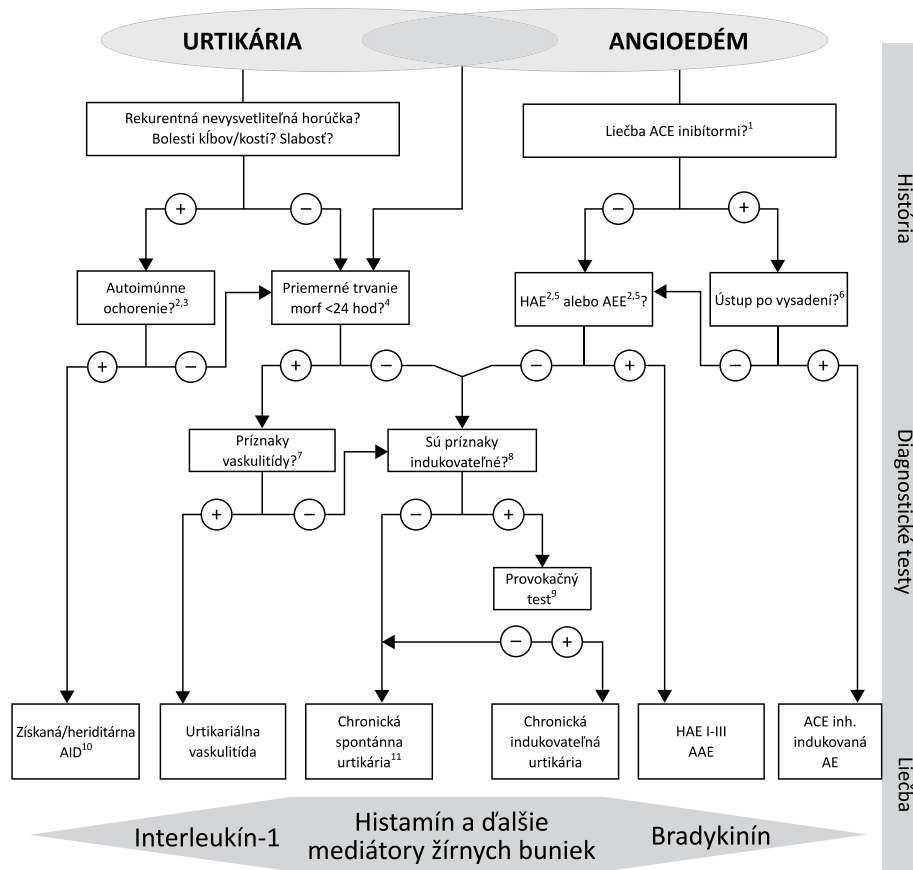
Mali by sa používať rozšírené diagnostické postupy v prípade indukovateľných nespontánných podtypov urtikárie?

U indukovateľných podtypov urtikárie odporúčame realizovať limitované diagnostické postupy na stanovenie prahového podnetu vyvolávajúcich faktorov (silné odporúčenie/klinický konsenzus).

Intenzívne a nákladné široké skriningové programy na všetky typy urtikárie sa výrazne neodporúča realizovať. Nasledujúce faktory by sa mali vyšetrovať len na základe anamnézy pacienta. Alergia I. typu je zriedkavou príčinou CSU u pacientov, ktorí majú denné alebo takmer denné príznaky, ale je ju treba

zvážiť u pacientov s CSU s intermitentnými príznakmi. Naopak pre CSU s dennými príznakmi môžu byť relevantnejšie pseudoalergické reakcie (reakcie nealergickej senzitivity) na NSAID, potraviny alebo potravinové aditíva. Diagnostika má byť založená na ľahko realizovateľnom diétnom protokole (pozri informácie pre pacienta v rôznych jazykoch na stránke <http://www.ecarf.org/>).

Ako príčiny CSU boli diagnostikované bakteriálne, vírusové, parazitické alebo hubové infekcie, napríklad ako H. pylori, Streptokoky, Stafylokoky, Versinia, Giardia lamblia, Mycoplasma pneumoniae, vírusy hepatitídy, Norovirus, Parvovirus B19, Anisakis simplex, Entamoeba ssp., Blastocystis species, boli diagnostikované.



Obř. 1 • Odporučený diagnostický algoritmus pre urtikáriu. Diagnostický algoritmus pre pacientov s urtikou, angioedémom alebo obomi. AAE, získaný angioedém spôsobený deficitom C1-inhibítora, ACE-inh, inhibítor angiotenzín-konvertujúceho enzýmu, AE, angioedém, AH, antihistaminikum, AID, autoimunitné ochorenie, HAE, vrodenný angioedém, IL-1, interleukín1.

1. Iné (nové) lieky môžu tiež vyvolať bradykinínom mediováný angioedém.
2. Pacienti by mali podať podrobnú rodinnú anamnézu a vek, v ktorom ochorenie začalo.
3. Test na zvýšené zápalové markery (CRP, FW), test na paraproteínemiu u dospelých, hľadať príznaky neutrofilných infiltrátov v biopsii kože, vykonať analýzu génových mutácií hereditárnych syndrómov periodickej horúčky (kryopyrináza.-asociovaný periodický syndróm), ak je veľké podozrenie.
4. Pacientov sa treba pýtať: "Ako dlho trvá výsev?"
5. Test na komplement C4, C1-INH hladiny a funkciu, a test na C1q a C1-INH protilátky, ak je podozrenie na AAE, urobte analýzu génových mutácií, ak sú doterajšie testy nevyčerpávajúce alebo anamnéza pacienta dáva podozrenie na hereditárny angioedém.
6. Vyčkajte až do 6 mesiacov remisie, ďalšia diagnostika na testovanie deficitu inhibítora C1 by mala byť realizovaná len ak to vyplýva z rodinnej anamnézy.
7. Ukazuje biopsia z lézií poškodenie malých ciev v papilárnej a retikulárnej dermis a/alebo fibrinoidné depozity v perivaskulárnych a intersticiálnych priestoroch, podozrenie na UV (urtikariálna vaskulitída)?
8. Pacienta sa treba spýtať: "Viete si urtikú vyvolať?"
9. U pacientov s anamnézou podozrenia na indukovateľnú urtikáriu by mali byť realizované štandardizované provokačné testy podľa medzinárodného odporúčenia (45)
10. Získané autoinflamačné syndrómy (AID) zahŕňajú Schnitzlerov syndróm ako aj systémovú idiopatickú juvenilnú artritídu (sJIA) a v dospelosti sa vyskytujúcu Stillovu chorobu (AOSD), hereditárne AID zahŕňajú s kryptopyrinom asociované periodické syndrómy (CAPS) ako familiárne chladové autoimunitné syndrómy (FCAS), Mckle-Wellsov syndróm (MWS) a neonatálne multisystémové zápalové ochorenie (NOMID), zriedkavejšie hyper IgD syndróm (HIDS) a periodický syndróm asociovaný s receptorom pre TNF alfa (TRAPS).
11. V niektorých zriedkavých prípadoch nie je rekurentný angioedém mediován ani mastocytmami ani bradykinínom, a patomechanizmus je neznámy. Tieto zriedkavé prípady sú uvádzané ako "idiopatický angioedém".

Frekvencia a relevancia infekčných ochorení kolíše medzi jednotlivými geografickými regiónmi. Napríklad Anisakis simplex, zo skupiny nematód morských rýb, bol zvažovaný ako možná príčina rekurentnej akútnej spontánnej urtikárie v oblastiach sveta, kde sa často konzumujú surové ryby (46). Relevancia *H. pylori*, stomatologických alebo ORL infekcií tiež kolíše medzi skupinami pacientov. Celkovo bude potrebný ďalší výskum na vytvorenie definitívnych odporúčení ohľadom úlohy infekcie pri urtikárii.

Rutinny skrining malignít v diagnostike príčin urtikárie sa neodporúča. Hoci bol zaznamenaná mierne zvýšená prevalencia v Taiwane (47), neexistuje v súčasnosti dostatok dôkazov pre kauzálnu koreláciu urtikárie s neoplastickými ochoreniami. Vylúčenie malignity je však nevyhnutné, ak má pacient suspektnú anamnézu (napríklad náhle chudnutie).

V súčasnosti je jediným všeobecne dostupným testom na skrining autoprotilátok proti buď IgE alebo FcεR1 (vysoko afinitnému receptoru) kožný test s autológym sérom (ASST), nešpecifický skriningový test, ktorý vyhodnocuje prítomnosť histamín-uvolňujúcich faktorov ktoréhokoľvek typu v sére, nie výlučne histamín-uvolňujúcich protilátok. V niektorých krajinách je dostupný test uvoľňovania bazofilov a môže sa použiť. Globálna skúsenosť, ako aj skúsenosť členov panelu je, že zdravé kontroly a pacienti bez CSU nemajú pozitívne reakcie na ASST v zmysle zápalovej červeno sfarbenej morfy (48 – 60). V kontraste k väčšine doteraz publikovaných štúdií niektoré štúdie dokázali relatívne vysokú prevalenciu pozitívnej ASST reaktivity u 30 – 50% dospelých pacientov s alergickými alebo nealergickými respiračnými príznakmi, až do 80% v detskej populácii (53 – 56,61). V dvoch z týchto štúdií malo 40 – 45% zdravých jedincov tiež pozitívne ASST, hoci kritériá, ktoré boli použité na definovanie pozitivity, boli odvodené z kritérií, ktoré boli validované len pre CSU. Význam týchto diskrepancií je nejasný. ASST by sa mal vykonávať veľmi opatrne, nakoľko môže prísť k prenosu infekcie ak je pacientovi omylom aplikované sérum iného pacienta. Citlivejší laboratórny test dokáže vyhodnotiť uvoľňovanie histamínu z bazofilov in vitro. Táto téma je ďalej vyhodnocovaná v samostatnej EAACI/GA²LEN práci (62).

Je možné zvážiť aj ďalšie krvné testy ako je vyšetrenie antinukleárných protilátok, ak to vyplýva z anamnézy pacienta. Súčasné dôkazy ukazujú u niektorých pacientov s CSU aj zvýšenú hodnotu D-diméru, títo pacienti reagovali v nekontrolovanej pilotnej štúdií na antikoagulačnú liečbu (63). To pridáva ďalšie poznatky ku starším správam o antikoagulácii ako alternatívnej liečbe, ale celková relevancia zatiaľ nie je jasná.

V prípade fyzikálnej urtikárie sa rutinná diagnostika zameriava najmä na identifikáciu subtypu náležitými fyzikálnymi stimulačnými testami a na stanovenie prahu pre spusteniereakcie. Ten je dôležitý, nakoľko umožňuje zhodnotiť závažnosť ochorenia a reakciu na liečbu. U väčšiny typov fyzikálnej urtikárie neexistujú žiadne validované nástroje na provokačné testy. Výnimkou je chladová urtikária, kde Peltier zadefinoval základnú provokačnú pomôcku (TempTest) (64, 65), ďalej symptomatický dermografizmus, pre ktorý boli vyvinuté dermografometre (66) a pre oneskorenú tlakovú

urtikáriu (67). Pri ostatných fyzikálnych urtikáriách alebo cholinergnej urtikárii by mali byť použité štandardizované stupňovité provokačné testy pre dané centrum pomocou definovaných metód, napríklad ergometrický provokačný test pri cholinergnej urtikárii. Prvé vyšetrenie má byť štandardne zdokumentované, aby umožňovalo do budúcnosti porovnanie aktivity ochorenia v rôznych časových intervaloch u daného pacienta. Kontaktná urtikária má byť potvrdená kožnými provokačnými testami, napríklad prick testami (68).

U niektorých pacientov s aktívnou CSU zaznamenalo viacero skupín bazopéniu v periférnej krvi a fakt, že krvné bazofily vykazujú znížené IgE-receptorom mediované uvoľňovanie histamínu na anti IgE. U pacientov s CSU boli v boli v kožných léziách aj v koži mimo lézií detekované kožné bazofily. Remisia CSU je spojená so vzostupom počtu bazofilov v krvi a nárastom IgE receptorom spúšťanej reakcie na histamín (69, 70). Tento poznatok je však potrebné preskúmať ďalším výskumom a v súčasnosti nevedie k diagnostickým odporúčeniam. Je však potrebné poznamenať, nízky počet sérových bazofilov by nemal vyústiť do ďalších diagnostických procedúr.

Diagnostika u detí

Urtikária sa môže vyskytnúť vo všetkých vekových skupinách. Akútna spontánna urtikária je častá u detí, najmä u atopikov. V 18-mesačnej štúdií EPAAC sa napríklad vyskytla u 42% placebo liečených detí. K vyvolávajúcim faktorom patrili akútne vírusové infekcie alebo (častejšie u starších detí a dospelých) požitie potravy ako mlieko, vajcia, alebo arašidy, voči ktorým boli deti senzibilizované. U týchto mladých pacientov je potravou indukovaná generalizovaná akútna urtikária často predzvesťou anafylaxie. Títo pacienti by preto mali byť vyšetrení na senzibilizáciu na potraviny v anamnéze, aby sa potvrdil ich špecifický potravinový spúšťač a vylúčením tejto potravy by sa tak predišlo ďalším epizodám. Príčiny CSU sa u detí a nezdať byť odlišné oproti dospelým. Je evidentné, že rozdiely medzi vyvolávajúcimi príčinami urtikárie u detí a dospelých sú len malé, čo naznačuje, že diagnostický prístup by mal byť podobný ako u dospelých (71 – 73), s výnimkou detí do 3 rokov (74). Sú však, zdá sa, rozdiely vo frekvencii výskytu niektorých vyvolávajúcich faktorov (75).

Manažment urtikárie

Základné fakty

1. Urtikária je definovaná (s výnimkou akútnej urtikárie) ako chronický stav, kde čiastočne neznáme stimuly vyvolávajú uvoľnenie mediátorov z mastocytov, ktoré vedie k malému (urtika) alebo väčšiemu a hlbšiemu (angioedém) edému kože. Zatiaľ čo klasifikácia rôznych podtypov je dôležitá z hľadiska diagnostického prístupu, terapeutický prístup je univerzálny a je založený na rovnakých princípoch ako u iných s mastocytmi súvisiacich ochorení v oblasti alergie: (i) eliminácia/vyhýbanie sa príčinám, spúšťačom alebo stimulom, (ii) symptomatická farmakologická liečba

s redukciami uvoľňovania mediátorov z mastocytov a/alebo so znížením účinku týchto mediátorov na cieľový orgán, a (iii) indukcia tolerancie.

2. Pre ochorenia súvisiace s mastocytmi v oblasti alergie a imunológie (n.b. alergológia a imunológia pokrýva nie len priamo od IgE závislé alergické reakcie), je spoločnou črtou fakt, že samotná vyvolávajúca príčina je chronická. Závažnosť príznakov a povaha a veľkosť stimulu alebo stimulov provokujúcich príznaky kolíše od jedného pacienta k druhému. Preto pacient s alergiou na peľ trávy alebo na arašidy je asymptomatický ak nie je v kontakte so stimulom a pacienti s chladovou alergiou môžu byť asymptomatickí v teplom podnebí, ale nie sú zdraví. Manažment a liečba musí vziať do úvahy tieto rozdiely. Na liečbu urtikárie, ako aj pri iných alergických alebo imunologických ochoreniach, je potrebný algoritmus, ktorý účinkuje u väčšiny pacientov s ľahko liečiteľnými príznakmi, a aj u tých, ktorí sú na liečbu refraktérnejší. Je tiež potrebné zvážiť, že potreba liečby v rámci tohto algoritmu môže v čase kolísat (krok nahor-krok nadol). Postup je zhodný s hodnotením závažnosti u iných ochorení v oblasti alergológie a imunológie (76,77).

3. Akútna urtikária sa líši od všetkých ostatných typov. Liečba sa zvyčajne zameriava na symptomatickú úľavu.

Má mať liečba urtikárie za cieľ úplnú kontrolu príznakov?

Odporúčame zamerať sa na kompletnú kontrolu príznakov čo najbezpečnejším spôsobom (silné odporúčenie/klinický konsenzus podľa WHO v súlade s Chartou spojených národov).

Identifikácia a eliminácia/vyhýbanie sa stimulu

Pre tento terapeutický prístup je základom exaktná diagnostika. Identifikácia príčiny urtikárie však nie je žiaľ jednoducho možná vo väčšine prípadov, napríklad infekcie môžu byť príčinou, agravujúcim faktorom alebo neasociovanou komorbidity.

Ak dôjde k remisii po eliminácii suspektnej látky, len rekurencia príznakov v dvojito zaslepenom provokačnom teste poskytne definitívny dôkaz kauzálnej súvislosti, pretože ku spontánnej remisii urtikárie môže dôjsť náhodne paralelne, a nie v dôsledku eliminácie suspektnej príčiny alebo spúšťača.

Lieky

Ak sa suponujú lieky ako spúšťač CSU, majú sa úplne vysadiť alebo nahradiť inou triedou, ak sú nevyhnutné. Lieky spôsobujúce nealergické hypersenzitívne reakcie (prototypom sú NSAID) môžu nielen vyvolať, ale aj zhoršiť už existujúcu CSU (78), takže eliminácia v takom prípade len zlepší príznaky.

Fyzikálne podnety

Vyhýbanie sa fyzikálnym stimulom v liečbe fyzikálnej urtikárie je žiaduce, ale nie je vždy jednoduché. Podrobné informácie o fyzikálnych vlastnostiach daného stimulu by

mali pomôcť pacientovi vedieť rozpoznať a kontrolovať expozíciu v normálnom každodennom živote. Preto je napríklad dôležité v prípade oneskorenej tlakovej urtikárie/angioedému a pri symptomatickom dermatografizme/urtikária factitia zdôrazniť, že tlak je definovaný ako sila na plochu a že aj jednoduché opatrenia ako rozšírenie rukoväte ťažkých tašiek pri tlakovej urtikárii alebo zníženie trenia v prípade symptomatického dermatografizmu/urticaria factitia môžu byť z hľadiska prevencie príznakov nápomocné. Podobné opatrenia platia pre chladovú urtikáriu, kde sa nesmie zabúdať na vplyv faktora chladu v chladnom vetre. Pre solárnu urtikáriu môže byť dôležitá presná identifikácia rozsahu vyvolávajúcich vlnových dĺžok, na presný výber skiel okuliarov alebo kontaktných šošoviek s UV-A filtrom. U mnohých pacientov je však prah pre relevantný fyzikálny spúšťač nízky, a tak úplný ústup príznakov je v skutočnosti nemožný. Ťažká dermatografická urtikária sa niekedy zamieňa s CSU, pretože pozorovať na prvý pohľad spontánne vznikajúce urtiky dokonca aj na voľných miestach odevu alebo neúmyselné škriabanie sa pacienta spôsobí vznik urtiky v tejto oblasti.

Eradikácia infekčných organizmov a liečba zápalového procesu

V kontraste ku fyzikálnej urtikárii, potenciálne ochorenie potencujúce faktory bývajú pri chladovej a dermatografickej urtikárii nájdené len občas (symptomatický dermatografizmus/urtikária factitia). Často je hlásená spojitosť CSU s množstvom zápalových alebo infekčných ochorení. Toto sa v niektorých prípadoch považuje za závažné, ale niektoré štúdie ukazujú protichodné výsledky a majú metodologické slabosti. K infekciám, ktoré by mali byť náležite liečené, patria infekcie gastrointestinálneho traktu, ako H.pylori (aj keď asociácia s urtikáriou nemusí byť u daného pacienta jednoznačná a meta-analýza ukazuje celkovo málo dôkazov pre túto liečbu (79), H. pylori by mal byť eradikovaný, pretože je asociovaný s rakovinou žalúdka) alebo bakteriálne infekcie nazofaryngu (41,80 – 83). Je treba eliminovať možnosť črevných parazitov, čo je v priemyselne vyspelých krajinách zriedkavá príčina CSU (84). V minulosti sa za veľmi dôležitú príčinu CSU považovala červná kandidóza (85), ale súčasné poznatky nedokázali nájsť významnú kauzálnu spojitosť. Okrem infekčných ochorení boli identifikované ako potenciálne kauzálne procesy pre CSU chronické zápalové procesy na podklade iných ochorení. To platí najmä pre gastritídu, refluxnú ezofagitídu, alebo zápal žľazových ciest alebo žľazníka (37,86). Avšak podobne ako pri infekciách nie je jednoduché zistiť, či sú relevantné pre CSU.

Redukcia funkčných autoprotilátok

Stále je len málo skúseností v liečbe CSU zameranej na priamu redukciiu funkčných autoprotilátok pomocou plazmaferézy, o ktorej bolo dokázané, že má dočasný efekt u niektorých ťažko postihnutých pacientov (87). Vzhľadom na vysoké náklady je táto liečba vyhradená pre pacientov s CSU a pozitívnymi autoprotilátkami, ktorí nereagujú na žiadnu inú formu liečby.

Diétne opatrenia

IgE-mediovaná potravinová alergia je zriedka vyvolávajúcou príčinou CSU (36, 37). Ak je identifikovaná, musia byť vylúčené zo stravy špecifické potravinové alergény. V podskupine pacientov s CSU boli pozorované pseudoalergické reakcie (non-IgE mediované hypersenzitívne reakcie) voči prirodzene sa vyskytujúcim zložkám potravín a v niektorých prípadoch k potravinovým aditívam (36,37, 88 – 90). Od posledných smerníc bola navrhovaná diéta bez pseudoalergénov úspešne testovaná v rôznych krajinách (91).

Podobne ako lieky vyvolať aj zhoršiť CSU môžu pseudoalergény (92). V týchto prípadoch by mala byť na dlhšie obdobie, minimálne 3 – 6 mesiacov, zahájená diéta obsahujúca len nízke hladiny prirodzených aj umelých potravinových pseudoalergénov. Je potrebné podčiarknuť, že vylúčenie alergénov I. typu spôsobí ústup urtikárie v priebehu 24 – 48 hodín, ak sú relevantné alergény eliminované rýchle, pokým v prípade pseudoalergie musí byť často diéta dodržiavaná minimálne 3 týždne, kým je pozorované zlepšenie stavu. Podrobné informácie o kontrole diéty je možné nájsť v citovaných článkoch. Je však treba zdôrazniť, že miera úspešnosti môže výrazne kolísť podľa regionálnych rozdielov v potravinách a stravovacích návykoch. Ohľadom účinku potravín spôsobujúcich urtikáriu, najmä v oblastiach, kde sa každodenná strava výrazne líši od západnej Európy, je potrebný podrobnejší výskum.

Mali by sa pacienti s alergickou senzibilizáciou (pozitívne špecifické IgE/kožné prick testy) vyhýbať určitým potravinám?

Odporúčame, aby pacienti so známou senzibilizáciou potvrdenou špecifickými IgE na potraviny vyhýbali len tým potravinám, kde je dostatok informácií potvrdzujúcich senzibilizáciu (napríklad dvojito zaslepený orálny provokačný test alebo jednoznačná anamnéza - na potvrdenie, že senzibilizácia má pre urtikáriu klinickú relevantnosť (silné odporúčenie/vysoká úroveň dôkazov).

Majú v rozšírenom diagnostickom postupe chronickej spontánnej urtikárie význam diéty s vylúčením pseudoalergénov?

Odporúčame aplikovať diéty s vylúčením pseudoalergénov (látky vyvolávajúce reakcie nealergickej hypersenzitivity) v rozšírenom diagnostickom postupe chronickej spontánnej urtikárie len u pacientov s dennými alebo takmer dennými príznakmi (silné odporúčenie/vysoká úroveň dôkazov).

Indukcia tolerancie

U niektorých podtypov urtikárie môže pomôcť indukcia tolerancie. Príkladom je chladová urtikária, cholinergná urtikária a solárna urtikária, kde bola dokonca dokázaná efektívnosť liečby UV-A svetlom počas 3 dní (93). Tolerancia indukcie však trvá len niekoľko dní, preto je potrebná trvalá denná expozícia stimulu v prahových hodnotách, čo napríklad nie je znášané pacientmi v prípade studených kúpeľov.

Symptomatická farmakologická liečba

Hlavným liečebným postupom v liečbe je však symptomatická úľava na oslabenie účinku mediátorov z mastocytov, ako histamín, PAF a iné, na cieľové orgány. Mnoho príznakov urtikárie je mediovaných primárne účinkami histamínu na H1-receptory, ktoré sa nachádzajú na endoteliálnych bunkách (urtika) a na senzorických nervoch (pruritus). Preto má v liečbe urtikárie rozhodujúci vplyv kontinuálna liečba H1-antihistaminikami (bezpečnostné údaje sú dostupné o kontinuálnom užívaní niekoľko rokov). Kontinuálne užívanie H1-antihistaminík pri chronickej urtikárii nie je podporované len výsledkami klinických štúdií (94,95), ale aj mechanizmom účinku týchto liekov, t.j. že sú inverznými agonstami s preferenčnou afinitou pre inaktívny stav histamínového H1 receptora a stabilizujú ho v tejto konformácii, čím posúvajú rovnováhu v prospech inaktívneho stavu.

V niektorých prípadoch, najmä pri CSU, sa však na ochorenie podieľajú aj iné mediátory mastocytov (PAF, leukotriény, cytokíny) a pozorovať pomnoženie viacerých typov buniek vrátane bazofilov, lymfocytov a eozinofilov (96). Tieto môžu v plnej miere reagovať na nízky bolus kortikosteroidov a môžu byť naopak refraktérne na antihistaminiká.

Antihistaminiká sú na liečbu urtikárie dostupné od 50-tých rokov minulého storočia. Najstaršia prvá generácia antihistaminík má však výrazné anticholinergné a sedatívne účinky na centrálny nervový systém (CNS), ktoré trvajú viac ako 12 hodín, zatiaľ čo antipruritický účinok trvá len 4 – 6 hodín. Preto bolo popísaných veľa interakcií sedatívnych antihistaminík s alkoholom a liekmi ovplyvňujúcimi CNS, ako sú analgetiká, hypnotiká, sedatíva a antidepresíva, či anxiolytiká. Okrem toho môže prvá generácia antihistaminík interferovať s REM fázou spánku (rapid eye movement) a vplyvať na učenie a výkonnosť. V nedávno publikovanom stanovisku GA²LEN (97) sa silno odporúča nepoužívať viac prvogeneračné antihistaminiká v prípade alergie u dospelých, a najmä nie u detí. Tento názor zdieľajú Smernice WHO pre alergickú rinitídu a jej vplyv na astmu (ARIA) (98). Naše smernice preto odporúčajú nepoužívať tieto sedatívne antihistaminiká v rutinnom manažmente chronickej urtikárie ako lieky prvej voľby, s výnimkou tých málo miest na svete, v ktorých nie sú dostupné moderné antihistaminiká 2. generácie. Toto odporúčenie je založené na silných dôkazoch týkajúcich sa potenciálnych závažných nežiaducich účinkov starých sedatívnych antihistaminík (boli hlásené letálne predávkovania) a dostupnosti moderných druhogeneračných antihistaminík celosvetovo s nízkymi nákladmi na liečbu, ktoré nielen že nemajú sedatívne vedľajšie účinky, ale majú aj vyššiu účinnosť a trvanie účinku. Vedľajšie účinky

prvej generácie H1-antihistaminík sú najviac vyjadrené pri prometazíne, difenhydramíne, ketotiféne a chlorfeniramine a sú dobre preskúmané. Lieky prechádzajú hematoencefalickou bariérou, viažu sa na H1 receptory v CNS a interferujú s neurotransmiterovými účinkami histamínu. Štúdie s pozitronovou emisnou tomografiou potvrdzujú ich penetráciu do mozgu u človeka. Obsadenosť H1 receptorov v CNS má priamy súvis s účinkami na funkciu CNS (99). Postihnutie je výrazné najmä ak človek má za úlohu vykonávať viacero funkcií naraz (multitasking) alebo vykonávať komplexné senzomotorické činnosti ako je šoférovanie. Staré antihistaminiká 1. generácie sú obzvlášť problematické u starších pacientov, u ktorých zvyšujú riziko poklesu vnímania, pozornosti, spôsobujú poruchy artikulácie, zmenu vedomia a kolapsové stavy. Dávky liekov ako sú dyfenhydramín, hydroxyzín a doxepín sú pri urtikárii v porovnaní s ich dávkou z indikácie nespavosti (t.j. na vyvolanie útlmu), vysoké, napríklad 3 mg doxepínu.

Vývoj moderných druhogeneračných antihistaminík viedol ku vzniku liekov, ktoré majú minimálny alebo úplne žiadny sedatívny účinok a nemajú anticholinergné účinky. Avšak dva zo skorších moderných druhogeneračných liekov, astemizol a terfenadín, ktoré boli pôvodne pro-liekmi (pro-drug) vyžadujúcimi na plnú aktiváciu prítomnosť hepatálneho metabolizmu. V prípade, že tento metabolizmus bol blokován konkomitantným podávaním ketokonazolu alebo erytromycínu, mali kardiotoxické účinky. Tieto dva lieky vo väčšine krajín už nie sú dostupné a odporúčame, aby sa už nepoužívali.

Ďalší pokrok z hľadiska liekovej bezpečnosti znamenal vývoj nových moderných antihistaminík druhej generácie - cetirizínu (metabolit hydroxyzínu), loratadínu a fexofenadínu, z ktorých niektoré sú úplne nesedatívne metabolity skorších sedatívnych antihistaminík. Na zoznam moderných antihistaminík 2. generácie sú pridané acrivastín, azelastín, bepotastín, bilastín, desloratadín - aktívny metabolit

loratadínu, ebastín, epinastín, levocetirizín - aktívny enantiomér cetirizínu, mequitazín, mizolastín, olopatadín a rupatadín (99). Mnohé z týchto antihistaminík neboli dôkladne skúmané pri urtikárii, a sú medzi nimi výrazné klinické rozdiely. Len sedem z nich (cetirizín, desloratadín, fexofenadín, levocetirizín, loratadín, rupatadín a bilastín) bolo podrobne testovaných pri urtikárii. Súhrnom je možné povedať, že moderné druhogeneračné antihistaminiká je treba považovať za lieky prvej línie symptomatickej liečby urtikárie, vzhľadom na ich vyhovujúci bezpečnostný profil. Avšak v súčasnosti chýbajú dobre dizajnované klinické štúdie, ktoré by porovnávali účinnosť a bezpečnosť moderných druhogeneračných H1 antihistaminík pri CSU.

Existuje veľké množstvo štúdií, ktoré ukazujú u individuálnych pacientov na výhody vyššej dávky antihistaminík (100 – 102), čo potvrdzuje výsledky skorších štúdií, ktoré prišli k rovnakému záveru pri prvogeneračných antihistaminikách (103,104). Je to možné verifikovať v štúdiách používajúcich až 4-násobne vyššie než odporúčené dávky bilastínu, cetirizínu, desloratadínu, levocetirizínu, fexofenadínu a rupatadínu (100,101,105 – 107).

Okrem toho nová štúdia dokázala benefit užívania desloratadínu a levocetirizínu v dávkach až do štvornásobku odporúčenej dávky u väčšiny pacientov (105).

Z týchto štúdií teda vyplýva, že väčšina pacientov s urtikáriou, ktorí nereagujú na bežnú dávku, bude profitovať zo zvýšeného dávkovania antihistaminík. Moderné druhogeneračné antihistaminiká v odporúčaných dávkach sú liečbou prvej línie v prípade urtikárie, a zvýšenie dávky je liečbou druhej línie. (Obr. 2).

Je pri druhogeneračných H1-antihistaminikách užitočné zvýšenie dávky až na štvornásobok ako druhá línia liečby, ktorú treba uprednostniť pre inou liečbou urtikárie?

Odporúčame podať ako terapeutický test až štvornásobok dávky moderných druhogeneračných H1-antihistaminík ako druhú líniu liečebného algoritmu.

Majú v liečbe urtikárie moderné H1-antihistaminiká 2. generácie prednosť pred H1-antihistaminikami 1. generácie?

Odporúčame, aby boli v liečbe urtikárie H1-antihistaminiká 2. generácie uprednostňované pred prvogeneračnými antihistaminikami (silné odporúčenie/vysoká úroveň dôkazov).

Sú moderné H1-antihistaminiká 2. generácie prvou líniou liečby urtikárie uprednostňovanou pred inými schválenými liekmi?

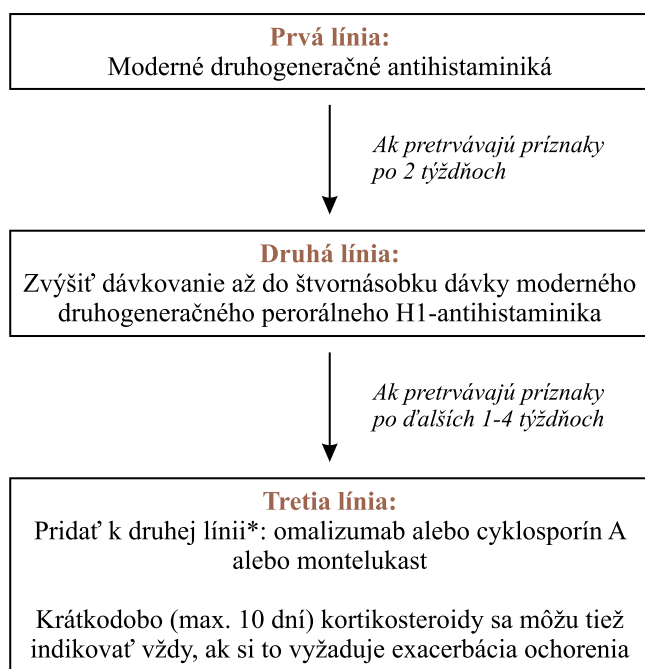
Odporúčame, aby sa H1-antihistaminiká 2. generácie používali ako liečba prvej línie urtikárie (silné odporúčenie/vysoká úroveň dôkazov).

Majú byť moderné druhogeneračné H1-antihistaminiká užívané pravidelne alebo podľa potreby?

Odporúčame užívať moderné druhogeneračné perorálne H1-antihistaminiká kontinuálne v najnižšej potrebnej dávke, a nie podľa potreby (silné odporúčenie/vysoká kvalita dôkazov).

Majú sa užívať zároveň rôzne druhy H1-antihistaminík?

Odporúčame uprednostniť zvýšenie dávky moderného druhogeneračného perorálneho H1-antihistaminika, ktoré nespôsobuje sedáciu až na štvornásobok (silné odporúčenie/vysoká kvalita dôkazov) pred kombinovaním rôznych H1-antihistaminík súčasne (silné odporúčenie/nízka kvalita dôkazov).



Obr. 2 • Odporúčený algoritmus liečby urtikárie.

*Poradie uvedených liekov tretej línie neodráža preferenciu.

Prvá línia - vysoká kvalita dôkazov: nízke náklady na dennú dávku a celosvetová dostupnosť (t.j. moderné druhoгенераčné antihistaminiká sú dostupné aj v rozvojových krajinách a väčšinou sú lacnejšie než staré antihistaminiká so sedatívnym účinkom), keďže počas je oveľa dlhší, veľmi dobrý bezpečnostný profil, dobrá účinnosť.

Druhá línia - vysoká kvalita dôkazov: nízke náklady, dobrý bezpečnostný profil, dobrá účinnosť.

Tretia línia - pridanie k antihistaminikám. Cyklosporín A - vysoká kvalita dôkazov: stredné až vysoké náklady, stredný profil bezpečnosti, dobrá účinnosť. Omalizumab - vysoká kvalita dôkazov: vysoké náklady, veľmi dobrý bezpečnostný profil, veľmi dobrá účinnosť. Montelukast - nízka kvalita dôkazov: nízke náklady, dobrá bezpečnosť, nízka účinnosť. Krátkodobo podávané kortikosteroidy - nízka kvalita dôkazov: nízke náklady, celosvetová dostupnosť, dobrý bezpečnostný profil (len pre krátkodobé podanie), dobrá účinnosť počas užívania, ale veľmi krátko trvajúci účinok.

Ak nedôjde k zlepšeniu, majú sa použiť vyššie než štvornásobné dávky H1-antihistaminík?

Odporúčame uprednostniť zvýšenie dávky moderných druhoгенераčných H1-antihistaminík, ktoré nespôsobujú sedáciu (silné odporúčenie/vysoká kvalita dôkazov) až na štvornásobok a ďalej už dávku nezvyšovať.

Ďalšie terapeutické možnosti u pacientov refraktérnych na antihistaminiká

Bolo dokázané, že omalizumab (anti-IgE) je v liečbe CSU veľmi účinný, a to aj publikáciou kazuistik a súborov pacientov, ako aj v dvojito zaslepených placebom kontrolovaných štúdiách v skupine pacientov refraktérnych na antihistaminiká (108 – 118). Bolo publikované, že

omalizumab (kazuistiky a malé súbory) je účinný v prípade cholinergnej urtikárie (119), chladovej urtikárie (120), solárnej urtikárie (121), tepelnej urtikárie (122), symptomatického dermografizmu (123) a oneskorenej tlakovej urtikárie (124). Pre prehľad z hľadiska indukovateľnej urtikárie pozri Metz et al (125). Omalizumab je účinný už v dávkach od 150 do 300 mg mesačne, často nezávisle od hladiny celkového IgE v sére (126).

Je omalizumab užitočný v liečbe pacientov, ktorí nereagujú na vysoké dávky H1-antihistaminík ako tretia línia liečby?

Odporúčame terapeutický test s omalizumabom ako prídavnou liečbou k moderným druhoгенераčným H1-antihistaminikám ako tretiu líniu v algoritme liečby urtikárie (silné odporúčenie/vysoká kvalita dôkazov).

Cyklosporín A má tiež stredne výrazný, priamy účinok na uvoľňovanie mediátorov z mastocytov (127,128). Dôkazy, že cyklosporín je účinný, pochádzajú z dvojito zaslepených placebom kontrolovaných štúdií je to jediný liek tohto typu, ktorý inhibuje uvoľňovanie histamínu z bazofilov. Účinnosť cyklosporínu A v kombinácii s modernými druhoгенераčnými H1-antihistaminikami bola dokázaná v placebom kontrolovaných štúdiách (129,130), ako aj v štúdiách s otvorenou kontrolou (131), ale tento liek nie je možné odporúčať ako štandardnú liečbu pre vysoký výskyt nežiaducich účinkov (130). Odporúča sa len u pacientov s ťažkým ochorením refraktérnym na akúkoľvek dávku antihistaminika, cyklosporín A má však oveľa lepší pomer riziko/benefit než dlhodobé užívanie kortikosteroidov.

Je cyklosporín A užitočný ako prídavná liečba u pacientov, ktorí nereagujú na vysoké dávky H1-antihistaminík ako tretia línia liečby?

Odporúčame terapeutický test s cyklosporínom A ako prídavnou liečbou k moderným druhoгенераčným H1-antihistaminikám ako tretiu líniu v algoritme liečby urtikárie (silné odporúčenie/vysoká kvalita dôkazov).

Niektoré staršie štúdie posudzovali používanie antileukotriénov. Tieto štúdie je ťažké porovnať pre rozdielnosť skúmaných populácií: napríklad do štúdie vstúpili len pacienti s intoleranciou acylpyrínu alebo intoleranciou potravinových aditív, alebo vylúčenie ASST pozitívnych pacientov zo štúdie. Celkovo je úroveň dôkazov pre účinnosť antileukotriénov (antagonistov leukotriénových receptorov) v prípade urtikárie nízka, ale najlepšia je u montelukastu.

Majú sa antileukotriény používať ako tretia línia liečby urtikárie?

Navrhujeme realizovať terapeutický test s motelukastom ako prídavnou liečbou k moderným druhoгенераčným H1-antihistaminikám ako tretiu líniu v algoritme liečby urtikárie (slabé odporúčenie/nízka kvalita dôkazov).

V súčasnosti sa často úspešne používajú u mnohých alergických ochorení topické kortikosteroidy, ale v prípade urtikárie topické steroidy nepomáhajú (s možnou výnimkou samotnej tlakovej urtikárie ako alternatívna liečba s nízkou kvalitou dôkazov). Ak sa podávajú systémové kortikosteroidy, sú potrebné dávky medzi 20 – 50 mg/deň, ktoré majú štandardné nežiaduce účinky pri dlhodobom podávaní. Je silne odporúčané nepoužívať dlhodobé kortikosteroidy mimo špecializovaných pracovísk, ak je možné sa im vyhnúť. Je potrebné poznamenať, že v niektorých krajinách nie sú steroidy schválené na liečbu chronickej urtikárie (napríklad v Nemecku je prednison schválený len na liečbu akútnej urtikárie). V prípade akútnej urtikárie a akútnych exacerbácií CSU však krátkodobé podanie do 10 dní môže pomôcť znížiť trvanie/aktivitu ochorenia (132,133). Dobře dizajnované klinické štúdie však chýbajú.

Majú sa perorálne kortikosteroidy používať na liečbu urtikárie?

Odporúčame nepoužívať dlhodobé systémové kortikosteroidy v liečbe urtikárie (silné odporúčenie/vysoká kvalita dôkazov) a navrhujeme realizovať terapeutický test krátkodobého podania systémových kortikosteroidov pri urtikárii ako tretiu líniu liečby alebo ako možnosť liečby akútnej exacerbácie (slabé odporúčenie/nízka kvalita dôkazov)

Zatiaľ čo u väčšiny pacientov s urtikáriou dokážu antihistaminiká podávané až do štvornásobku výrobcom odporúčenej dávky príznaky kontrolovať, pre zostávajúcich nereagujúcich pacientov je potrebná alternatívna voľba. Pred prechodom na alternatívnu liečbu sa odporúča vyčekať 1 – 4 týždne, aby sme počkali na plnú efektivitu liečby.

Keďže závažnosť urtikárie môže kolísat' a spontánna remisia môže nastať kedykoľvek, odporúča sa aj prehodnotiť potrebu pokračovania alebo alternatívnej voľby každých 3 – 6 mesiacov.

S výnimkou omalizumabu a cyklosporínu A, ktoré sa oba používajú obmedzene pre vysoké náklady na liečbu, sú mnohé alternatívne postupy liečby, ako kombinácie moderných druhogeneračných H1-antihistaminík s antileukotriénmi, založené na klinických štúdiách s nízkymi úrovňami dôkazov (Tabuľka č. 5). Na základe úrovne dôkazov je preto množstvo alternatív pre liečbu tretej línie limitované (pozri algoritmus Obr. 2).

Pre používanie H2-antagonistov a dapsonu, ktoré boli odporúčané v predchádzajúcej verzii smerníc je príliš málo dôkazov na ich zachovanie v liečebnom algoritme, ale môžu byť relevantné, keďže sú veľmi cenovo prijateľné v niektorých slabších zdravotných systémoch. V prípade sulfasalazínu, metotrexátu, interferonu, plazmaferézy, fototerapie a intravenózných imunoglobulínov (IVIG) boli publikované len štúdie nízkej kvality alebo súbory prípadov (2) (Tabuľka č. 5).

Antagonisti tumor-necrosis faktora alfa (TNF-alfa) (134) a IVIG (135 – 138), ktoré sa úspešne použili v kazuistikách, sa odporúčajú na používanie len v špecializovaných centrách ako posledná možnosť (napríklad anti-TNF-alfa na oneskorenú tlakovú urtikáriu a IVIG na CSU).

Fototerapia bola úspešne použitá pri mastocytóze a je užitočná u pacientov rezistentných na liečbu (139). Na liečbu CSU a symptomatického dermatografizmu je možné pridať k liečbe antihistaminikami na 1-3 mesiace liečbu UV-A, PUVA a UV-B (nb-UVB) (140 – 142).

Na druhej strane bolo v dvojito zaslepených placebom kontrolovaných štúdiách dokázané, že niektoré predtým navrhované liečebné alternatívy sú neefektívne a nemali by sa v bežných prípadoch viac používať (hoci stupeň odporúčenia je nízky). Patria k nim kyselina tranexamová a chromoglykát sodný v prípade CSU (143,144), nifedipín pri symptomatickom dermatografizme/urticaria factitia (145), a kolchicín a indometacín v prípade oneskorenej tlakovej urtikárie (146,147). Je však potrebný podrobnejší výskum u jednotlivých podskupín, pretože nedávno ukázala pilotná štúdia (63) s pacientmi so zvýšenými hladinami D-diméru, že liečba kyselinou tranexamovou môže byť účinná. Toto podporujú aj iní autori skúmajúci antikoagulanciu u urtikárie, ako je uvedené vyššie.

Liečba špeciálnych skupín/populácií

Deti

Mnoho klinikov používa v liečbe detí s alergiami prvo-generačné sedatívne H1-antihistaminiká ako prvú líniu liečby, kde predpokladajú, že bezpečnostný profil týchto liekov je lepšie známy ako u moderných H1-antihistaminík druhej generácie pre ich dlhší čas na trhu. Okrem toho podávanie moderných H1-antihistaminík druhej generácie nie je schválené u detí pod 6 mesiacov, zatiaľ čo odporúčenia pre prvogeneračné H1-antihistaminiká sú niekedy menej jasné, pretože tieto lieky boli schválené v čase, keď kód 78 dobrej klinickej praxe pre farmaceutický priemysel bol menej prísny. Následkom toho volia mnohí lekári prvogeneračné H1-antihistaminiká, ktoré, ako bolo uvedené vyššie, majú nižší bezpečnostný profil než moderné H1-antihistaminiká druhej generácie. Expertný panel vydal silné odporúčenie, aby sa v kojeneckom a detskom veku nepoužívali prvogeneračné antihistaminiká. Preto sa u detí odporúča rovnaká liečba prvej línie a zvyšovanie dávky (prepočítané na hmotnosť) ako u dospelých. Používať by sa mali len lieky s potvrdenou účinnosťou a bezpečnosťou v pediatrickej populácii. Podrobne boli u detí skúmané cetirizín, desloratadín, fexofenadín, levocetirizín a loratadín a ich dlhodobá bezpečnosť bola v pediatrickej populácii potvrdená. Okrem toho voľba moderných H1-antihistaminík druhej generácie u detí závisí od veku a dostupnosti, pretože nie všetky sú dostupné vo forme sirupu alebo rýchlo rozpustných tabliet vhodných pre deti a najnižší odporúčaný vek sa tiež v jednotlivých krajinách líši. Všetky ďalšie kroky majú byť založené na individuálnom zhodnotení stavu.

Má sa u detí používať rovnaký algoritmus liečby?

Navrhujeme, aby sa u detí s chronickou urtikáriou používal rovnaký liečebný algoritmus (slabé odporúčenie/klinický konsenzus).

Gravidné a dojčiacie ženy

V princípe rovnaké stanoviská sa vzťahujú na gravidné a dojčiacie ženy. Na jednej strane by sme sa mali vyhnúť podávaniu akejkoľvek systémovej liečby gravidným ženám, najmä v prvom trimestri. Na druhej strane gravidné ženy majú právo na najlepšiu možnú liečbu. Hoci nebola bezpečnosť liečby u gravidných žien s urtikáriou systematicky študovaná, je potrebné zdôrazniť, že možné negatívne účinky zvýšených hladín histamínu, vyskytujúcich sa pri urtikárii v gravidite tiež neboli preskúmané. Z hľadiska liečby neboli doteraz hlásené žiadne vrodené chyby u žien užívajúcich moderné H1-antihistaminiká druhej generácie v gravidite. Dostupné sú len malé súbory v štúdiách s cetirizínom (148) a jedna veľká metaanalýza pre loratadín (149). Okrem toho je v súčasnosti dostupných niekoľko moderných H1-antihistaminík druhej generácie bez lekárskeho predpisu a používajú sa široko u alergickej rinitídy aj urtikárie, a preto je treba počítať s tým, že mnoho žien užívalo tieto lieky najmä na začiatku gravidity, minimálne dokiaľ bola gravidita potvrdená. Našou povinnosťou je najvyššia možná bezpečnosť v gravidite a odporúčenie pre používanie moderných H1-antihistaminík druhej generácie je preferovať loratadín s možnou extrapoláciou na desloratadín a cetirizín s možnou extrapoláciou na levocetirizín. Všetky H1-antihistaminiká sa vylučujú v nízkych koncentráciách do materského mlieka. Odporúča sa používanie moderných H1-antihistaminík druhej generácie, pretože u dojčených detí sa ojedinele prejavila sedácia zo starých H1-antihistaminík prvej generácie prenesených do materského mlieka.

Zvýšenie dávky moderných H1-antihistaminík druhej generácie sa v gravidite musí zvažovať opatrne, pretože neboli realizované bezpečnostné štúdie, a pri loratadíne je nutné mať na pamäti, že tento liek sa metabolizuje v pečeni. Lieky

prvej generácie sa môžu opatrne zvažovať ak podľa príznakov čelíme nereagovaniu na moderné H1-antihistaminiká druhej generácie. Použitie prvogeneračných antihistaminík bezprostredne pred pôrodom môže vyvolať depresiu dychového centra a ďalšie nežiaduce účinky u novorodenca (H1-antihistaminiká prvej generácie s najlepšimi údajmi o bezpečnosti v gravidite sú chlorfeniramin a difenhydramín). Všetky ďalšie kroky by mali byť založené na individuálnom zhodnotení, s uprednostnením liekov, ktoré majú uspokojivý pomer rizika a benefitu u gravidných žien a novorodencov s ohľadom na teratogenicitu a embryo-toxicitu. Napríklad cyklosporín A, hoci nie je teratogénny, je v modeloch na zvieratách embryo-toxický a u ľudí sa spája s predčasným pôrodom a nízkou pôrodnou hmotnosťou (medián trvania gestácie detí narodených matkám užívajúcim cyklosporín je 35,7 týždňa a medián pôrodnej hmotnosti detí je 2,2 kg). Či sú benefity cyklosporínu pri chronickej urtikárii hodné rizika u gravidných žien musí byť posúdené od prípadu k prípadu. Všetky rozhodnutia by však mali byť prehodnocované podľa súčasných odporúčení publikovaných štátnymi kontrolnými orgánmi.

Má sa u gravidných a dojčiacich žien používať rovnaký liečebný algoritmus?

U gravidných a dojčiacich žien navrhujeme pri chronickej urtikárii rovnaký liečebný algoritmus (slabé odporúčenie/klinický konsenzus).

Potreba ďalšieho výskumu

Panel expertov a účastníci identifikovali niekoľko oblastí, ktoré si vyžadujú ďalší výskum. Tieto body sumarizuje Tabuľka č. 6.

Tabuľka č. 6 • Oblasti budúceho výskumu pri urtikárii

- Globálna epidemiológia, u dospelých a detí
- Socioekonomické následky
- Identifikácia faktorov aktivujúcich mastocyty/bazofily
- Identifikácia nových histologických markerov
- Identifikácia sérových biomarkerov aktivity urtikárie/aktivácie mastocytov
- Stanovenie minimálnych signifikantných rozdielov pre nástroje, ktorými sa hodnotí aktivita ochorenia alebo vplyv relevantnej odpovede (ako UAS, CU-Q2oL)
- Klasifikácia úlohy koagulačných/antikoagulačných faktorov pri CSU
- Vývoj komerčne dostupných *in vitro* testov pre detekciu sérových autoprotílátok pre antiIgE alebo anti FcεRI
- Klasifikácia asociovaných psychiatrických/psychosomatických ochorení a ich vplyvu
- Patomechanizmus pri urtikárii/angioedéme rezistentných na antihistaminiká
- Dvojito zaslepené kontrolné štúdie porovnávajúce rozdielne moderné H1-antihistaminiká druhej generácie vo vyšších dávkach pri CSU a rôznych podtypoch urtikárie
- Vplyv pravidelného užívania verzus liečba podľa potreby u H1-antihistaminík na trvanie urtikárie/závažnosť urtikárie
- Multicentrické štúdie na možné vplyvy antikoagulancií (perorálnych a derivátov heparínu) na CSU
- Kontrolované multicentrické štúdie o možnom účinku pridania antiH1, montelukastu, sulfónov, metotrexátu, azathioprinu

PodĎakovanie

Tieto smernice sú výsledkom formalizovaného medzinárodného procesu, na ktorom sa podieľalo okrem štyroch základných spoločností mnoho spoločností a ktorý odráža medzinárodný konsenzus. Národné postupy, ktoré sú načrtnuté zúčastnenými národnými spoločnosťami, sa môžu odlišovať. Zatiaľ čo celosvetová harmonizácia liečby je možná len čiastočne, harmonizácia nomenklatúry, klasifikácie

a prístupov k liečbe je vysoko potrebná. Ďakujeme AAAAI pre jej prínos, posúdenie a starostlivé poznámky počas celého procesu vývoja smerníc. Na stretnutiach o Smerniciach pre urtikáriu boli prítomní dvaja anglicky hovoriaci pacienti.

Konflikt záujmov

Kompletná deklarácia konfliktov záujmov zo strany autorov je uvedená v on-line verzii tohto článku.

Literatúra

- Zuberbier, T., Asero, R., Bindslev-Jensen, C., Walter Canonica, G., Church, M.K., Gimenez-Arnau, A. et al.: EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*, 2009;64: 1417–1426.
- Zuberbier, T., Asero, R., Bindslev-Jensen, C., Canonica, W.G., Church, M.K., Gimenez-Arnau, A.M. et al.: EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009;64:1427–1443.
- Zuberbier, T., Greaves, M.W., Juhlin, L., Kobza-Black, A., Maurer, D., Stingl, G. et al.: Definition, classification, and routine diagnosis of urticaria: a consensus report. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2001;6:123–127.
- Zuberbier, T., Greaves, M.W., Juhlin, L., Merk, H., Stingl, G., Henz, B.M.: Management of urticaria: a consensus report. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2001;6:128–131.
- Zuberbier, T., Bindslev-Jensen, C., Canonica, G.W., Grattan, C.E., Greaves, M.W., Henz, B.M. et al.: EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy* 2006;61:321–331.
- Zuberbier, T., Bindslev-Jensen, C., Canonica, G.W., Grattan, C.E., Greaves, M.W., Henz, B.M. et al.: EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006;61:316–320.
- Guyatt, G.H., Oxman, A.D., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Vist, G.E., Liberati, A. et al.: Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336:1049–1051.
- Guyatt, G.H., Oxman, A.D., Kunz, R., Vist, G.E., Falck-Ytter, Y., Schunemann, H.J.: What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336:995–998.
- Guyatt, G.H., Oxman, A.D., Vist, G.E., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Alonso-Coello, P. et al.: GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–926.
- Brozek, J.L., Baena-Cagnani, C.E., Bonini, S., Canonica, G.W., Rasi, G., van Wijk, R.G. et al.: Methodology for development of the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma guideline 2008 update. *Allergy* 2008;63:38–46.
- Schunemann, H.J., Jaeschke, R., Cook, D.J., Bria, W.F., El-Solh, A.A., Ernst, A. et al.: An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:605–614.
- Haas, N., Schadendorf, D., Henz, B.M.: Differential endothelial adhesion molecule expression in early and late whealing reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;115:210–214.
- Peteiro, C., Toribio, J.: Incidence of leukocytoclastic vasculitis in chronic idiopathic urticaria. Study of 100 cases. *Am J Dermatopathol* 1989;11:528–533.
- Ito, Y., Satoh, T., Takayama, K., Miyagishi, C., Walls, A.F., Yokozeki, H.: Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases. *Allergy* 2011;66:1107–1113.
- Zuberbier, T., Schadendorf, D., Haas, N., Hartmann, K., Henz, B.M.: Enhanced P-selectin expression in chronic and dermatographic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;114:86–89.
- Hermes, B., Prochazka, A.K., Haas, N., Jurgovsky, K., Sticherling, M., Henz, B.M.: Upregulation of TNF-alpha and IL-3 expression in lesional and uninvolved skin in different types of urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(2 Pt 1):307–314.
- Greaves, M.W.: Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995;332:1767–1772.
- Kaplan, A.P.: Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med* 2002;346:175–179.
- Baiardini, I., Braidó, F., Bindslev-Jensen, C., Bousquet, P.J., Brzoza, Z., Canonica, G.W. et al.: Recommendations for assessing patient-reported outcomes and health-related quality of life in patients with urticaria: a GA2LEN taskforce position paper. *Allergy* 2011;66:840–844.
- O'Donnell, B.F., Lawlor, F., Simpson, J., Morgan, M., Greaves, M.W.: The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997;136:197–201.
- Baiardini, I., Giardini, A., Pasquali, M., Dignetti, P., Guerra, L., Specchia, C. et al.: Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. *Allergy* 2003;58:621–623.
- Poon, E., Seed, P.T., Greaves, M.W., Kobza-Black, A.: The extent and nature of disability in different urticarial conditions. *Br J Dermatol* 1999;140:667–671.

23. Baiardini, I., Pasquali, M., Braido, F., Fumagalli, F., Guerra, L., Compalati, E. et al.: A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). *Allergy* 2005;60:1073–1078.
24. Dias, G.A., Pires, G.V., Valle, S.O., Franca, A.T., Papi, J.A., Dortas, S.D.Jr. et al.: Cross-cultural adaptation of the Brazilian-Portuguese version of the chronic urticaria quality-of-life questionnaire – CU-Q2oL. *Allergy* 2011;66:1487–1493.
25. Mlynek, A., Magerl, M., Hanna, M., Lhachimi, S., Baiardini, I., Canonica, G.W. et al.: The German version of the Chronic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire: factor analysis, validation, and initial clinical findings. *Allergy* 2009;64:927–936.
26. Valero, A., Herdman, M., Bartra, J., Ferrer, M., Jauregui, I., Davila, I. et al.: Adaptation and validation of the Spanish version of the Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL). *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:426–432.
27. Kocaturk, E., Weller, K., Martus, P., Aktas, S., Kavala, M., Sarigul, S. et al.: Turkish version of the chronic urticaria quality of life questionnaire: cultural adaptation, assessment of reliability and validity. *Acta Derm Venereol* 2012;92:419–425.
28. Brzoza, Z., Badura-Brzoza, K., Mlynek, A., Magerl, M., Baiardini, I., Canonica, G.W. et al.: Adaptation and initial results of the Polish version of the GA2LEN chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-Q(2)oL). *J Dermatol Sci* 2011;62:36–41.
29. Weller, K., Groffik, A., Magerl, M., Tohme, N., Martus, P., Krause, K. et al.: Development, validation, and initial results of the angioedema activity score. *Allergy* 2013;68:1185–1192.
30. Mlynek, A., Zalewska-Janowska, A., Martus, P., Staubach, P., Zuberbier, T., Maurer, M.: How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008;63:777–780.
31. Mathias, S.D., Crosby, R.D., Zazzali, J.L., Maurer, M., Saini, S.S.: Evaluating the minimally important difference of the urticaria activity score and other measures of disease activity in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:20–24.
32. Zuberbier, T., Maurer, M.: Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol* 2007;87:196–205.
33. Magerl, M.A., Altrichter, S., Boodstein, N., Guzelbey, O., Keßler, B., Krause, K. et al.: Urticaria – classification and strategies for diagnosis and treatment. *CME Dermatol* 2008;3:2–18.
34. Ventura, M.T., Napolitano, S., Menga, R., Cecere, R., Asero, R.: Anisakis simplex hypersensitivity is associated with chronic urticaria in endemic areas. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;160:297–300.
35. Daschner, A., Pascual, C.Y.: Anisakis simplex: sensitization and clinical allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:281–285.
36. Juhlin, L.: Recurrent urticaria – clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol* 1981;104:369–381.
37. Zuberbier, T., Chantraine-Hess, S., Hartmann, K., Czarnetzki, B.M.: Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria – a prospective study. *Acta Derm Venereol* 1995;75:484–487.
38. Hide, M., Francis, D.M., Grattan, C.E., Hakimi, J., Kochan, J.P., Greaves, M.W.: Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine-release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993;328:1599–1604.
39. Fiebiger, E., Hammerschmid, F., Stingl, G., Maurer, D.: Anti-FcεpsilonR1α autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure–function relationship. *J Clin Invest* 1998;101:243–251.
40. Buhner, S., Reese, I., Kuehl, F., Lochs, H., Zuberbier, T.: Pseudoallergic reactions in chronic urticaria are associated with altered gastroduodenal permeability. *Allergy* 2004;59:1118–1123.
41. Wedi, B., Raap, U., Kapp, A.: Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:387–396.
42. Wedi, B., Wagner, S., Werfel, T., Manns, M.P., Kapp, A.: Prevalence of Helicobacter pylori-associated gastritis in chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;116:288–294.
43. Wedi, B., Kapp, A.: Helicobacter pylori infection in skin diseases: a critical appraisal. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:273–282.
44. Altrichter, S., Peter, H.J., Pisarevskaja, D., Metz, M., Martus, P., Maurer, M.: IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase – a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS ONE* 2011;6:e14794.
45. Magerl, M., Borzova, E., Gimenez-Arnau, A., Grattan, C.E., Lawlor, F., Mathelier-Fusade, P. et al.: The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias – EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy* 2009;64:1715–1721.
46. Foti, C., Nettis, E., Cassano, N., Di Mundo, I., Vena, G.A.: Acute allergic reactions to Anisakis simplex after ingestion of anchovies. *Acta Derm Venereol* 2002;82:121–123.
47. Chen, Y.J., Wu, C.Y., Shen, J.L., Chen, T.T., Chang, Y.T.: Cancer risk in patients with chronic urticaria: a population-based cohort study. *Arch Dermatol* 2012;148:103–108.
48. Sabroe, R.A., Grattan, C.E., Francis, D.M., Barr, R.M., Kobza-Black, A., Greaves, M.W.: The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999;140:446–452.
49. Asero, R., Tedeschi, A., Lorini, M., Salimbeni, R., Zanoletti, T., Miadonna, A.: Chronic urticaria: novel clinical and serological aspects. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1105–1110.
50. Asero, R., Tedeschi, A., Lorini, M.: Autoreactivity is highly prevalent in patients with multiple intolerances to NSAIDs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:468–472.
51. Confino-Cohen, R., Aharoni, D., Goldberg, A., Gurevitch, I., Buchs, A., Weiss, M. et al.: Evidence for aberrant regulation of the p21Ras pathway in PBMCs of patients with chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:349–356.
52. Metz, M., Gimenez-Arnau, A., Borzova, E., Grattan, C.E., Magerl, M., Maurer, M.: Frequency and clinical implications of skin autoreactivity to serum versus plasma in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:705–706.

53. Guttman-Yassky, E., Bergman, R., Maor, C., Mamorsky, M., Pollack, S., Shahar, E.: The autologous serum skin test in a cohort of chronic idiopathic urticaria patients compared to respiratory allergy patients and healthy individuals. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:35–39.
54. Jang, A.S., Park, J.S., Lee, J.H., Park, S.W., Kim, D.J., Park, C.S.: Autologous serum skin test for autoantibodies is associated with airway hyperresponsiveness in patients with asthma. *Respiration* 2007;74:293–296.
55. Comi, A.L., Tedeschi, A., Lorini, M., Miadonna, A.: Novel clinical and serological aspects in non-allergic asthma. *Respir Med* 2007;101:2526–2533.
56. Tedeschi, A., Comi, A.L., Lorini, M., Tosini, C., Miadonna, A.: Autologous serum skin test reactivity in patients with non-allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2005;35:849–853.
57. Grattan, C.E., Wallington, T.B., Warin, R.P., Kennedy, C.T., Bradfield, J.W.: A serological mediator in chronic idiopathic urticaria – a clinical, immunological and histologicalevaluation. *Br J Dermatol* 1986;114:583–590.
58. Niimi, N., Francis, D.M., Kermani, F., O'Donnell, B.F., Hide, M., Kobza-Black, A. et al.: Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Investig Dermatol* 1996;106:1001–1006.
59. Fagiolo, U., Cancian, M., Bertollo, L., Peserico, A., Amadori, A.: Inhibitory effect of heparin on skin reactivity to autologous serum in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1143–1147.
60. Asero, R., Tedeschi, A., Lorini, M., Caldironi, G., Barocci, F.: Sera from patients with multiple drug allergy syndrome contain circulating histamine-releasing factors. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;131:195–200.
61. Mari, A.: Allergy-like asthma and rhinitis. A cross-sectional survey of a respiratory cohort and a diagnostic approach using the autologous serum skin test. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;133:29–39.
62. Konstantinou, G.N., Asero, R., Maurer, M., Sabroe, R.A., Schmid-Grendelmeier, P., Grattan, C.E.: EAACI/GA2LEN Position Paper: the autologous serum skin test in urticaria: literature review and consensus panel recommendations. *Allergy* 2009;64:1256–1268.
63. 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;152:384–389.
64. Siebenhaar, F., Staubach, P., Metz, M., Magerl, M., Jung, J., Maurer, M.: Peltier effect-based temperature challenge: an improved method for diagnosing cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1224–1225.
65. Mlynek, A., Magerl, M., Siebenhaar, F., Weller, K., Vieira Dos Santos, R., Zuberbier, T. et al.: Results and relevance of critical temperature threshold testing in patients with acquired cold urticaria. *Br J Dermatol* 2010;162:198–200.
66. Mlynek, A., Vieira dos Santos, R., Ardelean, E., Weller, K., Magerl, M., Church, M.K. et al.: A novel, simple, validated and reproducible instrument for assessing provocation threshold levels in patients with symptomatic dermographism. *Clin Exp Dermatol* 2013;38:360–366.
67. Lawlor, F., Black, A.K.: Delayed pressure urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:247–258, vi–vii.
68. Gimenez-Arnau, A., Maurer, M., De La Cuadra, J., Maibach, H.: Immediate contact skin reactions, an update of Contact Urticaria, Contact Urticaria Syndrome and Protein Contact Dermatitis – “A Never Ending Story”. *Eur J Dermatol* 2010;20:552–562.
69. Grattan, C.E., Dawn, G., Gibbs, S., Francis, D.M.: Blood basophil numbers in chronic ordinary urticaria and healthy controls: score and other measures of disease activity in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:20–24.
70. Eckman, J.A., Hamilton, R.G., Gober, L.M., Sterba, P.M., Saini, S.S.: Basophil phenotypes in chronic idiopathic urticaria in relation to disease activity and autoantibodies. *J Invest Dermatol* 2008;128:1956–1963.
71. Bailey, E., Shaker, M.: An update on childhood urticaria and angioedema. *Curr Opin Pediatr* 2008;20:425–430.
72. Novembre, E., Cianferoni, A., Mori, F., Barni, S., Calogero, C., Bernardini, R. et al.: Urticaria and urticaria related skin condition/disease in children. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2008;40:5–13.
73. Ehlers, I., Niggemann, B., Binder, C., Zuberbier, T.: Role of nonallergic hypersensitivity reactions in children with chronic urticaria. *Allergy* 1998;53:1074–1077.
74. Legrain, V., Taieb, A., Sage, T., Maleville, J.: Urticaria in infants: a study of forty patients. *Pediatr Dermatol* 1990;7:101–107.
75. Greaves, M.W.: Chronic urticaria in childhood. *Allergy* 2000;55:309–320.
76. Bousquet, J., Bachert, C., Canonica, G.W., Casale, T.B., Cruz, A.A., Lockey, R.J. et al.: Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD). *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:428–433.
77. Bousquet, J., Mantzouranis, E., Cruz, A.A., Ait-Khaled, N., Baena-Cagnani, C.E., Bleecker, E.R. et al.: Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:926–938.
78. Mathelier-Fusade, P.: Drug-induced urticarias. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;30:19–23.
79. Shakouri, A., Compalati, E., Lang, D.M., Khan, D.A.: Effectiveness of Helicobacter pylori eradication in chronic urticaria: evidencebased analysis using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation system. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:362–369.
80. Wedi, B., Raap, U., Wiczorek, D., Kapp, A.: Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009;5:10.
81. Liutu, M., Kalimo, K., Uksila, J., Kalimo, H.: Etiologic aspects of chronic urticaria. *Int J Dermatol* 1998;37:515–519.
82. Di Campli, C., Gasbarrini, A., Nucera, E., Franceschi, F., Ojetti, V., Sanz Torre, E. et al.: Beneficial effects of Helicobacter pylori eradication on idiopathic chronic urticaria. *Dig Dis Sci* 1998;43:1226–1229.

83. Baskan, E.B., Turker, T., Gulten, M., Tunali, S.: Lack of correlation between *Helicobacter pylori* infection and autologous serum skin test in chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* 2005;44:993–995.
84. Henz, B.M., Zuberbier, T.: Causes of urticaria. In: Henz, B.M., Zuberbier, T., Grabbe, J., Monroe, E., editors. *Urticaria – clinical, diagnostic and therapeutic aspects*. Berlin: Springer Verlag, 1998:19–38.
85. Champion, R.H., Roberts, S.O., Carpenter, R.G., Roger, J.H.: Urticaria and angioedema. A review of 554 patients. *Br J Dermatol* 1969;81:588–597.
86. Bruno, G., Andreozzi, P., Graf, U.: Exercise-induced urticaria – angioedema syndrome: a role in gastroesophageal reflux. In: Vena, G.A., Puddu, P., editors. *Proceedings of the International Symposium on Urticaria*. Bari: Publ Scientif 1998;85–89.
87. Grattan, C.E., Francis, D.M., Slater, N.G., Barlow, R.J., Greaves, M.W.: Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet* 1992;339:1078–1080.
88. Pfrommer, C., Bastl, R., Vieths, S., Ehlers, I., Henz, B.M., Zuberbier, T.: Characterization of naturally occurring pseudoallergens causing chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:367.
89. Pigatto, P.D., Valsecchi, R.H.: Chronic urticaria: a mystery. *Allergy* 2000;55:306–308.
90. Bunselmeyer, B., Laubach, H.J., Schiller, M., Stanke, M., Luger, T.A., Brehler, R.: Incremental build-up food challenge—a new diagnostic approach to evaluate pseudoallergic reactions in chronic urticaria: a pilot study: stepwise food challenge in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2009;39:116–126.
91. Akoglu, G., Atakan, N., Cakir, B., Kalayci, O., Hayran, M.: Effects of low pseudoallergen diet on urticarial activity and leukotriene levels in chronic urticaria. *Arch Dermatol Res* 2012;304:257–262.
92. Nettis, E., Colanardi, M.C., Ferrannini, A., Tursi, A.: Sodium benzoate-induced repeated episodes of acute urticaria/angio-oedema: randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2004;151:898–902.
93. Beissert, S., Stander, H., Schwarz, T.: UVA rush hardening for the treatment of solar urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:1030–1032.
94. Grob, J.J., Auquier, P., Dreyfus, I., Ortonne, J.P.: How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life. *Allergy* 2009;64:605–612.
95. Weller, K., Ardelean, E., Scholz, E., Martus, P., Zuberbier, T., Maurer, M.: Can on-demand non-sedating antihistamines improve urticaria symptoms? A double-blind, randomized, single-dose study *Acta Derm Venereol* 2013;93:168–174.
96. Vonakis, B.M., Saini, S.S.: New concepts in chronic urticaria. *Curr Opin Immunol* 2008;20:709–716.
97. Church, M.K., Maurer, M., Simons, F.E., Bindslev-Jensen, C., van Cauwenberge, P., Bousquet, J. et al.: Risk of first-generation H (1)-antihistamines: a GA2LEN position paper. *Allergy* 2010;65:459–466.
98. Bousquet, J., Khaltaev, N., Cruz, A.A., Denburg, J., Fokkens, W.J., Togias, A. et al.: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63 (Suppl 86):8–160.
99. Kubo, N., Senda, M., Ohsumi, Y., Sakamoto, S., Matsumoto, K., Tashiro, M. et al.: Brain histamine H1 receptor occupancy of loratadine measured by positron emission topography: comparison of H1 receptor occupancy and proportional impairment ratio. *Hum Psychopharmacol* 2011;26:133–139.
100. Kontou-Fili, K., Paleologos, G., Herakleous, M.: Suppression of histamine-induced skin reactions by loratadine and cetirizine diHCl. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36:617–619.
101. Zuberbier, T., Munzberger, C., Hausteiner, U., Trippas, E., Burtin, B., Mariz, S.D. et al.: Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology* 1996;193:324–327.
102. Kontou-Fili, K., Maniatakou, G., Demaka, P., Paleologos, G.: Therapeutic effect of cetirizine 2 HCl in delayed pressure urticaria. *Health Sci Rev* 1989;3:23–25.
103. Wanderer, A.A., Ellis, E.F.: Treatment of cold urticaria with cyproheptadine. *J Allergy Clin Immunol* 1971;48:366–371.
104. Kaplan, A.P., Gray, L., Shaff, R.E., Horakova, Z., Beaven, M.A.: In vivo studies of mediator release in cold urticaria and cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1975;55:394–402.
105. Staevska, M., Popov, T.A., Kralimarkova, T., Lazarova, C., Kraeva, S., Popova, D. et al.: The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:676–682.
106. Siebenhaar, F., Degener, F., Zuberbier, T., Martus, P., Maurer, M.: High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:672–679.
107. 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;23:1088–1091.
108. Spector, S.L.: TanRA.Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:190–193.
109. Kaplan, A.P.: Treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4:326–331.
110. Metz, M., Maurer, M.: Omalizumab in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:406–411.
111. Ivyanskiy, I., Sand, C., Francis, S.T.: Omalizumab for chronic urticaria: a case series and overview of the literature. *Case Rep Dermatol* 2012;4:19–26.

112. Buyukozturk, S., Gelincik, A., Demirturk, M., Kocaturk, E., Colakoglu, B., Dal, M.: Omalizumab markedly improves urticaria activity scores and quality of life scores in chronic spontaneous urticaria patients: a real life survey. *J Dermatol* 2012;39:439–442.
113. Godse, K.V.: Omalizumab in treatment-resistant chronic spontaneous urticaria. *Indian J Dermatol* 2011;56:444.
114. Magerl, M., Staubach, P., Altrichter, S., Ardelean, E., Krause, K., Metz, M. et al.: Effective treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:665–666.
115. Gober, L.M., Sterba, P.M., Eckman, J.A., Saini, S.S.: Effect of Anti-IgE (Omalizumab) in chronic idiopathic urticaria (CIU) patients. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:S147.
116. Saini, S., Rosen, K.E., Hsieh, H.J., Wong, D.A., Conner, E., Kaplan, A. et al.: A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H-1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:567–573.
117. Maurer, M., Altrichter, S., Bieber, T., Biedermann, T., Brautigam, M., Seyfried, S. et al.: Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:202–209.
118. Groffik, A., Mitzel-Kaoukhov, H., Magerl, M., Maurer, M., Staubach, P.: Omalizumab – an effective and safe treatment of therapyresistant chronic spontaneous urticaria. *Allergy* 2011;66:303–305.
119. Metz, M., Bergmann, P., Zuberbier, T., Maurer, M.: Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008;63:247–249.
120. Boyce, J.A.: Successful treatment of coldinduced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1415–1418.
121. Guzelbey, O., Ardelean, E., Magerl, M., Zuberbier, T., Maurer, M., Metz, M.: Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008;63:1563–1565.
122. Bullerkotte, U., Wiczorek, D., Kapp, A., Wedi, B.: Effective treatment of refractory severe heat urticaria with omalizumab. *Allergy* 2010;65:931–932.
123. Krause, K., Ardelean, E., Kessler, B., Magerl, M., Metz, M., Siebenhaar, F. et al.: Antihistamine-resistant urticaria factitia successfully treated with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2010;65:1494–1495.
124. Bindslev-Jensen, C., Skov, P.S.: Efficacy of omalizumab in delayed pressure urticaria: a case report. *Allergy* 2010;65:138–139.
125. Metz, M., Altrichter, S., Ardelean, E., Kessler, B., Krause, K., Magerl, M. et al.: Anti-immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;154:177–180.
126. Saini, S., Rosen, K.E., Hsieh, H.J., Wong, D.A., Conner, E., Kaplan, A. et al.: A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:567–573.
127. Stellato, C., de Paulis, A., Ciccarelli, A., Cirillo, R., Patella, V., Casolaro, V. et al.: Anti-inflammatory effect of cyclosporin A on human skin mast cells. *J Invest Dermatol* 1992;98:800–804.
128. Harrison, C.A., Bastan, R., Peirce, M.J., Munday, M.R., Peachell, P.T.: Role of calcineurin in the regulation of human lung mast cell and basophil function by cyclosporine and FK506. *Br J Pharmacol* 2007;150:509–518.
129. Grattan, C.E., O'Donnell, B.F., Francis, D.M., Niimi, N., Barlow, R.J., Seed, P.T. et al.: Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* 2000;143:365–372.
130. Vena, G.A., Cassano, N., Colombo, D., Peruzzi, E., Pigatto, P.: Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:705–709.
131. Doshi, D.R., Weinberger, M.M.: Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Dermatol* 2009;26:409–413.
132. Zuberbier, T., Ifflander, J., Semmler, C., Henz, B.M.: Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol* 1996;76:295–297.
133. Asero, R., Tedeschi, A.: Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamineresistant chronic urticaria: a retrospective analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:386–390.
134. Magerl, M., Philipp, S., Manasterski, M., Friedrich, M., Maurer, M.: Successful treatment of delayed pressure urticaria with anti-TNF-alpha. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:752–754.
135. O'Donnell, B.F., Barr, R.M., Black, A.K., Francis, D.M., Kermani, F., Niimi, N. et al.: Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1998;138:101–106.
136. Dawn, G., Urcelay, M., Ah-Weng, A., O'Neill, S.M., Douglas, W.S.: Effect of high-dose intravenous immunoglobulin in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 2003; 149:836–840.
137. Pereira, C., Tavares, B., Carrapatoso, I., Loureiro, G., Faria, E., Machado, D. et al.: Low-dose intravenous gammaglobulin in the treatment of severe autoimmune urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007;39:237–242.
138. Mitzel-Kaoukhov, H., Staubach, P., Muller-Brenne, T.: Effect of high-dose intravenous immunoglobulin treatment in therapyresistant chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104: 253–258.
139. Brazzelli, V., Grasso, V., Manna, G., Barbaccia, V., Merante, S., Boveri, E. et al.: Indolent systemic mastocytosis treated with narrow-band UVB phototherapy: study of five cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:465–469.

140. Hannuksela, M., Kokkonen, E.L.: Ultraviolet light therapy in chronic urticaria. *Acta Derm Venereol* 1985;65:449–450.
141. Borzova, E., Rutherford, A., Konstantinou, G.N., Leslie, K.S., Grattan, C.E.: Narrowband ultraviolet B phototherapy is beneficial in antihistamine-resistant symptomatic dermographism: a pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:752–757.
142. 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;88:247–251.
143. Thormann, J., Laurberg, G., Zachariae, H.: Oral sodium cromoglycate in chronic urticaria. *Allergy* 1980;35:139–141.
144. Laurberg, G.: Tranexamic acid (Cyklokapron) in chronic urticaria: a double-blind study. *Acta Derm Venereol* 1977;57:369–370.
145. Lawlor, F., Ormerod, A.D., Greaves, M.W.: Calcium antagonist in the treatment of symptomatic dermographism. Low-dose and high-dose studies with nifedipine. *Dermatologica* 1988;177:287–291.
146. Lawlor, F., Black, A.K., Ward, A.M., Morris, R., Greaves, M.W.: Delayed pressure urticaria, objective evaluation of a variable disease using a dermatographometer and assessment of treatment using colchicine. *Br J Dermatol* 1989;120:403–408.
147. Dover, J.S., Black, A.K., Ward, A.M., Greaves, M.W.: Delayed pressure urticaria. Clinical features, laboratory investigations, and response to therapy of 44 patients. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:1289–1298.
148. Weber-Schoendorfer, C., Schaefer, C.: The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol* 2008;26:19–23.
149. Schwarz, E.B., Moretti, M.E., Nayak, S., Koren, G.: Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2008;31:775–788.
150. Zuberbier, T., Aberer, W., Asero, R., Bindslev-Jensen, C., Brzoza, Z., Canonica, G.W. et al.: Methods report on the development of the 2013 revision and update of the EAACI/ GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy* 2014, doi:10.1111/all.12370.