БЪЛГАРСКИ АЛИАНС ЗА КЛИНИЧНА И ПРИЛОЖНА АЛЕРГОЛОГИЯ

БЪЛГАРСКО ДЕРМАТОЛОГИЧНО ДРУЖЕСТВО,

СЕКЦИЯ ПО ДЕРМАТОАЛЕРГОЛОГИЯ

Международни насоки за определение, класифициране, диагностициране и лечение на уртикария

български превод на

The International Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria

Под редакцията на:

Проф. д-р Г. Христов

Проф. д-р Р. Дърленски

Проф. д-р Ж. Казанджиева

Проф. д-р Т. Попов

Централна медицинска библиотека **Медицински университет – София**

ISBN 978-619-7829-07-5

Автори:

T. Zuberbier, Z. Abdul Hameed Ansari, A. H. Abdul Latiff, M. M. Abuzakouk, M. S. Agcaoili-De Jesus, R. C. Agondi, M. Al-Ahmad, A. Alangari, H. Alhameli, C. D. Alonso Bello, S. Alshareef, S. Al-Tamemi, S. Altrichter, H. Al Wahshi, S. Aquilina, M. Araújo, R. Arnaout, R. Asero, B. Ballmer-Weber, C. Bangert, A. Bauer, M. Ben-Shoshan, J. Bernstein, C. Bindslev-Jensen, M. Bizjak, I. Boccon-Gibod, H. Bonnekoh, L. Bouillet, K. Brockow, Z. Brzoza, M. Bulatović Ćalasan, A. Bulkhi, T. Buttgereit, A. Bygum, T. Caballero, O. Calderon, R. Campos, M. Cancian, E. Carne, M. A. Castor, I. Cerecedo, T. Çetinarslan, I. Cherrez-Ojeda, N. Chkhikvadze, H. J. Chong-Neto, K. Choo, G. Christoff, C.-Y. Chu, K. Ciupka, N. Conlon, C. Costa, T. Craig, P. Criado, I. Danilycheva, R. Darlenski, E. De Arruda Chaves, L. de Montjoye, M.-S. Doutre, A. Du-Thanh, D. Ebo, S. Elkhalifa, S. Elmariah, T. El-Shanawany, L. F. Ensina, R. Ertaş, R. Fachini Jardim Criado, M. Ferrer, S. Ferrucci, J. S. Fok, D. Fomina, L. Fonacier, G. Fouda, I. Francescantonio, A. Fukunaga, C. A. Galvan Calle, E. Garcia, K. Gáspár, A. Gelincik, S. Geng, K. Godse, M. Gonçalo, M. Gotua, C. Grattan, M. Grosber, G. Guidos Fogelbach, M. Guilarte, R. Guillod, E. Hamelmann, J. Hawkes, K. Hayama, R. Heuer, M. Hide, W. Hoetzenecker, N. Inomata, H.-R. Kang, A. Kaplan, A. Kapp, M. Karam, A. Kasperska-Zajac, C. Katelaris, A. Kessel, M. Khoshkhui, B. Kim, T. Kinaciyan, E. Kocatürk, M. Kolacinska-Flont, P. Kolkhir, G. Konstantinou, M. Kosnik, D. Krasowska, K. Kulthanan, M. S. Kumaran, I. Kuprys-Lipinska, M. Labrador, J. I. Larco, D. Larenas-Linnemann, E. Latysheva, E. Lazaridou, P. Li, H. Lima, U. Lippert, M. Magerl, M. Makris, J. Alves Marcelino, A. V. Marzano, I. Medina, R. Meshkova, D. Micallef, R. Mohammed Ali, C. Mortz, M. Munoz, H. N. G. Oude Elberink, A. Nakonechna, I. Nasr, A. Nast, E. Netchiporouk, E. Nettis, S. Nieto, I. Ogueta, T.-L. Okas, R. Leão Orfali, E. Özkaya, C. Parisi, A. Pennitz, R. Pawankar, M. Pereira, J. Peter, E. Petkova, P. D. Pigatto, I. Podder, T. Popov, G. Porebski, P. Pyatilova, G. D. Ramon, H. A. Ratti Sisa, M. Recto, K. Ress, K. Ridge, M. Riedl, C. Ritchie, N. Rosario Filho, I. Rosmaninho, M. Rudenko, M. Rukhadze, K. Rutkowski, V. Sabato, U. M. Sahiner, S. Saini, F. Saleh Al Sabbagh, A. Salman, F. Salvo, J. Sanchez, A. Santucci, S. Schliemann, P. Schmid-Grendelmeier, B. E. Sekerel, F. Serpa, F. Sheikh, J. Sheikh, H. Shendi, F. Siebenhaar, M. Sonomjamts, A. Soria, B. Sousa Pinto, M. Staevska, P. Staubach, M. Stephan, K. Stevanovic, L. Stingeni, M. Stobiecki, Ö. Su Küçük, G. Sussman, A. Szegedi, S. Takahagi, A. Tanaka, N. Teovska Mitrevska, S. F. Thomsen, E. Toubi, F. Tsatsou, M. Turk, Z. Vadasz, A. Valerieva, S. Valle, M. v. Doorn, B. Veleiro Perez, C. E. Vera Ayala, C. Vestergaard, R. J. Vieira, C. Wakisaka Maruta, B. Wedi, R. N. Werner, E. W. Y. Yap, P. Xepapadaki, Y. Xiang, Y.-M. Ye, P. Yong, G. Yosipovitch, A. Z. J. Zalewska-Janowska, C. Zeyen, M. Metz*, A. M. Giménez-Arnau*.

**Съвместни „последни автори“ с еднакъв принос.*

Научна принадлежност:
Виж **таблица 1** (Членове на експертната група) и **таблица 2** (Членове на групата на EuroGuiDerm за изготвяне на методологията на насоките)

Автор за връзка:
Professor Torsten Zuberbier, M.D.
Institute of Allergology
Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30 Haus II, 12203 Berlin, Germany
Phone: +49 30 450 518135, Fax: +49 30 450 518919
e-mail: torsten.zuberbier@charite.de

Важно:
Този материал като международни насоки не обсъжда по никакъв начин разрешителните и регистрацията на лекарствата, споменати за лечение на уртикарията.
Задължение на лекуващия лекар е да спазва съответните местни правила.

Бележки за употреба / Ограничение на отговорността:
Това е обновена версия на международните насоки за уртикария. Тя се основава на осъвременяването на насоките, публикувани през 2022 г.:

Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, Ballmer-Weber B, Bangert C, Ben-Shoshan M, Bernstein JA, Bindslev-Jensen C, Brockow K, Brzoza Z, Chong Neto HJ, Church MK, Criado PR, Danilycheva IV, Dressler C, Ensina LF, Fonacier L, Gaskins M, Gáspár K, Gelincik A, Giménez-Arnau A, Godse K, Gonçalo M, Grattan C, Grosber M, Hamelmann E, Hébert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Kessel A, Kocatürk E, Kulthanan K, Larenas-Linnemann D, Lauerma A, Leslie TA, Magerl M, Makris M, Meshkova RY, Metz M, Micallef D, Mortz CG, Nast A, Oude-Elberink H, Pawankar R, Pigatto PD, Ratti Sisa H, Rojo Gutiérrez MI, Saini SS, Schmid-Grendelmeier P, Sekerel BE, Siebenhaar F, Siiskonen H, Soria A, Staubach-Renz P, Stingeni L, Sussman G, Szegedi A, Thomsen SF, Vadasz Z, Vestergaard C, Wedi B, Zhao Z, Maurer M. **The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. Allergy. 2022 Mar;77(3):734-766.**

Международните насоки за определение, класифициране, диагностициране и лечение на уртикария са разработени в съответствие с Наръчника за методология на EuroGuiDerm (версия 1.3), който може да бъде намерен на уебстраницата на Европейския дерматологичен форум (EDF), подсекция „Насоки на EuroGuiDerm/EDF“ на адрес: https://www.guidelines.edf.one/guideline-methods. Този труд е лицензиран под Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0. Авторски права © GA2LEN.

Моля, ***вижте Доклада за методологията*** (Methods Report) и ***Доклада за доказателствата*** (Evidence Report) към Международните насоки за определение, класифициране, диагностициране и лечение на уртикария, които са достъпни заедно с основния документ на насоките на уебстраницата на EDF: https://www.guidelines.edf.one/edf-guidelines-and-consensus-statements

БЛАГОДАРНОСТИ:
Авторите биха искали да благодарят на лекарите и специалистите, които допринесоха за разработването на обновяването на насоките чрез активното си участие в процеса за постигане на съгласие и обсъжданията по време на 7-ата международна среща за уртикария през 2024 г. Те биха искали също така да благодарят на националните и международните дружества за финансирането на техните делегати. Бихме искали да изразим своята огромна благодарност към покойния проф. д-р Маркус Маурер за неговия значителен принос в разработването на обновените насоки и за монументалното му влияние върху напредъка в разбирането и лечението на уртикарията[1].

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

Подкрепящи организации:
ACAAI, The American College of Allergy, Asthma and Immunology; AEDV, Academia Española de Dermatologia y Venereologia; AMM, Academy of Medicine of Malaysia; aha, aha! Allergiezentrum Schweiz / Centre d'Allergie Suisse / Centro Allergie Svizzera; AWAN, All Wales Allergy Network; ACIS, Allergy and Clinical Immunology Society, Singapore; ALLSA, Allergy Society of South Africa; AAD, American Academy of Dermatology; ADKD, Anadolu Dermatoloji ve Kozmetoloji Derneği; ABD, Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie e.V.; APAAACI, Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology; AMAEH, Asociación Mexicana de Angioedema Hereditario, A.C.; ASBAI, Associação Brasileira de Alergia e Imunologia; ACP, Association of Clinical Pathologists; ZSD, Association of Slovenian Dermatovenereologists; AAPAG, Asthma and Allergy Patient's Association of Georgia; ASCIA, Australasian Society of Clinical Immunology and Al-

lergy; ÖGAI, Austrian Society for Allergology and Immunology; ÖGDV, Austrian Society of Dermatology and Venereology; ANEV, Autoinflammation Network e.V.; BUG, Belgian Urticaria Grou; SBD, Brazilian Society of Dermatology; SBP, Brazilian Society of Pathology; BSACI, British Society for Allergy & Clinical Immunology; BACTA, Bulgarian Alliance of Clinical and Translational Allergy; BSA, Bulgarian Society of Allergology; CSAAI, California Society of Allergy, Asthma and Immunology; CSACI, Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology; CREAK, Centre de reference for bradykinin-mediated angioedema; SOCHIDERM, Chilean Society of Dermatology and Venereology; CARD, Chinese Association of Rehabilitation Dermatology; CDA, Chinese Dermatologist Association; CMICA, Colegio mexicano de immunología clínica y alergia; DDS, Danish Dermatological Society; DAS, Danish Society of Allergology; NVDV, De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie; DZH, Deri ve Zührevi Hastaliklar Derneği; DST, Dermatological Society of Thailand; DAO, Dermatology Association of Ontario; DAAU, Deutsche Akademie für Allergologie und Umweltmedizin e.V.; DGAKI, German Society for Allergology and Clinical Immunology.; DSAKI, Dutch Society of Allergology and Clinical Immunology; EDF, European Dermatology Forum; EIAS, Estonian Society for Immunology and Allergology; EMBRN, European Mast cell and Basophil Research Network; ACARE, GA²LEN Angioedema Centers of Reference and Excellence; UCARE, GA²LEN Urticaria Centers of Reference and Excellence; GAAACI, Georgian Academy of Allergy, Asthma, and Clinical Immunology; GA2CI, Gulf Academy of Allergy and Clinical Immunology; GAACI, Georgian Association of Allergology & Clinical Immunology; DDG, German Dermatological Society; HDS, Hellenic Dermascopy Society; HSACI, Hellenic Society of Allergology and Clinical Immunology; HAE UK, Hereditary Angioedema; HKIA, Hong Kong Institute of Allergy; IADVL, Indian Association of Dermatologists, Venereologists and Leprologists; IFSI, International Forum for the Study of Itch; ISAA, Iranian Society of Asthma and Allergy; IAAI, Irish Association of Allergy and Immunology; IAACI, Israel Association of Allergy and Clinical Immunology; AAIITO, Association of Italian Hospital Allergists and Immunologists; ITACA, Italian Network for Hereditary and Acquired Angioedema; KDF, Kolkata Derma Forum; KARVA, Koninklijke Artsenvereniging van Antwerpen v.z.w.; KAAACI, Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology; KSACI, Kuwait Society of Allergy and Clinical Immunology; SIAAIC, La Società Italiana di Allergologia, Asma e Immunologia Clinica; MDT, Macedonian Dermatovenerologic Society; MDT, Magyar Dermatológiai Társulat; MSAI, Malaysian Society of Allergy and Immunology; MADV, Maltese Association of Dermatology and Venereology; MSA, Mongolian Society of Allergology; COMPEDIA, Mexican College of Pediatricians Specialists in Clinical Immunology and Allergy; NKUA, National and Kapodistrian University of Athens; NVvAKI, Nederlandse Vereniging voor Allergologie en Klinische Immunologie; NDG, North German Dermatological Society; OSR, Oman Society of Rheumatology; OSACI, Omani Society of Allergy & Clinical Immunology; SPI, Peruvian Immunology Society; PSAAI, Philippine Society of Allergy, Asthma & Immunology; PDS, Polish Dermatological Society; PTA, Polish Society of Allergology; SPAIC, Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica; QAIS, Qatar Allergy & Immunology Society; Royal Belgian Society of Dermatology and Venereology; RUBRA, Rede Urticária Brasil; RAACI, Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists; SAAIS, Saudi Allergy Asthma and Immunology Society; SZD, Slovenian Association of Allergology & Clinical Immunology; SEAAISO, Sociedad Ecuatoriana de Alergia, Asma e Inmunología Centro Sur Occidental; SPAAI, Sociedad Peruana de Alergia, Asma e Inmunología; SPDV, Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia; SIDAPA, Società Italiana di Dermatologia Allergologica, Professionale e Ambientale; SIDeMaST, Società Italiana di Dermatologia medica, chirurgica, estetica e di Malattie Sessualmente Trasmesse; SFA, Société francaise d'allergologie; SORESS, Society of Rhinology & Endoscopic Skull Base Surgery; SSAI, Swiss Society of Allergy and Clinical Immunology; TDA, Taiwanese Dermatological Association; SFD, The French Society of Dermatology; JDA, The Japanese Dermatological Association; JSA, The Japanese Society of Allergology; SEAIC, The Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology; AID, Turkish National Society of Allergy and Clinical Immunology; TDD, Türkiye Dermatoveneroloji Derneği; UNEV, Urticaria Network e.V.; WSAAI, Western Society of Allergy, Asthma & Immunology; WAO, World Allergy Organization.

Цитирайте материала:

Zuberbier T… et al. The International Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. Allergy, 2026; 0:1–51 https://doi.org/10.1111/all.70210

СЪДЪРЖАНИЕ

Резюме 6
Използвани съкращения 7
1.ВЪВЕДЕНИЕ 9
2.МЕТОДИ 10
3.ОПРЕДЕЛЕНИЕ 15
3.1 Определение 15
3.2 Класификация на уртикарията въз основа на продължителността и значимостта на провокиращите фактори 15
3.3 Патофизиологични аспекти. 18
3.4 Тежест на заболяването 19
4. ДИАГНОСТИКА НА УРТИКАРИЯТА 21
4.1 Диагностични изследвания при остра уртикария 21
4.2 Диагностични изследвания при CSU 23
4.2.1 Потвърждаване на CSU и изключване на диференциални диагнози 24
4.2.2 Установяване на основните причини 27
4.2.3 Установяване на състояния, които утежняват активността на заболяването 28
4.2.4 Установяване на съпътстващи заболявания и последствия от CSU 29
4.2.5 Установяване на предиктори за протичането на заболяването и реакцията към лечението. 30
4.2.6 Оценка на активността, въздействието и контрола на заболяването 30
4.3 Диагностично изследване при CIndU 34
4.4 Диагноза при деца 34
5. ЛЕЧЕНИЕ НА УРТИКАРИЯ 35
5.1 Основни съображения. 35
5.2 Установяване и премахване на основните причини и избягване на провокиращите фактори. 36
5.2.1 Лекарства 37
5.2.2 Известни и специфични фактори за появата на CIndU 37
5.2.3 Инфекции и възпалителни процеси 38
5.2.4 Стрес 39
5.2.5 Намаляване на функционалните автоантитела 39
5.2.6 Храна 39
5.3 Постигане на толерантност. 39
5.4 Симптоматично фармакологично лечение 40
5.5 Лечение на специални популации 52
5.5.1 Деца 52
5.5.2 Бременни и кърмещи жени 53
Необходимост от нови научни изследвания в областта 55
Библиография 56
Таблица 1. Членове на експертната група 67
Таблица 2. Членове на групата на EuroGuiDerm за изготвяне на методологията на насоките 89

Резюме

Това обновяване и преразглеждане на международните насоки за уртикария е разработено в съответствие с методите, препоръчани от Cochrane и работната група за оценка, разработване и оценяване на препоръките (GRADE). Тя е инициатива на Глобалната мрежа за качество в областта на алергиите и астмата (GA²LEN) и нейните референтни центрове за качество в областта на уртикария и ангиоедем (UCAREs и ACAREs), с участието на 210 делегати от 106 национални и международни дружества от 59 държави. Конференцията за постигане на споразумение се проведе на 6 декември 2024 г. Настоящите насоки бяха признати и приети от Европейския съюз на медицинските специалисти (UEMS).

Уртикарията е често срещано страдание, причинено от мастоцитите, което се характеризира с бързо появяване на уртики, ангиоедем или и двете. Преобладаването на острата уртикария през целия живот се оценява на приблизително 20%. Хроничната уртикария, категоризирана като хронична спонтанна уртикария или хронична индуцируема уртикария, е инвалидизираща, влошава качеството на живот и засяга производителността на работа и в училище, но са налице нови възможности за лечение. Тази обновена версия на международните насоки за уртикария обхваща определението и класификацията на уртикарията и очертава експертно насочени и основани на доказателства диагностични и терапевтични подходи за различните подтипове уртикария.

Ключови думи: уртикария, ангиоедем, споразумение, основани на доказателства, копривна треска, уртики, сърбеж, мастоцити

Използвани съкращения

AAS	Скорост на ангиоедема
ACARE	Референтен център за качество в областта на ангиоедема
ACE	Ангиотензин-конвертиращ ензим
AECT	Тест за контрол на ангиоедема
AE-QoL	Въпросник за качеството на живот при ангиоедем
AGREE	Оценка на насоките за изследване и оценка
AOSD	Болест на Стил при възрастни
APAAACI	Азиатско-тихоокеанска асоциация по алергология, астма и клинична имунология
APST	Автоложен плазмен кожен тест
ARIA	Алергичен ринит и неговото влияние върху астмата
ASST	Автоложен кожен тест със серум
BAT	Тест за активиране на базофилите
BHRA	Тест за освобождаване на хистамин от базофилите
BSACI	Британско дружество по алергология и клинична имунология
C1INH	C1 естераза инхибитор
C4	C4 комплементен протеин
CAPS	Криопирин-асоциирани периодични симптоми
CholUAS	Оценка на холинергичната уртикария
CIndU	Хронична индуцируема уртикария
CNS	Централна нервна система
COI	Конфликт на интереси
COX-2	Циклооксигеназа-2 ензим
CRP	С-реактивен протеин
CSU	Хронична спонтанна уртикария
CSU^{aiTI}	Хронична спонтанна уртикария от автоимунен тип I или автоалергична CSU
CSU^{aiTIIb}	Хронична спонтанна уртикария, автоимунна тип IIb
CSU^{uc}	CSU с неизвестна причина
CU	Хронична уртикария
CU-Q2oL	Въпросник за качеството на живот при хронична уртикария
CYP	Цитохром P
DPU	Забавена уртикария от натиск
EAACI	Европейска академия по алергология и клинична имунология
EDHM	Еозинофилна дерматоза при хематологична малигненост
EDF	Европейски форум по дерматология
ESR	Скорост на утаяване на еритроцитите
EtD	Доказателства за вземане на решение
FDA	Агенция по храните и лекарствата (САЩ)

FCAS	Семеен автовъзпалителен синдром
GA^{2}CI	Академия по алергология и клинична имунология на Персийския залив
GA^{2}LEN	Глобална мрежа за качество в областта на астмата и алергиите
GRADE	Степенуване на качеството на доказателствата и силата на препоръките
HAE	Наследствен ангиоедем
HES	Хипереозинофилни синдроми
HIDS	Хипер-IgD синдром
IgE/G	Имуноглобулин E/G
IL-4/13	Интерлевкин 4/13
IVIG (също IGIV)	Интравенозни имуноглобулини
MCAS	Синдром на активиране на мастоцитите
MRGPRX2	Mac-свързан G-протеин куплиран рецептор член X2
MWS	Синдром на Макъл-Уелс
NOMID	Неонатално начало на мултисистемно възпалително заболяване
N-PF	Неличен финансов интерес
OAS	Орален алергичен синдром
PAF	Фактор за активиране на тромбоцитите
PF	Личен финансов интерес
PN-F	Личен нефинансов интерес
PROM	Показатели на резултати, докладвани от пациента
PET	Позитронно-емисионна томография
PICO	Прицелна група/Въздействие/Сравнение/Резултат (техника, използвана в медицината
QoL	Качество на живот
REM	Бързо движение на очите
sJIA	Системен ювенилен идиопатичен артрит
TNF	Тумор некротизиращ фактор
TPO	Тиреоидна пероксидаза
TRAPS	Периодичен синдром, свързан с алфа-рецептора на туморния некротизиращ фактор
UAS	Скорост на уртикарията
UCARE	Референтен център за качество в областта на уртикарията
UCT	Тест за контрол на уртикарията
UEMS	Европейски съюз на медицинските специалисти
UV	Ултравиолетови лъчи
НСПВС	Нестероидни противовъзпалителни средства
СЗО	Световна здравна организация

1. Въведение

Това обновяване и преразглеждане на международните насоки за уртикария се основава на доказателства и експертно съгласие и е разработено в съответствие с методите, препоръчани от Cochrane и подхода за "Степенуване на качеството на доказателствата и силата на препоръките" (GRADE). Обсъждането и съгласуването на препоръките е извършено чрез структуриран процес за постигане на съгласие по време на хибридна конференция, проведена на 6 декември 2024 г. в Берлин, Германия.

Насоките са инициатива на Глобална мрежа за качество в областта на астмата и алергиите (GA²LEN) и нейните референтни центрове за качество в областта на уртикарията и ангиоедема (UCAREs и ACAREs), Европейския дерматологичен форум (EDF), Азиатско-тихоокеанската асоциация по алергология, астма и клинична имунология (APAAACI), Американската академия по дерматология (AAD), Британското дружество по алергология и клинична имунология (BSACI) и Академията по алергология и клинична имунология на Персийския залив (GA²CI), които осигуряват финансиране за разработването на насоките. Сегашният документ е обновяване и преработка на международните насоки на EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI за уртикария, публикувани през 2022 г.[1] Финансиране от други източници не е заявено, с изключение на това, че няколко от подкрепящите организации са предоставили средства за пътуване на своите делегати.

Сегашното обновяване и преразглеждане на насоките беше извършено от група от 210 експерти по уртикария от 59 държави, предложени като делегати от 106 участващи национални и/или международни медицински или научни организации и пациентски организации (**таблица 1**). Всички горепосочени организации подкрепят настоящите насоки. Работата на експертната група беше подпомогната от екип методолози на EuroGuiDerm, ръководен от PD Dr. Ricardo Werner (**таблица 2**), и включваше приноса на участниците в хибридната конференция, проведена на 6 декември 2024 г. в Берлин, Германия.

Целта на насоките е да предоставят определение и класификация на уртикарията, като по този начин улеснят тълкуването на данни от различни центрове и райони по света по отношение на основните причини, отключващи фактори, съпътстващи заболявания, тежестта за пациентите и обществото, както и терапевтичната реактивност на подтиповете уртикария. Освен това насоките предоставят препоръки за диагностични и терапевтични подходи при често срещани подтипове на уртикария. Това са международни насоки, които отчитат световното разнообразие на пациенти, лекари, медицински системи и достъп до диагностика и лечение.

2. Методи

Подробните методи, използвани при разработването на тези насоки, са публикувани в отделен доклад за методите, който е достъпен на уебсайта на EDF, заедно с отделен доклад за доказателствата, който включва всички рамки за вземане на решения въз основа на доказателства (https://www.guidelines.edf.one/edf-guidelines-and-consensus-statements).

Насоките вземат предвид инструмента за оценка на насоките за научни изследвания и оценка (AGREE II)[2] и методите, предложени от работната група GRADE. Прегледът на литературата беше проведен, като се използваха методите, посочени в Наръчника на Cochrane за систематични обзори на интервенции.[3]

В обобщение, експерти от 106 дружества бяха предложени да участват в разработването на това обновяване и преоценка на насоките. Всички членове на експертната група получиха покана да подадат онлайн декларация за конфликт на интереси (COI) и да декларират лични финансови интереси (PF), нелични финансови интереси (N-PF) и лични нефинансови интереси (PN-F). Общ преглед на декларациите за P-F конфликти на интереси е даден в доклада за методите. Като цяло, 124 членове на експертната група (59,05%) декларираха, че нямат PF COI.

В обновяването на насоките от 2025 г. бяха въведени пет нови въпроса, отнасящи се до нови лечения, както и въпрос относно използването на биомаркери за прогнозиране на хода на заболяването. Освен това въпрос, включен по-рано в насоките, относно използването на дози, по-високи от четирикратно увеличени обичайните дози на H1-антихистамини от второ поколение беше премахнат поради солидни доказателства против такава препоръка. Освен тези промени бяха използвани същите ключови въпроси, които бяха разработени за версията на насоките, публикувана през 2021 г.[1] Подробности за процесите, използвани за разработване на тези въпроси, са достъпни в доклада за методите на настоящите насоки. Ключовите въпроси бяха зададени според PICO схемата, която определя прицелната група, намесата, сравнението и резултата, използвани за оценка на ефикасността и безопасността. Всички въпроси са включени в заглавието на съответната рамка за вземане на решения въз основа на доказателства. Систематично търсене на рандомизирани и клинично контролирани проучвания е проведено в три бази данни на 9 февруари 2024 г.

Търсенето установява общо 1946 литературни източника. Двама независими рецензенти оценяват литературата и извличат подходящите данни. Премахването на повтарящи се записи и прегледът на заглавията/резюметата водят до 258 източника. След преминаване на допълнителна оценка за допустимост на пълнотекстови източници 246 са изклю-

чени. Общо 12 записа отговарят на показателите за включване. Графичното разпределение на този процес и списък на изключените публикации в пълен текст с причините за изключването им могат да бъдат намерени в отделния доклад за методите.

Където беше възможно, изчислихме мерките за ефекта с доверителни интервали и извършихме метаанализи, използвайки програмата Review Manager.[4] Качеството на доказателствата беше оценено според подхода GRADE.[5] Пет показателя (a. риск от системни грешки/отклонения от достоверността при извършване на проучването; b. непоследователност – липса на еднопосочност на резултатите в различните изследвания, наличие на вариабилност или хетерогенност на резултатите; c. непряк характер на резултатите – няма съответствие между изследваните резултати, методи, участници и характера на проучвания въпрос, липсват преки сравнения между изследваните лечебни и диагностични подходи; d. неточност – получените резултати са различават от истинските стойности, широки доверителни интервали; e. отклонение при подбора на данните за публикуване – публикуват се избирателно само данни, които подкрепят получаване на предварително набелязани резултати) бяха оценени за всеки резултат, което доведе до обща оценка на качеството на доказателствата **(таблица 3).** За измерване на ефекта се използва съотношението на рисковете. Оценката на качеството зависи от и отразява степента на убеденост във верността на оценката при всеки отделен резултат.

Като следваща стъпка се създават рамки за преминаване от доказателства към решения, за да се подпомогне експертната група при вземането на решения за конкретни сравнения относно величината на желателните и нежелателните ефекти; съотношението между тях; да се даде обща представа за качеството на доказателствата. Оценката на доказателствата доведе до 12 нови или актуализирани профила на доказателствата по GRADE и 12 нови или актуализирани рамки за преминаване от доказателства към решения. Обобщение на доказателствата е представено в отделен доклад за доказателствата. След оценка на качеството на доказателствата са изготвени препоръки за всеки от ключовите въпроси, основани на доказателства, като се използва уеднаквена терминология **(таблица 4)**.

Преди конференцията през декември 2024 г. бе проведено обсъждане и предварително гласуване чрез онлайн анкета, за да се запознае експертната група с проектопрепоръките и рамките за вземане на решения въз основа на доказателства. Анкетата имаше за цел също да събере обратна информация за тези препоръки, която впоследствие да бъде използвана за преработка на предложените или за изготвяне на поредица от нови препоръки, които да бъдат представени и гласувани по време на конференцията. Всички членове на експертната група имаха право да участват в обсъждането и предварителното гласуване (независимо дали имаха конфликт на интереси от типа P-F). От 207-те членове на експертната група 127

попълниха анкетата (процент на отговорилите – 61,35%). Резултатите бяха предоставени на експертната група за преглед или включени в рамките за вземане на решения въз основа на доказателства. Всички рамки за превръщане на доказателствата в решения и проекти на препоръки бяха предоставени предварително на участниците в конференцията.

Таблица 3. Обобщение на оценката по GRADE на качеството на доказателствата на рандомизираните клинични проучвания според резултатите

Първоначална оценка на качеството на доказателствата	Критерии, които могат да понижат оценката за качество	Критерии, които могат да повишат оценката за качество	Качество на доказателствата
Високо: Рандомизирани клинични проучвания Ниско: Нерандомизирани наблюдателни проучвания *	– Риск от системни грешки – Непоследователност – Непряк характер – Неточност – Избирателно публикуване	Голям ефект Доза-отговор Остатъчни смущаващи фактори	Висока (++++) Висока степен на убеденост, че истинският ефект е близък до измерения. Умерено (+++) Умерена убеденост в достоверността на измерения ефект: истинският ефект вероятно е близък до измерения, но съществува вероятност той да е съществено различен. Ниска (++) Ниска убеденост в достоверността на измерения ефект: истинският ефект може да се различава значително от измерения. Много ниска (+) Много ниска убеденост в достоверността на ефекта: истинският ефект вероятно се различава значително от оценката на ефекта.

* Не се разглеждат в насоките, съгласно показателите за включване

Таблица 4. Уеднаквена терминология и символи за препоръките в насоките

Сила на препоръката	Терминология	Символи	Значение
Силна препоръка за използване на разглеждан подход	**„Препоръчваме**...“	↑↑	Всички или почти всички осведомени хора биха избрали прилагането на този подход. Лекарите не трябва да отделят много време за вземане на решения съвместно с пациента. Вместо това могат да посветят време за преодоляване на пречките при прилагането и спазването на препоръките. В повечето клинични ситуации препоръката може да бъде приета като политика.
Слаба препоръка за използване на разглеждан подход	**„Предлагаме**...“	↑	Смятаме, че повечето осведомени хора биха избрали прилагането на този подход, но значителен брой биха отказали. Лекарите и другите здравни специалисти трябва да отделят повече време за вземане на решения съвместно с пациента. Здравните политици трябва да включат много заинтересовани страни в дебатите за изготвяне на здравни политики.
Няма препоръка за използване на разглеждан подход	**„Не можем да дадем препоръка** по отношение на...“	**0**	Понастоящем не може да се даде препоръка в подкрепа или против използването на този подход поради определени обстоятелства (например неясно или изместено съотношение полза-риск, липса на данни).
Слаба препоръка **против използване на разглеждан подход**	**„Предлагаме да не се** ...“	↓	Повечето осведомени хора биха отказали използването на този подход, но много биха се съгласили да го приложат.
Силна препоръка **против използване на разглеждан подход или намеса**	**„Препоръчваме да не се използва**...“	↓↓	Всички или почти всички осведомени хора биха отказали да използват този подход. Тази препоръка може да бъде приета като политика в повечето клинични ситуации.

Конференцията за постигане на съгласие се проведе на 6 декември 2024 г. в хибриден формат. Участниците бяха членовете на експертната група и по-широка група от над 100 професионалисти, включително лекари, които се занимават с лечение на пациенти с уртикария, предклинични или клинични изследователи в областта, както и представители на пациентски организации и групи за защита на правата. Конференцията беше отворена и за участие на заинтересовани страни от фармацевтичната индустрия, които обаче нямаха право да гласуват по препоръките. Гласуването се проведе онлайн чрез платформата за анкети Vevox©. За да имат право да гласуват, участниците трябваше да подадат декларация за конфликт на интереси (COI). Всички участници, с изключение на тези, които имаха съответен COI или са наети във фармацевтична компания, имаха право да гласуват и получиха код за достъп до анкетите на живо. По време на конференцията е използвана техниката на номиналната група, за да се улесни обсъждането, преработката и постигането на съгласие по различните препоръки.[7] Всеки проект за препоръка беше представен заедно със съответните доказателства или обосновка. Следваше открита дискусия, предварително гласуване или събиране на предложения за алтернативна формулировка, а след това и окончателно гласуване. В съответствие с Наръчника за насоки на EuroGuiDerm съгласието е силно, когато над 95% от гласувалите са на едно мнение по даден въпрос. При единодушие между 75% и 95% от участниците по даден въпрос се приема наличие на съгласие по него. Всички препоръки бяха гласувани от най-малко 96 участници и бяха приети с най-малко 75% съгласие.

След конференцията текстът на предварително публикуваните насоки[8] беше изменен от координаторите на насоките и екипа от методолози в съответствие с резултатите от гласуването и обсъждането по време на предварителните кръгове на онлайн гласуване и конференцията. Накрая проектът беше прегледан вътрешно от експертната група и външно от участващите национални и международни дружества.

В насоките степента на съгласие, постигната за всяка препоръка, е посочена в **таблица 5**.

Таблица 5. Определения за степента на съгласие съгласно Наръчника за насоки на EuroGuiDerm

Силно съгласие	Съгласие на ≥95% от участниците
Съгласие	Съгласие на >75-95% от участниците
Мнозинството без съгласие	Съгласие на >50-75% от участниците

Всяка препоръка в насоките е форматирана, както е показано в карета 1-3. В горната част на всяко каре е посочен обсъжданият въпрос (напр. „Трябва ли да ... при хронична уртикария?“). В реда под него препоръката е формулирана, като се използват уеднаквените термини и символи, както е показано в **таблица 4**. В каре 1 например можем да видим, че е дадена

силна препоръка (т.е. „Препоръчваме...“ и „↑↑“ в тъмнозелено). Освен това въз основа на информацията, дадена в дясната колона на този ред, можем да видим, че участниците в конференцията са постигнали по тази препоръка и нейната формулировка силно съгласие (≥95%), както и че препоръката се основава на експертно съгласие. Ако препоръката е подкрепена допълнително от доказателства от систематичен обзор на литературата, изразът, използван тук, ще бъде „Основана на доказателства и съгласие (виж Доклад за доказателствата)“, а не „Експертно съгласие“.

В случай че има няколко препоръки, отнасящи се до един и същ въпрос, и всяка от тези препоръки е била гласувана поотделно, те могат да бъдат групирани заедно, както е показано в каре 2. В този случай силата на постигнатите съгласие и доказателства се посочват за всяка препоръка поотделно.

Каре 3 показва пример, когато са дадени две препоръки вместо една. В този случай обаче, тъй като те са гласувани съвместно на конференцията, информацията за силата на съгласие и доказателствата се показва само веднъж и се отнася за двете препоръки.

Каре 1. Формат за индивидуални препоръки в насоките, включително степен на съгласие и доказателства

Трябва ли да … при хронична уртикария?		
Препоръчваме да …	↑↑	Силно съгласие[1] Експертно съгласие
[1] >95% съгласие		

Каре 2. Формат за множество препоръки от насоките, гласувани поотделно, включително степен на съгласие и доказателства за всяка от тях

Трябва ли да … при хронична уртикария?		
Препоръчваме да …	↑↑	Силно съгласие[1] Експертно съгласие
[1] >95% съгласие		
Предлагаме ...	↑	Силно съгласие[1] Експертно съгласие
[1] >95% съгласие		

Каре 3. Формат за множество препоръки от насоките, гласувани съвместно, включително степен на съгласие и доказателства

Трябва ли да … при хронична уртикария?		
Препоръчваме да … **Препоръчваме** да се използва …	↑↑	Силно съгласие[1] Експертно съгласие
[1] >95% съгласие		

3. Определение

3.1 Определение

Уртикарията е състояние, което се характеризира с появата на уртики (копривна треска), ангиоедем или и двете. Уртикарията трябва да се разграничава от други медицински състояния, при които уртики, ангиоедем или и двете могат да се появят като симптоми на спектър от клинични състояния, като анафилаксия, автовъзпалителни синдроми, уртикарен васкулит или брадикинин-медииран ангиоедем, включително наследствен ангиоедем (HAE).

Определение

Уртикарията е състояние, което се характеризира с появата на уртики (копривна треска), ангиоедем или и двете.

А) Уртиката има три типични характеристики:

1. рязко очертано повърхностно централно подуване с променлив размер и форма, почти винаги обградено от рефлекторен еритем;
2. сърбеж или понякога парещо усещане;
3. краткотраен характер, като кожата възвръща нормалния си вид обикновено в рамките на 30 минути до 24 часа.

Б) Ангиоедемът се характеризира със:

1. внезапно, изразено еритемо-едематозно състояние, в резултат на дълбоко подуване в долната дерма и подкожието или лигавиците;
2. изтръпване, парене, стягане и понякога болка, а не сърбеж;
3. по-бавно изчезване в сравнение с уртиките (може да отнеме до 72 часа).

3.2 Класификация на уртикарията въз основа на продължителността и значимостта на провокиращите фактори

Спектърът на клиничните прояви на различните видове и подвидове уртикария е широк. Освен това два или повече различни подвида уртикария могат да съжителстват при един и същ пациент. Уртикарията се класифицира въз основа на два основни показателя: i) продължителността ѝ, като остра или хронична, и ii) ролята на определени провокиращи фактори,

категоризирани като индуцирани или спонтанни. **Острата уртикария** се определя като появата на уртики, ангиоедем или и двете за период от шест седмици или по-малко. **Хроничната уртикария (ХУ)** се определя като появата на уртики, ангиоедем или и двете за период от повече от шест седмици. ХУ може да се проявява с ежедневни или почти ежедневни признаци и симптоми, или с интермитентен/рецидивиращ ход. Когато клиничното протичане не е свързано с определен провокиращ фактор и показва спонтанно протичане, то се описва като **хронична спонтанна уртикария (CSU**). Епизодите на CSU могат да се повторят след месеци или години на пълна ремисия.

Индуцираната уртикария се характеризира с наличието на определени и специфични за подтипа отключващи фактори, водещи до развитие на уртики, ангиоедем или и двете.[9] Определянето на тези фактори е възможно, защото симптомите винаги се появяват при наличието им и никога, когато отключващият фактор липсва. Тези провокатори са специфични. Всеки подтип индуцирана уртикария има свой собствен провокатор, например излагане на студ при студова уртикария, и този провокатор не е от значение при други форми на индуцирана уртикария. Съществуват редки подтипове индуцирана уртикария, при които за индуциране на симптомите е необходимо съчетаното наличие на два или повече специфични провокатора, като например при студ-индуцирана холинергична уртикария.[10] При повечето видове **хронична индуцирана уртикария (CIndU)** симптомите обикновено се появяват в рамките на 10 минути след излагане на отключващия фактор и отшумяват в рамките на 1-3 часа след прекратяване на въздействието му.[11] Съществуват редки подтипове на всички индуцирани уртикарии, които не могат да бъдат обсъдени подробно в настоящото ръководство. При някои пациенти, страдащи от CSU, се наблюдава предизвикано от отключващия фактор увеличаване на уртиките, ангиоедем или и двете. Сред тези провокиращи фактори са стресът и инфекциите. При някои пациенти може да се наблюдава повече от един подтип уртикария, които могат да реагират различно на лечението.[12]

Как трябва да се класифицира уртикарията?		
Препоръчваме уртикарията да се класифицира въз основа на продължителността ѝ като остра (≤6 седмици) или хронична (>6 седмици).	↑↑	Силно съгласие[1] Експертно съгласие
[1] >95% съгласие		
Препоръчваме уртикарията да се класифицира като спонтанна (без определен провокиращ фактор) или индуцирана (с определен конкретен фактор).	↑↑	Силно съгласие[1] Експертно съгласие
[1] >95% съгласие		

Таблица 6 показва класификацията на подтиповете на CU за клинична употреба. Тази класификация е запазена от предишната версия на насоките със силно съгласие (≥95%).

Трябва ли да запазим настоящата класификация на хроничната уртикария в насоките?		
Препоръчваме да се запази настоящата класификация на хроничната уртикария в насоките.	↑↑	Силно съгласие[1] Експертно съгласие
[1] >95% съгласие		

Таблица 6. Препоръчителна класификация на хроничната уртикария

Подтипове на хроничната уртикария	
Хронична спонтанна уртикария (CSU)	**Хронична индуцируема уртикария (CIndU)**
Спонтанно появяване на уртики, ангиоедем или и двете за >6 седмици поради известни[1] или неизвестни причини.	Симптоматичен дермографизъм[2] Студова уртикария[3] Забавена уртикария от натиск[4] Слънчева уртикария Топлинна уртикария[5] Вибрационен ангиоедем[6] Холинергична уртикария Контактна уртикария Аквагенна уртикария
[1]Например, автоимунитет тип I (автоалергия) и автоимунитет тип IIb, с автоантитела, активиращи мастоцитите; [2]Преди наричана *уртикария factitia* или дермографска уртикария; [3]Наричана също уртикария от контакт със студ или придобита уртикария от студ; [4]Наричана също уртикария от натиск; [5]Наричана също контактна уртикария от топлина; [6]Наричана също вибрационен ангиоедем/уртикария. Хроничната уртикария (ХУ) се класифицира като спонтанна (ХСУ) и индуцирана (ХИУ). ХСУ се проявява като ХСУ с известна причина и ХСУ с неизвестна причина. CIndU се подразделя на симптоматичен дермографизъм, студова уртикария, забавена уртикария от натиск, слънчева уртикария, топлинна уртикария и вибрационен ангиоедем (общо наричани хронична физикална уртикария), както и холинергична уртикария, контактна уртикария и аквагенна уртикария. Пациентите с CU могат едновременно да проявяват повече от една форма на CU, включително повече от една форма на CIndU, и често това се случва.	

Уртикарен васкулит, макулопапулозна кожна мастоцитоза (по-рано наричан уртикария пигментоза), индолентна системна мастоцитоза със засягане на кожата, синдром на активиране на мастоцитите (MCAS), автоинфламаторни синдроми (например криопирин-асоциирани периодични синдроми или синдром на Шницлер), ангиоедем, медииран от немастоцитни медиатори (напр. ангиоедем, медииран от брадикинин), и други заболявания и синдроми, които могат да се проявят с уртикарноподобни лезии и/или ангиоедем, не се считат за видове уртикария поради своите ясно различаващи се патофизиологични механизми и/или клинична картина (**таблица 7**).[13]

Таблица 7. Диференциални диагнози на уртикария

• Макулопапулозна кожна мастоцитоза (уртикария пигментоза) и индолентна системна мастоцитоза със засягане на кожата • Синдром на активиране на мастоцитите (MCAS)
• Уртикарен васкулит
• Брадикинин-медииран ангиоедем (напр. HAE)
• Анафилаксия, предизвикана от физически натоварвания
• Криопирин-асоциирани периодични синдроми (CAPS, уртикарен обрив, рецидивиращи пристъпи на треска, артралгия или артрит, възпаление на очите, умора и главоболие), т.е. фамилен автовъзпалителен синдром, свързан с излагане на студ (FCAS), синдром на Мъкъл-Уелс (MWS) или мултисистемно възпалително заболяване с неонатален дебют (NOMID)
• Синдром на Шницлер (повтарящ се уртикарен обрив и моноклонална гамапатия, повтарящи се пристъпи на фебрилитет, болки в костите и мускулите, артралгия или артрит и лимфаденопатия)
• Синдром на Глайх (епизодичен ангиоедем с еозинофилия)
• Синдром на Уелс (грануломатозен дерматит с еозинофилия/еозинофилен целулит)
• Булозен пемфигоид (пребулозен стадий) • Болест на Стил при възрастни (AOSD) • Еозинофилна дерматоза при хематологична малигненост (EDHM) • Хипереозинофилни синдроми (HES)
Тези диференциални диагнози на уртикария често се диагностицират погрешно като уртикария, защото 1) могат да се проявят с уртики, ангиоедем или и двете и/или 2) поради исторически причини. Те обаче са специфични и отличителни клинични състояния.

3.3 Патофизиологични аспекти

Уртикарията е заболяване, причинено предимно от мастоцитите.[14] Сигналите, активиращи мастоцитите при уртикарията, са хетерогенни, разнообразни и варират при пациентите. Те могат да включват цитокини, активирани от Т-клетки, коагулационни фактори, фактори на комплементарната система, невропептиди и IgE и IgG автоантитела.[15] Съобщава се, че при до 6% от пациентите с CSU във високоспециализирана клиника патофизиологията се дължи на два основни автоимунни механизъма: тип I (автоалергия), включващ IgE автоантитела срещу автоалергени, и тип IIb, включващ IgG автоантитела; подгрупа от пациенти с CSU има и двата типа.[16] Значителен брой пациенти с CSU показват признаци на съпътстващи заболявания, причинени от Т-2 възпаление.[17] Все още обаче не е ясно колко от факторите и тяхното взаимодействие действително участват в активирането на мастоцитите при уртикария. Освен хистаминовия рецептор участват и други рецептори, като например MRGPRX2, който води до активиране на сетивните нерви, вазодилатация, екстравазация на плазма, както и привличане на клетки към уртикариалните лезии.[18] Резултатът от активирането на мастоцитите е освобождаването на медиатори като

хистамин и тромбоцитен активиращ фактор (PAF), които са отговорни за сърбежа, вазодилатацията (еритем) и хемоатракцията на възпалителни клетки.

Хистологично уртиките се характеризират с оток на горната и средната част на дермата, с дилатация и повишена пропускливост на посткапилярните венули, както и на лимфните съдове на горната част на дермата. При ангиоедема подобни промени се наблюдават предимно в долната част на дермата и подкожието. Кожата, засегната от уртики, показва смесен възпалителен периваскуларен инфилтрат с променлива интензивност, състоящ се от Т-клетки, еозинофили, неутрофили, базофили, макрофаги и други клетки. При уртикария не се наблюдава характерната за уртикарния васкулит некроза на съдовата стена.[19] Въпреки това в някои случаи на CSU с дълготрайни уртики, при хистопатологията може да се наблюдава леко припокриване.[20] Доказано е, че кожата без лезии на пациенти с CSU показва повишена експресия на адхезивни молекули, инфилтриращи еозинофили, променена експресия на цитокини[21] и понякога леко до умерено увеличение на броя на мастоцитите.[22] Тези констатации подчертават сложната природа на патогенезата на уртикарията, която има много характеристики в допълнение към освобождаването на хистамин от мастоцитите в кожата.[23] Някои от тези характеристики на уртикарията се наблюдават заедно с голямо разнообразие от възпалителни състояния. Следователно не са специфични и нямат диагностична стойност. Необходимо е да се търсят по-специфични хистологични биомаркери за различните подтипове уртикария и за разграничаване на уртикарията от други състояния.[24] Появяват се доказателства, че промените в чревния микробиом могат да играят роля в патофизиологията на уртикарията.[25] Въпреки това, както при дилемата за кокошката и яйцето, не е ясно дали тези промени са причина, или следствие от заболяването. Въпреки това познанията за алергичните заболявания на дихателните пътища сочат, че интервенциите, насочени към модулиране на микробиома, могат да имат благоприятен ефект върху заболяването, както се наблюдава при лечението на риноконюнктивит.[26] Изследването на ролята на микробиома при уртикарията и употребата на пробиотици може да отвори нови пътища за управление на заболяването и стратегии за лечение.[27]

3.4 Тежест на заболяването

Уртикарията е често срещано заболяване, което засяга до 20% от световното население в някакъв момент от живота му, като повече от половината от тези пациенти съобщават за наличие на ангиоедем.[9] Тежестта на CU върху пациентите, техните семейства и приятели, здравната система и обществото е значителна.[28] Нейните изтощителни симптоми – силен сърбеж и уртики – нарушават ежедневните дейности, съня и емоционалното благополучие и могат да създадат цикъл на болезнено, патологично разочароване и понижено качество на живот (QoL), често влошавани от съпътстващи заболявания като тревожност и депресия.[29]

Наличните данни показват, че уртикарията оказва значително влияние както върху обективното функциониране, така и върху субективното усещане за здраве.[30] Показано е, че оценките за качеството на живот на пациенти с CSU са сравними с тези, отчетени при пациенти с ревматоиден артрит или диабет, лекуван с инсулин.[31] Освен това както здравословното състояние, така и субективното удовлетворение на пациенти с CSU са по-ниски в сравнение с тези при здрави индивиди и пациенти с респираторни алергии.[32] CU също така води до значителни икономически разходи за пациентите и обществото.[33]

4. Диагностика на уртикарията

Подробната медицинска анамнеза е от съществено значение за диагностицирането на уртикарията[34] и е първата стъпка в диагностичното изследване на всички пациенти с уртикария. Клиничната анамнеза трябва да включва и наличието на съпътстващи заболявания. Втората стъпка е физикалното изследване на пациента. Тъй като уртиките и ангиоедемът са преходни и може да не са налице по време на физикалното изследване, е важно да се прегледа предишната документация, включително предоставените от пациента фотографии на уртиките и/или ангиоедема.[35] При CU третата стъпка включва основна диагностична оценка, която обхваща ограничен набор от препоръчителни диагностични тестове (вж. **таблица 8**). Допълнителни и индивидуално подбрани диагностични тестове могат да бъдат полезни въз основа на резултатите от първите три стъпки и в зависимост от типа и подтипа на уртикарията (**таблица 8**; разширена диагностична програма).

Наложително е лекарят и пациентът да имат ясно разбиране за целите на всички извършени диагностични тестове. От особено значение е да се намери равновесие между необходимите тестове и желанието на пациента да се търсят причинители. Също така е важно да се обясни на пациента, че CU е предимно автоимунно състояние и че случаите с положителни резултати за IgE-медиирана хранителна или друг вид алергия не означават непременно причинно-следствена връзка с уртикарията, а по-скоро могат да сочат съответна съпътстваща болест.

4.1 Диагностични изследвания при остра уртикария

Острата уртикария, поради самоограничаващия си характер, обикновено не изисква диагностични изследвания, освен подробна анамнеза. Тя е насочена към установяване на възможни провокиращи фактори като скорошни инфекции в момента на появата (например обикновена настинка). Единственото изключение е съмнението за остра уртикария, дължаща се на хранителна алергия при сензибилизирани пациенти, или свръхчувствителност към лекарства, особено към нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС). В такива случаи алергичните тестове, включително провокационните, могат да помогнат за потвърждаване на причинно-следствената връзка между приема на такива провокиращи фактори и уртикарията, както и за намиране на безопасни алтернативи или поносими дози при пациенти, които използват хронично НСПВС поради други заболявания (т.е. коронарна болест, ревматоиден артрит). Обучението на пациентите също може да бъде полезно, за да им позволи да избегнат повторното излагане на съответните причинители. Много е важно да се разграничи острата уртикария от други състояния, придружени от уртики като симптом, като например в хода на анафилактична реакция. При последния случай симптомите не продължават няколко дни, за

разлика от острата уртикария. При ОУ трябва да се обмислят и други диференциални диагнози въз основа на анамнезата на пациента.

Таблица 8. Препоръчителни диагностични тестове при основните подтипове на уртикария

Типове	Подтипове	Рутинни диагностични тестове (препоръчителни за всеки пациент)	Разширена диагностична програма[1] (въз основа на анамнезата) – за установяване на основните причини или провокиращи фактори и за изключване на възможни диференциални диагнози, ако е необходимо
Спонтанна уртикария	**Остра спонтанна уртикария**	Няма	Няма[2]
	CSU	Диференциална кръвна картина. ESR и/или CRP IgG анти-TPO и общо IgE[5]	Избягване на предполагаеми провокатори (напр. лекарства); Диагностични тестове за (не задължително в този ред): (i) инфекциозни заболявания (напр. Helicobacter pylori); (ii) функционални автоантитела (напр. автоложен серумен кожен тест (ASST) и автоложен плазмен кожен тест (APST), тест за активиране на базофили); (iii) нарушения на щитовидната жлеза (щитовидни хормони и автоантитела); (iv) алергия (кожни тестове и/или елиминационни тестове – например елиминационна диета); (v) съпътстваща CIndU[4]; (vi) тежки системни заболявания (напр. триптаза); (vii) други (напр. биопсия на кожни лезии или лабораторен тест за изключване на наследствен ангиоедем); (viii) C4 (скрининг) и C1INH (количество и функция) тестове при пациенти само с фенотип на ангиоедем.
Индуцируема уртикария	**Студова уртикария**	Провокация със студ и тест за определяне прага на въздействие[3,4]	Диференциална кръвна картина и ESR или CRP, изключване на други заболявания, особено инфекции[3,6]
	Забавена уртикария от натиск	Тест за натиск и тест за определяне прага на въздействие[3,4]	Няма
	Топлинна уртикария	Провокация с топлина и тест за определяне прага на въздействие[3,4]	Няма
	Слънчева уртикария	Провокация с ултравиолетова и видима светлина с различни дължини на вълните и тест за определяне прага на въздействие[3]	Изключване на други дерматози, предизвикани от светлина
	Симптоматичен дермографизъм[6]	Провокиране на дермографизъм и тест за определяне прага на въздействие[3,4]	Диференциална кръвна картина, ESR или CRP
	Вибрационен ангиоедем	Тест с вибрация, например Vortex-mixer[4]	Няма
	Аквагенна уртикария	Провокационен тест[4]	Няма
	Холинергична уртикария	Провокационен и тест за определяне прага на въздействие[4]	Няма
	Контактна уртикария	Провокационно тестване[4]	Няма

ESR, скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ); CRP, С-реактивен протеин.
[1]В зависимост от предполагаемата причина.
[2]Освен ако не е силно препоръчано от анамнезата на пациента, например алергия.
[3]Всички тестове се извършват с различни нива на потенциалния провокатор, за да се определи прагът на въздействие.
[4]За подробности относно провокационните и праговите тестове вижте[37]
[5]За пациенти, които се лекуват от специалист
[6]Симптоматичният дермографизъм се характеризира с появата на уртики след мвханична провокация и първоначално е наричан дермографска уртикария

Трябва ли да се извършват рутинни диагностични мерки при остра уртикария?		
Не препоръчваме рутинни диагностични мерки при остра спонтанна уртикария.	↓↓	Съгласие[1] Експертно съгласие
[1] >75% съгласие		

4.2 Диагностични изследвания при CSU

При CSU диагностичното изследване има седем основни цели:

i) да потвърди диагнозата и да изключи възможни диференциални диагнози, особено при пациенти само с ангиоедем;

ii) да търси основните причини за хроничната възпалителна реакция;

iii) да установи съответните състояния, които променят активността на заболяването;

iv) да провери за съпътстващи заболявания;

v) да установи последствията от CSU;

vi) да оцени предикторите за протичането на заболяването и отговора на лечението;

vii) да наблюдава активността, въздействието и контрола на заболяването **(таблица 9)**.[38]

Таблица 9. Цели на диагностичното изследване при пациенти с CSU[38]

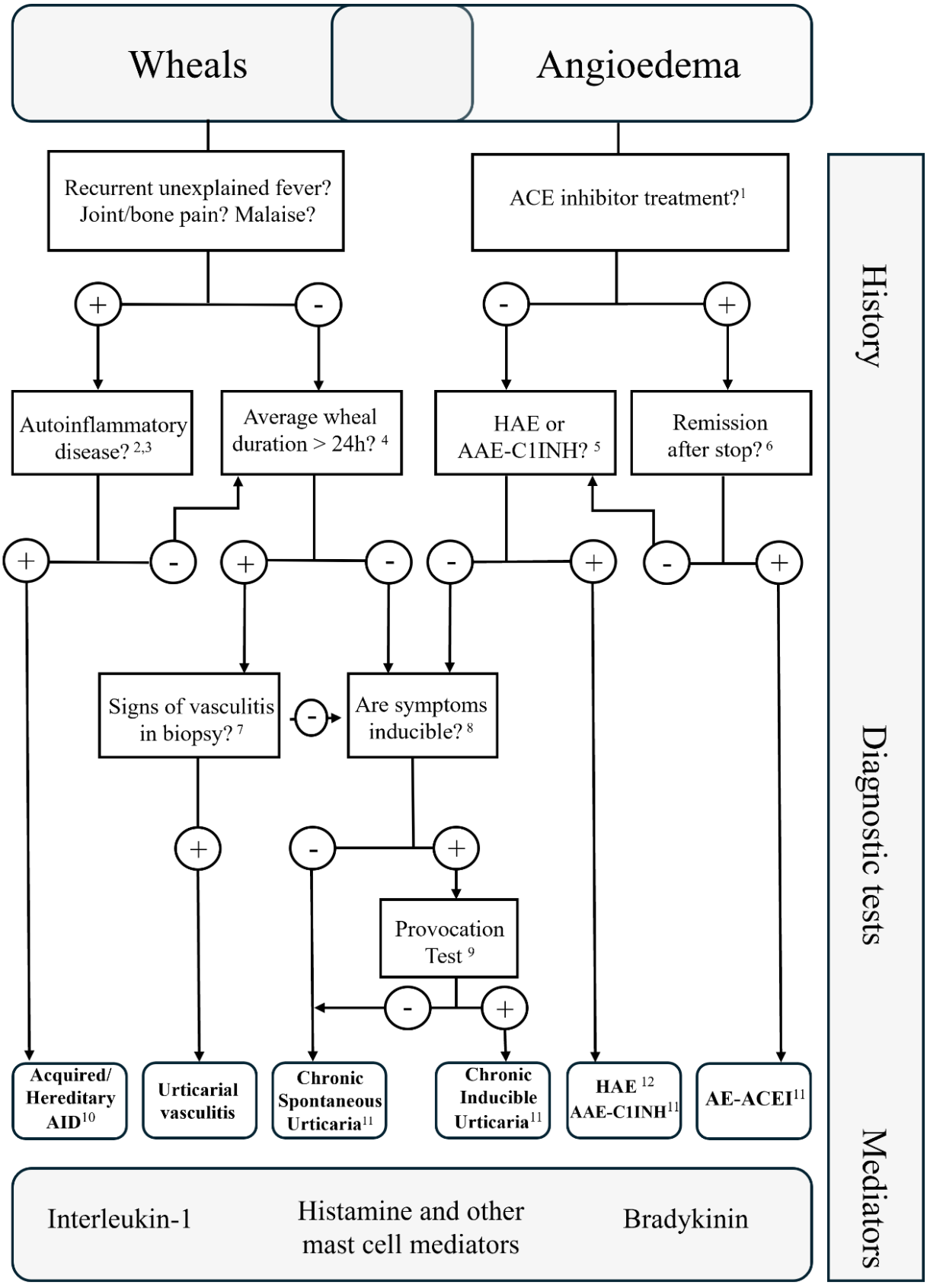
Какво да се направи при всеки пациент с CSU			
Анамнеза	**Физикално изследване преглед[1]**	**Основни тестове[2]**	**UCT**
Потвърди	Изключване на диференциални диагнози		
Причина	Търсене на индикатори за CSU^{aiTI}, CSU^{aiTIIb}		
Кофактори	Установяване на потенциални фактори, които предизвикват, влошават и модифицират заболяването		
Съпътстващи заболявания	Проверка за CIndU, свързани автоимунни състояния, качество на психичното здраве		
Последици	Оценка на съня, психичното здраве, сексуалната дисфункция, работата, социалното представяне		
Компоненти	Оценка на потенциални биомаркери или предиктори за отговор на лечението		
Ход	Проследяване на активността, въздействието и контрола на CSU		

CSU = хронична спонтанна уртикария; CSU^{aiTI} = автоимунна (автоалергична) CSU тип I; CSU^{aiTIIb} = автоимунна CSU тип IIb; UCT = тест за контрол на уртикарията
[1]Включително преглед на фотодокументацията на пациента
[2]Диференциална кръвна картина, CRP/скорост на еритроцитна седиментация; IgG-анти-TPO, общо IgE за пациенти, лекувани от специалист

При всички пациенти с CSU диагностичното изследване трябва да включва подробна медицинска анамнеза, физикален преглед (включително преглед на снимки на уртики и/или ангиоедем), основни скринингови тестове и оценка на активността, въздействието и контрола на заболяването. За да се постигне това, е необходимо използването на валидирани специфични показатели за оценка на резултатите от пациента (PROM), като например оценка на активността на уртикарията за 7 дни (UAS7), тест за контрол на уртикарията (UCT) и други. Основните тестове включват диференциална кръвна картина, CRP и/или CYE (за да се изключи тежко системно заболяване – паразитно заболяване, еозинофилен брой, автоимунно заболяване като системен лупус) при всички пациенти. При отделни пациенти могат да се извършат допълнителни тестове, като общи IgE и IgG-anti-TPO антитела, тъй като те показват вероятността за отговор на омализумаб.[39] Въпреки установената статистическа зависимост, диагностичната ефективност и предиктивната точност на тези тестове остават ограничени.[40] В момента се разработват валидирани биомаркерни тестове, които са необходими за по-успешно вземане на решения. Въз основа на резултатите, получени от тези мерки, могат да се извършат допълнителни диагностични тестове, както е посочено в **таблица 8**.

4.2.1 Потвърждаване на CSU и изключване на диференциални диагнози

Уртики и/или ангиоедем се срещат и при пациенти с други заболявания, различни от CSU (**фигура 1**). При пациенти, които развиват изключително уртикария (но не и ангиоедем), трябва да се изключат уртикарен васкулит[41] и автоинфламаторни заболявания[42], като синдром на Шницлер или криопирин-асоциирани периодични синдроми (CAPS). От друга страна, при пациенти, които страдат изключително от рецидивиращ ангиоедем (но не и от уртики), диференциалната диагноза трябва да включва брадикинин-медииран ангиоедем, включително този, предизвикан от инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) или глиптини, или наследствен ангиоедем (HAE) (**фигура 1**). Диференциалната диагноза на CSU се основава предимно на анамнезата на пациента (**фигура 1**) и се подкрепя от тестове, вж. **таблица 8**.



Фигура 1. Диагностичен алгоритъм за пациенти с уртики и/или ангиоедем

AAE-C1INH: Придобит ангиоедем, дължащ се на дефицит на C1-инхибитор; AE-ACEI: инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим; AE: ангиоедем; AID: Автовъзпалително заболяване; HAE: наследствен ангиоедем

[1] Освен ACE инхибиторите, ангиотензин II тип 1 рецепторни блокери (сартани), дипептидил пептидаза IV инхибитори (глиптини) и неприлизин инхибитори са описани като предизвикващи ангиоедем, когато се комбинират с ACE инхибитор, но много по-рядко.

[2] Пациентите трябва да бъдат разпитани за подробна семейна анамнеза и възраст на появата на заболяването.

[3] Извършва се тест за повишени маркери на възпаление (C-реактивен протеин, СУЕ), тест за парапротеинемия при възрастни, търсене на данни за наличие на неутрофилни инфилтрати в кожна биопсия; извършване на анализ на генни мутации за наследствени синдроми на периодична треска (напр. криопирин-асоцииран периодичен синдром), при наличие на основателни съмнения за това.

[4] Пациентите трябва да бъдат попитани: „Колко дълго трае всеки отделен обрив?“

[5] Тест за количество и функция на комплемент C4, C1-INH; допълнително тест за антитела C1q и C1-INH, ако има съмнение за AAE; извършване на анализ на генни мутации, ако предишните тестове са без особености, но анамнезата на пациента предполага наследствен ангиоедем.

[6] Ремисията трябва да настъпи в рамките на няколко дни, в редки случаи до 6 месеца след преустановяване на приема на ACE инхибитори.

[7] Биопсията на увредената кожа показва ли увреждане на малките съдове в папиларната и ретикуларната дерма и/или фибриноидни отлагания в периваскуларни и интерстициални пространства, което предполага уртикарен васкулит?

[8] Пациентите трябва да бъдат попитани: „Можете ли да предизвикате появата на уртики? Можете ли да засилите изявата на уртиките?“

[9] При пациенти с анамнеза, предполагаща индуцируема уртикария, трябва да се извърши стандартизирано провокационно тестване съгласно международните споразумения и препоръки.[43]

[10] Придобитите автовъзпалителни синдроми включват синдрома на Шницлер, както и системен ювенилен идиопатичен артрит (sJIA) и болестта на Стил при възрастни (AOSD); наследствените автовъзпалителни синдроми включват криопирин-асоциирани периодични синдроми (CAPS), като фамилни студови автовъзпалителни синдроми (FCAS), синдром на Мъкъл-Уелс (MWS) и неонатално мултисистемно възпалително заболяване (NOMID), по-рядко хипер-IgD синдром (HIDS) и тумор-некротичен фактор рецептор-алфа-асоцииран периодичен синдром (TRAPS).

[11] В някои редки случаи рецидивиращият ангиоедем не е медииран нито от мастоцитни медиатори, нито от брадикинин, а основните патомеханизми остават неизвестни. Тези редки случаи се наричат „идиопатичен ангиоедем“ или „AE-UNK“ от някои автори.

[12] Известни са няколко подтипа HAE: HAE-1: наследствен ангиоедем, дължащ се на дефицит на C1-инхибитор; HAE-2: наследствен ангиоедем, дължащ се на дисфункция на C1-инхибитор; HAE nC1-INH: Наследствен ангиоедем с нормални нива на C1-инхибитор, дължащ се на мутация в FXII (фактор 12), ANGPT1 (ангиопоетин-1), PLG (плазминоген), KNG1 (кининоген), MYOF (миоферлин), HS3ST6 (хепаран сулфат-глюкозамин 3-O-сулфотрансфераза 6) и CPN (карбоксипептидаза N), или неизвестна.

Трябва ли да се обмислят диференциални диагнози при пациенти с хронична спонтанна уртикария?		
Препоръчваме да се обмислят диференциални диагнози при всички пациенти с признаци или симптоми, насочващи към хронична уртикария, въз основа на алгоритъма от насоките.	↑↑	Силно съгласие[1] Експертно съгласие
[1] 100% съгласие		
Какви рутинни диагностични мерки трябва да се предприемат при хронична спонтанна уртикария?		
Препоръчваме ограничени изследвания. Основните тестове включват диференциална кръвна картина, CRP и/или CYE, а в специализирани структури – общи IgE и IgG анти-TPO, както и други биомаркери, ако е уместно. **Препоръчваме** да се извършат допълнителни диагностични мерки въз основа на анамнезата и прегледа на пациента, особено при пациенти с дълготрайно и/или неконтролирано страдание.	↑↑	Съгласие[1] Експертно съгласие
[1] >70% съгласие		

Трябва ли да се извършват рутинни диагностични мерки при индуцируема уртикария?		
Препоръчваме използването на провокационни тестове за диагностициране на хронична индуцируема уртикария. **Препоръчваме** измерване на провокационния праг и UCT за установяване на активността и контрола на заболяването при пациенти с хронична индуцируема уртикария, съответно.	↑↑	Силно съгласие[1] Експертно съгласие
[1] >95% съгласие		

4.2.2 Установяване на основните причини

Въпреки че патогенезата на CSU все още не е напълно изяснена, е добре известно, че нейните признаци и симптоми се дължат на активирането на мастоцитите в кожата и последващото освобождаване и въздействие на техните медиатори. Острата уртикария често следва инфекции на горните дихателни пътища[43], включително COVID-19[44], и някои от тези случаи се развиват в CSU.[45] В редки случаи хроничните (безсимптомни) инфекции могат да допринесат за CSU, а в много редки случаи се съобщава за наличието на основно злокачествено заболяване.[46] Въпреки това не е известно каква е връзката на тези инфекции с наскоро установените причини за CSU, а именно автоимунитет тип I (CSU^{aiTI} или „автоалергична CSU“;

с IgE автоантитела към собствени антигени) и автоимунитет тип IIb (CSU^{aiTIIb}; с IgG автоантитела, насочени към мастоцитите). При CSU с неизвестна причина (CSU^{uc}) вероятно неизвестни механизми допринасят за дегранулацията на мастоцитите. Анамнезата и физикалното изследване на пациента дават насоки за основните причини за уртикарията. Резултатите от основните тестове могат да осигурят допълнителни насоки. Например CSU^{aiTIIb} често се свързва с повишен CRP и намален брой еозинофили и базофили.[47] Тестовете за IgG-anti-TPO и общи IgE също могат да бъдат полезни, защото пациентите с CSU^{aiTIIb} по-често имат ниски или много ниски общи IgE и повишени нива на IgG-anti-TPO антитела.[39]

Макар да е доказана клиничната връзка между тези лабораторни маркери и ендотиповете на уртикарията, тяхната клинична стойност остава ограничена, тъй като няма проучвания, които да оценяват диагностичната им валидност. Понастоящем могат да се предложат гранични стойности, но те не могат да се препоръчат за окончателна класификация на ендотипа.[40] По-усъвършенствани тестове, като тест за активиране на базофилите при $CSU^{(aiTIIb)}$, могат да предоставят допълнителни сведения. Тези изследвания не се извършват рутинно и трябва да се основават на анамнезата на пациента, физикалното изследване и резултатите от основните тестове.

Други потенциални основни причини включват активно заболяване на щитовидната жлеза, инфекции, рак, възпалителни процеси, храни и лекарства. Тези фактори могат да бъдат както причинители, така и утежняващи.[48] Не се препоръчват интензивни и скъпи програми за общ скрининг за причините за уртикария. Важно е да се отбележи, че може да има значителни разлики в честотата на основните причини в различни части на света, а регионалните разлики остават слабо проучени и разбрани.

4.2.3 Установяване на състояния, които утежняват активността на заболяването

Установяването на състояния и фактори, които утежняват активността на CSU, като определени лекарства, храни, стрес и инфекции, може да помогне както на лекарите, така и на пациентите да разберат и потенциално да променят хода на CSU.

Лекарствата могат да предизвикат изостряне на CSU. НСПВС са най-често срещаните лекарства, които предизвикват изостряне при до една четвърт от пациентите, с изключение на парацетамол и/или COX-2 инхибитори, които се считат за по-безопасни варианти при пациенти с CSU. Следователно лекарите трябва да питат пациентите за употреба на НСПВС, дори приемани при необходимост, и да съветват пациентите с анамнеза за уртикария, предизвикана от НСПВС, да избягват тези лекарства. Въпреки това, ако е необходима ниска доза аце-

тилсалицилова киселина като антитромботично лечение, невинаги е необходимо да се отказват от употребата. Четириседмичен преход към друго антитромботично средство може да помогне за оценка на причинно-следствената връзка, а ако симптомите продължават, може да се обмисли повторно въвеждане. Рутинното тестване с НСПВС не се препоръчва, когато клиничната история ясно показва реакция. Някои проучвания показват, че тестовете с НСПВС могат да бъдат полезни за оценка на толерантността, след като заболяването е добре контролирано или в ремисия, но са необходими допълнителни наблюдения, преди да може да се даде препоръка в това отношение.[49]

Хранителната алергия рядко е причинител на CSU, но трябва да бъде изключена като диференциална диагноза при повтарящи се епизоди на краткотрайни уртики. Хранителните алергии обаче могат да съпътстват уртикарията като съпътстващо заболяване, например при орален алергичен синдром (OAS). Освен това неалергичните реакции към храна могат да предизвикат изостряне на CSU и лекарите трябва да разпитват пациентите за такива модели. Въз основа на такива данни при избрани пациенти могат да се обмислят диагностични диети, като диети с ниско съдържание на псевдоалергени и хистамин, като индивидуализирани диагностични инструменти. Диагностичните диети трябва да се поддържат само за ограничен период от време, за да се избегнат странични ефекти и рискове за безопасността – обикновено се препоръчват от две до три седмици. Важно е, че диагностичните диети не трябва да забавят ефективното лечение. Важно е да се избягва свръхдиагностицирането на „непоносимост към хистамин“, тъй като това може да доведе до ненужни диетични ограничения и злоупотреба с хранителни добавки.

Ясно е, че стресът може да влоши CSU, като до една трета от пациентите с CSU възприемат стреса като фактор, влошаващ заболяването.[50] Лекарите трябва да разпитват пациентите за влиянието на стреса и да ги осведомяват, че методите за намаляване на стреса могат да бъдат полезни.

4.2.4 Установяване на съпътстващи заболявания и последствия от CSU

При CSU най-честите съпътстващи заболявания са CIndUs, автоимунни заболявания, метаболитен синдром и алергии. Психични разстройства като депресия и тревожност, сексуална дисфункция и нарушения на съня също са чести последствия от CSU.[51] Последни проучвания показват връзка между CSU и повишена смъртност, особено поради самоубийства, вероятно свързана със съпътстващи болести.[52] Следователно всякакви констатации от анамнезата на пациента, физикалното изследване или основните тестове, които предполагат наличието на съпътстващо заболяване или последица от CSU, трябва да доведат до по-нататъшни изследвания. Те могат да включват скрининг за специфични страдания чрез въпросници, провокационни тестове, допълнителни лабораторни тестове или насочване към специалист.

Няколко биомаркера са установени като показатели за съпътстващи заболявания, включително автоимунни състояния.[53]

4.2.5 Установяване на предиктори за протичането на заболяването и реакцията към лечението

При CSU продължителността и активността на заболяването, както и отговорът на лечението са свързани с клиничните характеристики и лабораторните маркери. Макар нито един от тях да не е категоричен предиктор, те могат да помогнат на лекарите при консултирането на пациентите относно тежестта на страданието, вероятната му продължителност и очакваните резултати от лечението.

Например наличието на съпътстващ CIndU, висока активност на заболяването, повишени CRP и/или наличието на ангиоедем са показателни за голяма продължителност на CSU и неоптимален отговор на лечението с антихистамини.[54]

4.2.6 Оценка на активността, въздействието и контрола на заболяването

Пациентите трябва да бъдат оценявани за активност, въздействие и контрол на заболяването при всички посещения. За тази цел трябва да се използват валидирани PROM, като например скалата за активност на уртикарията (UAS и седмичната скала за активност на уртикарията, т.е. UAS7, изчислена въз основа на нея), скалата за активност на холинергичната уртикария (CholUAS), скалата за активност на ангиоедема (AAS), въпросникът за качеството на живот при хронична уртикария (CU-Q2oL), въпросникът за качеството на живот при ангиоедем (AE-QoL), тестът за контрол на уртикарията (UCT) и тестът за контрол на ангиоедема (AECT).[55] Тези инструменти са достъпни на много езици.

За ежедневна практика записването на UAS, било то на хартия или в цифрово приложение (например приложението за контрол CRUSE[56]), за период от един месец, предоставя ценни данни за колебанията в заболяването. Докато UAS7 и други инструменти като UCT предоставят средна оценка, ежедневното проследяване на UAS може да помогне за откриването на влошаващи фактори като употребата на НСПВС.

При пациенти с CSU с уртики активността на заболяването трябва да се оценява с помощта на UAS7 както в клиничната практика, така и в клиничните проучвания (**таблица 10**). UAS7 е уеднаквена и проста система за оценка, която беше предложена в последната версия на насоките и е валидирана.[57] Тя отразява двата основни признака и симптома на уртикарията – уртики и сърбеж – въз основа на ежедневни самооценки от страна на пациента, което я прави особено ценен инструмент. Използването на UAS7 позволява последователно сравняване на резултатите от различни проучвания и центрове. Предвид променливия характер на

уртикарията най-надеждният начин за оценка на общата активност на заболяването е чрез ежедневно проследяване на симптомите в продължение на няколко дни. UAS7, изчислена като сумата от дневните резултати за 7 последователни дни, трябва да се използва рутинно за наблюдение върху активността на заболяването и реакцията на лечението при пациенти с CSU. При пациенти с CSU, които развиват ангиоедем, със или без уртики, за оценка на активността на страданието трябва да се използва скалата за активност на ангиоедема (AAS) (**таблица 10**).[58] Пациентите с CSU, които имат уртики и ангиоедем, трябва да използват UAS7 и AAS в комбинация.

Таблица 10. Индекс на активност на уртикарията (UAS) и индекс на активност на ангиоедема (AAS) за оценка на активността на заболяването при CSU

Активност на уртикарията (UAS)		
Степен	**Уртики**	**Сърбеж**
0	Няма	Няма
1	Лек (<20 уртики/24 часа)	Лек (наличен, но не досаден или неприятен)
2	Умерен (20-50 уртики/24 часа)	Умерен (неприятен, но не пречи на нормалната ежедневна дейност или сън)
3	Силен (>50 уртики/24 часа или големи сливащи се области с уртики)	Интензивен (силен сърбеж, който е достатъчно неприятен, за да пречи на нормалната ежедневна дейност или сън)
Активност на ангиоедема (AAS)		
Степен	**Размер**	**Варианти за отговор**
–	Имали ли сте епизод на оток през последните 24 часа?	Не, да
0	В кои часове на деня ? (моля, изберете всички приложими часове)	Полунощ–8 ч., 8 ч.–16 ч., 16 ч.–полунощ
0-3	Колко силно е физическото неудобство, причинено от епизодите на подуване (например болка, парене, сърбеж)?	Без Леко Умерено Силно
0-3	Можете ли да извършвате ежедневните си дейности по време на епизодите на подуване?	Без ограничения, леки ограничения, тежки ограничения, невъзможност за извършване на дейности
0-3	Имате ли усещане за неприятно засягане на външния ви вид от отоците?	Не, леко, умерено, сериозно
0-3	Как бихте оценили общата тежест на отока?	Незначителна, лека, умерено, тежка

За UAS7 сумата от точките (0-3 за уртики + 0-3 за сърбеж) за всеки ден се събират за една седмица (7 дни) – максимален резултат от 42 точки. За AAS резултатите се сумират до дневен резултат за AAS (0-15), 7 дневни резултата или седмичен AAS от (AAS7, 0-105) и 4 седмични резултата или месечен AAS от (AAS28, 0-420). Авторски права за UAS: GA²LEN; авторски права за AAS (версия на Обединеното кралство): MOXIE GmbH (www.moxie-gmbh.de)

В допълнение към оценката на активността на заболяването е важно да се оцени въздействието на заболяването върху качеството на живот, както и да се определи нивото на контрол на заболяването както в клиничната практика, така и в клиничните изпитвания.

CU-Q2oL се използва за определяне влошаването на качеството на живот при пациенти с CSU с уртики. При пациенти с CSU с ангиоедем, със или без уртики, трябва да се използва AE-QoL. При пациенти с CSU с уртики и ангиоедем трябва да се използват CU-Q2oL и AE-QoL.

Важно е да се оцени и контролът на заболяването при пациенти с CSU. За тази цел трябва да се използва тестът за контрол на уртикарията (UCT) при пациенти с CSU, които развиват уртики, със или без ангиоедем (**фигура 2A**). При пациенти с CSU, които развиват само ангиоедем, трябва да се използва тестът за контрол на ангиоедема (AECT) (**фигура 2B**). При пациенти с CSU, които развиват уртики и ангиоедем, трябва да се използват както UCT, така и AECT.

UCT е разработен и валидиран, за да определи нивото на контрол на заболяването при всички форми на CU (CSU и CIndU).[59] Това е прост инструмент с четири елемента с ясно определена граница между пациенти с „добре контролирано“ и „лошо контролирано“ заболяване. Затова той е подходящ за лечението на пациенти във всекидневната клинична практика. Периодът на изследване е 4 седмици. Налична е и версия на UCT със 7-дневен период на проследяване (UCT7).[60] Границата на UCT за добре контролирано заболяване е 12 от 16 възможни точки.

AECT количествено измерва контрола на заболяването при пациенти с CSU с ангиоедем и пациенти с други форми на рецидивиращ ангиоедем.[61] Подобно на UCT, AECT е ретроспективен инструмент, основан на PROM. Съществуват две версии на AECT, едната с период на проследяване от 4 седмици, а другата – с период от 3 месеца. AECT се състои, подобно на UCT, само от четири въпроса. Границата за добре контролирано заболяване е 10 точки. И UCT, и AECT са лесни за прилагане и интерпретиране. След попълването им и изчисляването на резултата те могат да помогнат при вземането на решения за лечението.

Трябва ли пациентите с хронична уртикария да бъдат оценявани за активност, въздействие и контрол на заболяването?		
Препоръчваме пациентите с хронична уртикария да бъдат оценявани за активност, въздействие и контрол на заболяването при всяко посещение.	↑↑	Силно съгласие[1] Експертно съгласие
[1] 100% съгласие		

Какви инструменти трябва да се използват за оценка и проследяване на активността на заболяването при пациенти с хронична спонтанна уртикария?		
Препоръчваме използването на скалата за оценка на активността на уртикарията (UAS7) и/или скалата за оценка на активността на ангиоедема (AAS) за оценка на активността на заболяването при пациенти с хронична спонтанна уртикария.	↑↑	Силно съгласие[1] Експертно съгласие
[1] 100% съгласие		

Кои инструменти трябва да се използват за оценка и мониторинг на влошаването на качеството на живот при пациенти с хронична спонтанна уртикария?		
Препоръчваме използването на въпросник за качеството на живот при хронична уртикария, CU-Q2oL, и въпросник за качеството на живот при ангиоедем, AE-QoL, за оценка на качеството на живот при пациенти с хронична спонтанна уртикария.	↑↑	Силно съгласие[1] Експертно съгласие
[1] >95% съгласие		

Кои инструменти трябва да се използват за оценка и мониторинг на контрола на заболяването при пациенти с хронична спонтанна уртикария?		
Препоръчваме използването на теста за контрол на уртикарията (UCT) и/или теста за контрол на ангиоедема (AECT) за оценка на контрола на заболяването при пациенти с CSU.	↑↑	Силно съгласие[1] Съгласие на експертите
[1] >95% съгласие		

A

Urticaria Control Test

Patient name: _____ Date: (dd mmm yyyy): ___ ___ ____

Date of birth (dd mmm yyyy): ___ ___ ____

Instructions: You have urticaria. The following questions should help us understand your current health situation. Please read through each question carefully and choose an answer from the five options that *best fits* your situation. Please limit yourself to *the last four weeks. Please don't think about the questions for a long time*, and do remember to answer *all questions* and to provide *only one answer to each question*.

1. How much have you suffered from the **physical symptoms of the urticaria (itch, hives (welts) and/or swelling)** in the last four weeks?
   O very much O much O somewhat O a little O not at all
2. How much was your **quality of life** affected by the urticaria in the last 4 weeks?
   O very much O much O somewhat O a little O not at all
3. How often was the **treatment** for your urticaria in the last 4 weeks **not enough** to control your urticaria symptoms?
   O very often O often O sometimes O seldom O not at all
4. **Overall**, how well have you had your urticaria **under control** in the last 4 weeks?
   O not at all O a little O somewhat O well O very well

This document must not be copied or used without the permission of MOXIE GmbH. For scientific or commercial use or in case a translation / cross cultural adaptation is intended, please check the terms and conditions on www.moxie-gmbh.de.

B

Angioedema Control Test

(AECT)

Patient name: _____ Date: (dd mmm yyyy): ___ ___ _____

Date of birth (dd mmm yyyy): ___ ___ _____

Instructions: You have recurrent swelling referred to as angioedema. Angioedema is a temporary swelling of the skin or mucous membranes which can occur in any part of the body but most commonly involves the lips, eyes, tongue, hands and feet and which can last from hours to days. Some patients develop abdominal angioedema, which is often not visible but painful. Some forms of swelling can also be associated with hives also known as urticaria.

The following four questions assess your current state of health. For each question, please choose the answer from the five options that *best fits your situation*. Please answer *all questions* and please provide *only one answer to each question*.

1. In the last 4 weeks, how often have you had angioedema?
   O very often O often O sometimes O seldom O not at all
2. In the last 4 weeks, how much has your quality of life been affected by angioedema?
   O very much O much O somewhat O a little O not at all
3. In the last 4 weeks, how much has the unpredictability of your angioedema bothered you?
   O very much O much O somewhat O a little O not at all
4. In the last 4 weeks, how well has your angioedema been controlled by your therapy?
   O not at all O a little O somewhat O well O very well

Фигура 2. А: Тест за контрол на уртикарията (UCT) и **В:** Тест за контрол на ангиоедема (AECT). Авторски права: MOXIE GmbH, Берлин, Германия (www.moxie-gmbh.de)

4.3 Диагностично изследване при CIndU

При пациенти с CIndU рутинното диагностично изследване трябва да се придържа към съгласуваните препоръки относно определението, диагностичните тестове и лечението на CIndU.[37] Диагностичните усилия при CIndU се фокусират върху три основни цели: да се изключат диференциалните диагнози, да се установи подтипът на CIndU и да се определят праговете на провокация.[37] Последната от тях е важна, тъй като позволява оценка на активността на заболяването и отговора на лечението.

За повечето подтипове CIndU има валидирани инструменти за провокационни тестове.[37] Примери за това са уртикарията от студ и топлина, за която е налице провокационно устройство на базата на елемент на Пелтие (TempTest®)[62], симптоматичният дермографизъм, за който са разработени дермографиометри (Dermographic Tester, FricTest)[63] и тестовете за забавена уртикария от натиск (Dermographic Tester). В случая на холинергична уртикария е налице степенуван провокационен тест с методи, например ергометрия с контролиран пулс.[64] Нов показател за активност на холинергичната уртикария помага за установяване на ежедневните провокатори.[65] Пациенти с контактна уртикария[66] или аквагенна уртикария[67] трябва да бъдат оценени чрез подходящи кожни провокационни тестове.

Контролът на заболяването при CIndU се оценява чрез тестове за провокационен праг и използване на валидирани инструменти като UCT и AECT. PROM за активност и въздействие на заболяването са налични или се разработват за няколко подтипа на CIndU.[68]

4.4 Диагноза при деца

Уртикарията може да се появи при хора от всички възрасти, включително бебета и малки деца. Последните доклади показват, че при децата разпространението на CIndU и CSU, както и характеристиките на заболяването, основните причини за CSU и реакцията към лечението, са много подобни на тези при възрастни.[69] Диагностичното изследване на CSU при деца следва същите цели като при възрастни. Диференциалните диагнози трябва да бъдат изключени, като се обърне специално внимание на криопирин-асоциирания периодичен синдром (CAPS), рядко автоинфламаторно заболяване, което се проявява с уртикария, придружена от фебрилитет, която се проявява в детска възраст.[70]

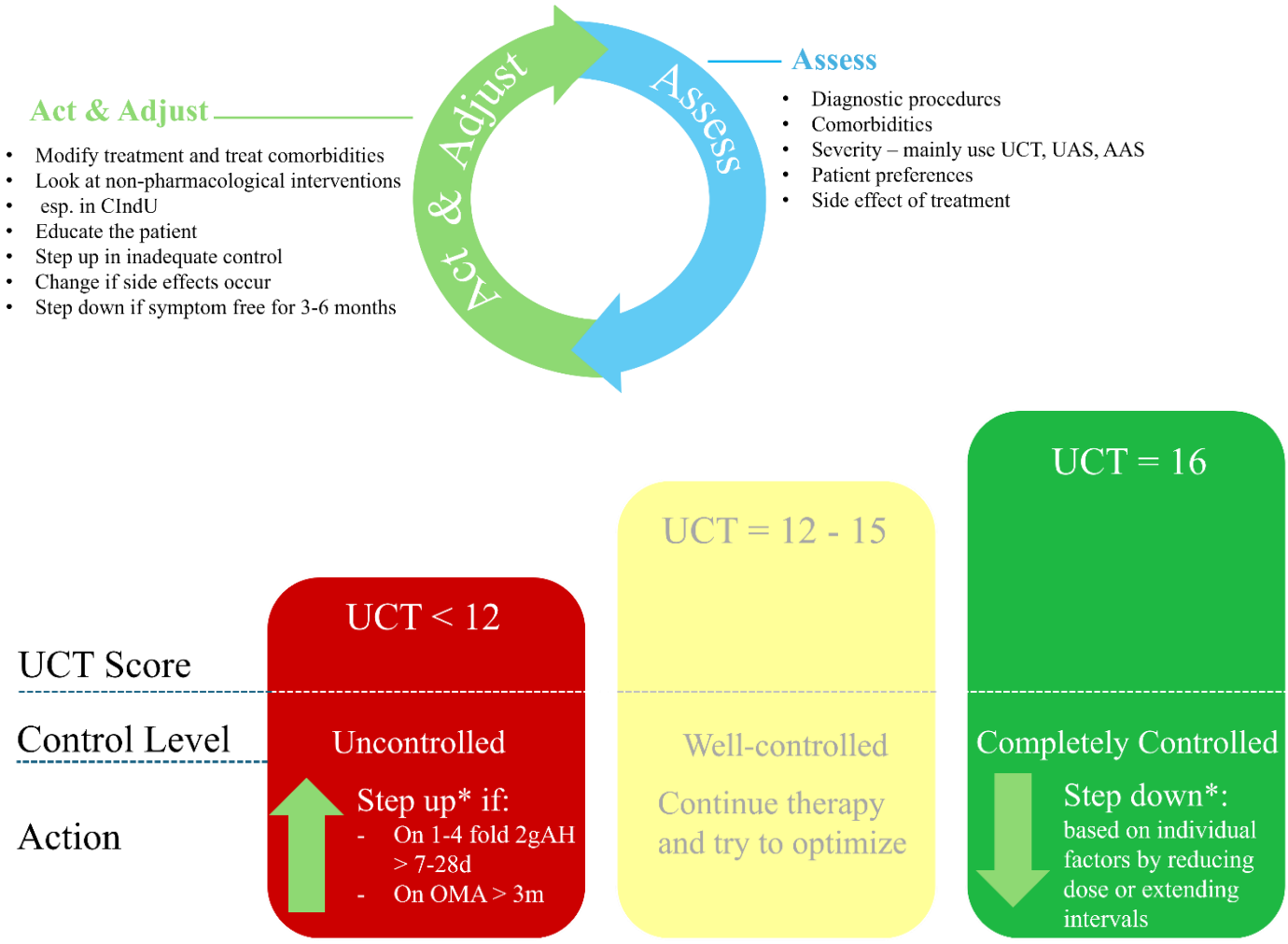
Ако е възможно – в зависимост от възрастта на детето, активността на заболяването, въздействието и контролът трябва да се оценяват с помощта на инструменти за оценка, подобни на тези, които се използват при възрастни, въпреки че трябва да се отбележи, че към момента не са налични валидирани инструменти, специфични за заболяването при деца. Трябва да се установят факторите, предизвикващи изостряне, и когато е необходимо, да се проучат основните причини, както при възрастни, което е важна част от диагностичния процес. При деца с CIndU трябва да се извършат подобни тестове за провокация и определяне на праговете на провокация (доколкото е възможно, като се има предвид способността на детето да сътрудничи в зависимост от възрастта му).

5. Лечение на уртикария

5.1 Основни съображения

1. Целта на лечението е да се лекува заболяването, докато изчезне, по възможно най-ефективния и безопасен начин, с цел постигане на непрекъснат пълен контрол (постоянно UAS=0/UCT=16) и нормализиране на качеството на живот.[71]
2. Терапевтичният подход към CU трябва да включва:
   a. търсене и ако е възможно, премахване на основните причини, което означава овладяване на заболяването;
   b. избягване на провокиращите фактори, намаляване на активността на заболяването;
   c. създаване на толерантност при някои CIndUs, намаляване на активността на заболяването;
   d. използване на фармакологично лечение за предотвратяване на освобождаването на медиатори от мастоцитите и/или ефектите на медиаторите от мастоцитите, намаляване на активността на заболяването.
3. Лечението трябва да следва основните принципи за лечение колкото е необходимо и колкото е възможно по-кратко, като се има предвид, че активността на заболяването може да се променя.[72] Това означава засилване или отслабване на алгоритъма на лечение в зависимост от хода на заболяването, като се следва принципът „оценка, действие, съобразяване с особеностите на конкретния случай, преоценка“ **(фигура 3).** Важно е да се подчертае, че пациентите се нуждаят от убеждаване в необходимостта от продължително лечение и използване на PROM, особено на UAS.

Трябва ли лечението да е насочено към пълно контролиране на симптомите при уртикария?		
Препоръчваме да се стремите към пълно контролиране на симптомите при уртикария, като се вземат предвид в максимална степен безопасността и качеството на живот на всеки отделен пациент.	↑↑	Силно съгласие[1] Експертно съгласие
[1] >95% съгласие		



* For CindU individual decisions are based on estimated trigger exposure (e.g. cold-urticaria in winter)

Фигура 3. Хронична уртикария: решения за управление и промени на лечението
Освен UCT, при някои пациенти месечният дневник, използващ UAS и AAS, може да даде по-добри съвети, тъй като спомага да се открият краткосрочни изостряния, особено когато UCT показва добър контрол. При пациенти, които са в рамките на UCT 12-15, може да се наложи и повишаване на дозата.

5.2 Установяване и премахване на основните причини и избягване на провокиращите фактори

Въпреки че е желателно, отстраняването на основните причини към момента не е възможно при повечето пациенти с уртикария. При по-голямата част от тях основните причини за CIndU и остра спонтанна уртикария остават неизвестни. По същия начин, въпреки че са установени няколко често срещани основни причини за CSU, като автоимунитет тип I и тип IIb, те не са лечими към момента. Въпреки че намаляването на автоантителата чрез плазмафереза е показало временна полза при някои пациенти с тежка CSU,[73] опитът и доказателствата са ограничени, а разходите за такава процедура са високи.

От друга страна, избягването на провокиращи фактори, когато е възможно, е от полза за пациентите с уртикария.[74] При CIndU премахването на определени провокиращи фактори, като студ при студова уртикария, може да намали активността на заболяването. При CSU отстраняването на индивидуално значими и неспецифични провокиращи фактори, например стрес или приемане на НСПВС, може да помогне за намаляване на изостряния на заболяването. При пациенти с CIndU обаче е от решаващо значение да се намери равновесие между избягването на провокиращите фактори и поддържането на качеството на живот, запазване на участие в професионални и социални дейности. Например съветването на пациенти с холинергична уртикария да избягват напълно физическите упражнения или препоръчването на пациенти със слънчева уртикария да избягват излизането на открито, не трябва да бъде самоцел на стратегията за лечение.

5.2.1 Лекарства

Когато по време на диагностичното изследване се подозира, че лекарствата изострят/предизвикват проявата на заболяването, употребата им трябва да бъде изцяло прекратена или да се заменят с медикаменти от друг клас, ако лечението не може да се прекъсне. Лекарствата, предизвикващи реакции на свръхчувствителност (особено НСПВС), могат не само да предизвикат, но и да влошат вече съществуваща CSU. Следователно премахването им в последния случай ще подобри само частично симптомите при някои пациенти.

Трябва ли на пациентите с хронична спонтанна уртикария да се препоръча да прекратят приема на лекарства, за които се подозира, че влошават заболяването?		
Препоръчваме на пациентите с хронична спонтанна уртикария да преустановят приема на лекарства, за които се подозира, че влошават заболяването, например НСПВС.	↑↑	Силно съгласие[1] Експертно съгласие
[1] >95% съгласие		

5.2.2 Известни и специфични фактори за появата на CIndU

Избягването или намаляването на специфичните фактори за появата на CIndU може да спомогне за намаляване на развитието на уртики и ангиоедем. Този подход обаче обикновено не е достатъчен за контролиране на страданието и може да окаже значителна тежест върху пациентите. На тях трябва да се предоставят сведения, които да улеснят разпознаването и да намалят съществено възможността за контакт със съответните провокиращи фактори. Например пациентите със забавена уртикария от натиск трябва да знаят, че натискът се определя като сила на единица площ и че прости мерки, като разширяване на дръжката на тежки чанти, могат да бъдат полезни за предотвратяване на симптомите. Подобни съображения

важат и за студова уртикария, при която трябва да се има предвид влиянието на вятъра при ниски околни температури. При слънчевата уртикария точното определяне на диапазона на предизвикващите вълни може да бъде важно за подходящия избор на слънцезащитни продукти или крушки с UV-A филтър. При много пациенти обаче прагът за съответния физически провокиращ фактор е нисък и пълното избягване на симптомите е практически невъзможно. Например тежкият симптоматичен дермографизъм понякога се бърка с CSU, защото се наблюдават привидно спонтанни уртики, когато дори свободно прилепващите дрехи се трият по кожата на пациента, или неволно одраскване от страна на пациента лесно води до появата на уртики в тази област.

5.2.3 Инфекции и възпалителни процеси

За разлика от CIndU, CSU се свързва с редица възпалителни или инфекциозни заболявания, както и с ваксинации.[75] В някои случаи тези фактори се приемат за клинично значими, но проучванията по въпроса показват противоречиви резултати и методологични слабости. Инфекциите, които могат да допринесат за активността на CSU, включват тези на стомашно-чревния тракт, като инфекция с *H. pylori*, лаймската болест и бактериални инфекции на носоглътката.[76] Въпреки че връзката на тази инфекция с развитие на уртикарията на индивидуално ниво не е ясна и метаанализите показват като цяло доказателства с ниско качество за ползата от ерадикационна терапия[77], лечението на инфекцията с *H. pylori* трябва да се провежда поради предполагаемата ѝ връзка с рака на стомаха.[78] Освен това е доказано, че макар самата инфекция с *H. pylori* да не е причината, нейните последствия – гастрит и уртикария, ще отшумят само ако се проведе правилно лечение.[79] Чревните паразити, които са рядка възможна причина за CSU в развитите индустриални страни, трябва да бъдат отстранявани, ако е необходимо.[80] В миналото чревната кандидоза се считаше за важна водеща причина за CSU[77], но по-новите открития не подкрепят това схващане.[81] Хроничните възпалителни процеси, дължащи се на други заболявания, са възможни провокиращи фактори за появата на CSU. Те могат да бъдат вторични по отношение на инфекциите. Това важи особено за гастрит, рефлукс езофагит или възпаление на жлъчния канал или жлъчния мехур.[82] По този начин може да се покаже, че успешното ерадикиране на *H. pylori* има ефект върху CSU само ако последващото възпаление, т.е. гастрит и езофагит, също бъде излекувано.[79] Подобно на инфекциите, не е лесно да се прецени дали някое от тези състояния е клинично значима причина за появата на CSU, но те трябва да се лекуват, тъй като много от тях могат да бъдат свързани и с развитието на злокачествени заболявания.

5.2.4 Стрес

Въпреки че механизмите на изостряне, предизвикано от стрес, не са добре проучени, някои доказателства сочат, че активността на страданието при пациенти с CSU зависи от наличието на стрес.[83] Необходими са допълнителни проучвания, за да се опишат разпространението и значимостта на изострянето на CSU от стрес, както и основните механизми. При подхода, насочен към пациента, обсъждането на стреса и избягването му са част от лечението.[84]

5.2.5 Намаляване на функционалните автоантитела

Директното намаляване на функционалните автоантитела чрез плазмафереза е показало временна полза при някои тежко засегнати пациенти.[73] Поради ограничения опит и високите разходи, тази терапия се препоръчва за пациенти с CSU, които са положителни за автоантитела и не реагират на останалите лечебни методи. Автоантителата и потенциално активираните Т-клетки могат да бъдат намалени и чрез имуносупресивни лекарства, като циклопорин.[85]

5.2.6 Храна

IgE-медиираната хранителна алергия е изключително рядка водеща причина за CSU.[86] Ако бъдат установени като предизвикващ фактор, специфичните хранителни алергени трябва да бъдат изключени колкото е възможно по-цялостно, което води до ремисия в рамките на помалко от 24 часа. При някои пациенти с CSU са наблюдавани псевдоалергични реакции (не-IgE-медиирани реакции на свръхчувствителност) към естествено срещащи се хранителни съставки, а в някои случаи и към хранителни добавки.[87] Диета с ниско съдържание на псевдоалергени, съдържаща само ниски нива на естествени и изкуствени хранителни псевдоалергени, е прилагана в различни страни.[88] Освен това диета с ниско съдържание на хистамин може да подобри симптомите при някои пациенти.[89] Тези диети са били критикувани и ползата от тях не е доказана и в добре проектирани двойнослепи плацебо-контролирани проучвания. Една причина за това е, че ефектът от приложението на диетата трябва да се проследява в продължение на 14 дни. Всички отворени проучвания обаче показват ползата от подобни диети. Този вид лечение има предимството, че не включва разходи за лекарства, което е важно на местата, където няма възстановяване на разходите, но изисква сътрудничество от страна на пациентите и успеваемостта може да варира значително поради регионални различия в хранителните навици. Необходими са повече проучвания относно ефектите на естествените и изкуствените съставки на храните върху уртикарията.

5.3 Постигане на толерантност

Постигане на толерантност може да бъде полезно при някои подтипове на CIndU. Примери за това са студовата уртикария, холинергичната уртикария и слънчевата уртикария, при които е отчетено, че интензивното лечение с UV-A е ефективно в рамките на три дни.[90] Въпреки

това предизвикването на толерантност трае само няколко дни, поради което е необходимо ежедневно излагане на стимула на праговото ниво. Предизвикването и поддържането на толерантност често не се приема от пациентите, например в случая на студова уртикария, когато за постигането на този ефект са необходими ежедневни студени вани/душове.

5.4 Симптоматично фармакологично лечение

Цел и необходимост от продължително, но съобразено с индивидуалните особености лечение

Общата цел на лечението на уртикарията е да се постигне пълен контрол на симптомите и да се поддържа ефективно и безопасно лечение, докато заболяването затихне. Това включва нефармакологични мерки, като избягване на провокиращите фактори, описано по-горе, заедно с фармакологично лечение в минимална ефективна доза или съчетание от лекарства, които помагат на пациента да поддържа пълен контрол. За да се гарантира постоянно правилното лечение, пациентите трябва да бъдат преглеждани на редовни интервали и да се предприемат промени в лечебния подход в зависимост от интензивността на симптомите. За увеличаване на дозата трябва да се вземе предвид и времето на начало, например при лечение с антихистамин не може да се очаква по-нататъшно подобрение след 1-2 седмици лечение, тъй като насищането на рецепторите е пълно след 1 седмица. За понижаване на дозата съществуват различни варианти, но разходите са особено важни при избора на първата стъпка.

Цели

Настоящите препоръчителни и ефективни варианти за лечение на уртикария са насочени към повлияване на мастоцитните медиатори на рецепторно ниво в невроните и ендотелиума, мастоцитната дегранулация или активация от автоимунни фактори. Новите лечебни подходи, които в момента са в процес на разработване, целят по-добро регулиране на Т2 имунитета, потискане на мастоцитите чрез инхибиторни рецептори или намаляване на броя на мастоцитите. Основната цел на всички тези симптоматични методи е да помогне на пациентите да се освободят от признаците и симптомите на страданието, докато болестта навлезе в ремисия в резултат от лечението, както и в идеалния случай, да се създаде бъдещ лечебен фармакологичен подход. За да се постигне това, фармакологичното лечение трябва да бъде продължително, колкото е нужно. Неседативните антихистамини от 2-ро поколение например трябва да се използват ежедневно, за да се предотврати появата на уртики и ангиоедем, а не при необходимост. Досега това се подкрепя от техния профил на безопасност (има данни за безопасност при продължителна употреба в продължение на няколко години и при бременност), резултатите от рандомизирани контролирани проучвания и проучвания в реални условия[91], както и от механизма им на действие, т.е. техните инверсни агонистични ефекти върху H_1 рецептора, стабилизиращи неговото неактивно състояние. Освен продължителна и активна

употреба, особено при много тежка и трудно контролирана CIndU, някои пациенти могат да имат полза от краткосрочно профилактично лечение с антихистамини преди излагане на съответния провокиращ фактор. При пациенти с CIndU обаче трябва да се вземе индивидуално решение, въз основа на наличието и предвидимостта на провокиращите фактори, дали антихистамини от 2-ро поколение H_1 да се приемат редовно, или при необходимост.

Лечение с H_1-антихистамини

H_1-антихистамини се използват за лечение на уртикария от 50-те години на миналия век. По-старите H_1-антихистамини от 1-во поколение имат изразени антихолинергични и седативни ефекти и са описани много взаимодействия с алкохол и други лекарства, като аналгетици, хипнотици, седативи и лекарства за подобряване на настроението. Те могат също да повлияят на фазата на бързите очни движения (REM) по време на сън и да повлияят способността за учене и работа. Нарушенията са особено изразени при изпълнение на много задачи едновременно и при изпълнение на сложни сензомоторни задачи като шофиране. В препоръките на GA²LEN[92] се препоръчва категорично да не се използват антихистамини от 1-во поколение при възрастни и особено при деца за лечение на алергични състояния. Това становище се споделя и от насоките на СЗО ARIA.[93] Въз основа на качествени доказателства за възможни сериозни странични ефекти на антихистамини от 1-во поколение (съобщавани са случаи на смърт при предозиране),[94] ние препоръчваме те да не се използват като средство от първа линия за рутинно лечение на CU.[95]

Съвременните антихистамини от 2-ро поколение H_1 имат минимален или никакъв седативен ефект и не предизвикват антихолинергични ефекти.[96] Въпреки това два антихистамина от 2-ро поколение, астемизол и терфенадин, показват кардиотоксични ефекти при пациенти, лекувани с инхибитори на цитохром P450 (CYP) 3A4 изоензим, като кетоконазол или еритромицин. Астемизол и терфенадин вече не се предлагат в повечето страни и ние препоръчваме да не се използват.

Повечето, но не всички антихистамини от 2-ро поколение са проучвани специално при уртикария, а доказателствата подкрепят употребата на биластин, цетиризин, дезлоратадин, ебастин, фексофенадин, левоцетиризин, лоратадин, мизоластин и рупатадин.[97] Препоръчваме употребата на стандартни дози от съвременни антихистамини от 2-ро поколение като първа линия на симптоматично лечение на уртикария. Въпреки това не може да се даде препоръка за избор, тъй като до момента липсват добре разработени клинични проучвания, които сравняват пряко ефикасността и безопасността при уртикария на всички съвременни антихистамини от 2-ро поколение. При вземане на решение за промяна на лечението е важно да се знае, че действието на лекарството е бързо и че дозите, особено при CIndU, могат да се променят според

нуждите, например според външната температура при студова уртикария, и че няма тахифилаксия. Въпреки че случаите са редки, някои пациенти страдат от изостряне на уртикарията при употреба на H_1-антихистамини и тези пациенти са кандидати за лечение с омализумаб.[98]

Допълнителна информация, както и систематично представяне на обработените доказателства, на които се основава препоръката за лечение, може да се намерят в доклада за доказателствата (стр. 5-42).

Трябва ли съвременните H_1-антихистамини от 2-ро поколение да се използват като средство на избор за лечение на уртикария?		
Препоръчваме антихистамин (H_1) от 2-ро поколение като първоначално лечение за всички видове уртикария.	↑↑	Силно съгласие[1] Основана на доказателства и съгласие (вж. Доклад за доказателствата, стр. 5-20)
[1] 100% съгласие		

Четирикратното увеличение на дозата на съвременните антихистамини от 2-ро поколение полезно ли е и за предпочитане ли е пред други лечебни подходи?		
Препоръчваме увеличаване на дозата на антихистамин (H_1) от 2-ро поколение до 4 пъти при пациенти с хронична уртикария, които не реагират на стандартна доза антихистамин (H_1) от 2-ро поколение като втора линия на лечение, преди да се обмислят други лечения.	↑↑	Силно съгласие[1] Основана на доказателства и съгласие (вж. Доклад за доказателствата, стр. 24-27, 31-39)
[1] >95% съгласие		

Трябва ли съвременните антихистамини от 2-ро поколение да се приемат редовно, или при необходимост?		
Предлагаме антихистамини от 2-ро поколение да се приемат редовно за лечение на пациенти с хронична спонтанна уртикария. За лечението на пациенти с хронична индуцируема уртикария **предлагаме** да се вземе решение въз основа на наличието на провокиращи фактори (например времето на годината при студова уртикария) дали антихистамини от 2-ро поколение трябва да се приемат редовно, или при необходимост.	↑	Силно съгласие[1] Основана на доказателства и съгласие (вж. Доклад за доказателствата, стр. 21-23)
[1] >95% съгласие		

Трябва ли да се използват едновременно различни антихистамини от 2-ро поколение?		
Предлагаме да не се използват различни антихистамини едновременно (вместо увеличаване на дозата на един H_1-антихистамин, ако това не е забранено от закона в страната).	↓	Съгласие[1] Основана на доказателства и съгласие (вж. Доклад за доказателствата, стр. 28-30, 40-42)
[1] >95% съгласие		

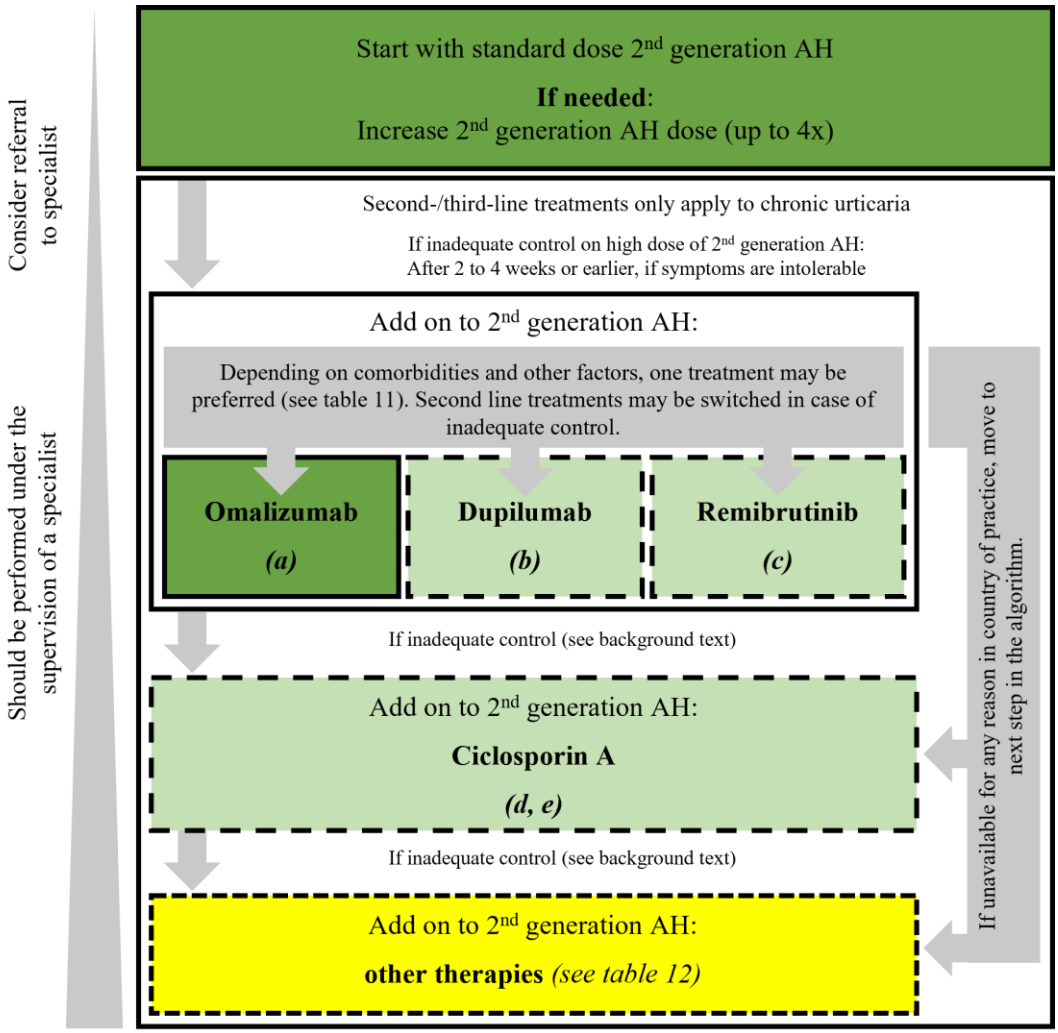
Няколко проучвания показват ползата от употребата на по-висока от стандартната доза антихистамини от 2-ро поколение при пациенти с уртикария[99], потвърждавайки по-ранни про-

учвания с антихистамини от 1-во поколение, които са достигнали до същия резултат.[100] Проучванията подкрепят употребата на до четирикратна стандартна доза биластин, цетиризин, дескоратадин, ебастин, фексофенадин, левоцетиризин, мизоластин и рупатадин.[101]

Допълнителни сведения, както и систематично представяне на обработените доказателства, на които се основава препоръката за лечение, може да се намери в доклада за доказателствата (стр. 49).

Ако няма подобрение, трябва ли да се използват дози, по-високи от четирикратната доза на антихистамини от 2-ро поколение?		
Препоръчваме да не се използват дози, по-високи от 4 пъти стандартната доза антихистамини при хронична уртикария.	↓↓	Силно съгласие[1] Основана на доказателства и съгласие (вж. Доклад за доказателствата, стр. 49)
[1] >95% съгласие		

В обобщение, тези проучвания показват, че някои пациенти с уртикария, които не реагират достатъчно на обичайната доза 2-ро поколение антихистамини, се повлияват благоприятно от увеличаване на дозата, което е за предпочитане пред смесването на различни антихистамини от 2-ро поколение, тъй като техните фармакологични свойства са различни. Клиничното предимство на увеличаването на дозата пред комбинирането на няколко вещества се потвърждава и емпирично при пациенти с CU.[102] Ето защо препоръчваме увеличаване на дозата до четири пъти при такива пациенти (**фигура 4**). Пациентите трябва да бъдат осведомени, че увеличаването на дозата на антихистамините от 2-ро поколение е извън указанията и не се препоръчва увеличаване над четири пъти, тъй като не е изследвано. Въпреки това увеличаването на дозата се препоръчва в насоките за уртикария от 2000 г. насам и досега не са докладвани сериозни нежелани събития, нито са докладвани странични ефекти в публикации, свързани с дългосрочен прием и потенциално натрупване. В популационно проучване сред тайвански пациенти с новопоявил се алергичен ринит (2011-2017 г.), използващи антихистамини от първо и второ поколение в сравнение с пациенти, които не използват антихистамини, показа, че пациентите с алергичен ринит, които приемат 1-во или 2-ро поколение антихистамини, са изложени на повишен риск от деменция с увеличаване на кумулативната доза.[103] Трябва да се отбележи, че методологията на проучването не е достатъчно солидна, за да оспори съществуващите препоръки в насоките. Например извадката е силно изкривена в полза на пациентите, приемащи антихистамини, което може да е намалило чувствителността при откриването на статистически значимо увеличение на риска от деменция сред неползващите такива лекарства. В по-късен анализ на данните от TriNetX тази връзка не е потвърдена. Освен това в друго проучване се съобщава за подобрени резултати на психичното здраве, свързани с употребата на антихистамини от първо поколение.[95]



a) Currently licensed for chronic spontaneous urticaria in most countries (Dec. 2024); 300mg every 4 weeks; if needed: increase dose and/or shorten interval (up to 600mg every 2 weeks)
b) Patients with chronic spontaneous urticaria; might be off-label;
≥60 kg bodyweight: 600mg loading dose + 300mg every 2 weeks
≥30 kg and <60 kg bodyweight: 400mg loading dose + 200mg every 2 weeks
≥15 kg and <30 kg bodyweight: 400mg loading dose + 200mg every 4 weeks
c) Patients with chronic spontaneous urticaria; might be off-label / not yet licensed (market entry expected in 2025); 25mg twice per day
d) Monotherapy with up to 5mg/kg body weight
e) Consider combination with other treatments, e.g., omalizumab plus low-dose ciclosporin A (1-2mg/kg body weight) (consensus-based, no study data available)

This algorithm was voted on after achieving consensus on all separate evidence-based guideline questions. A detailed reasoning for the positioning of the treatment options in this algorithm can be found in the guideline text.

In addition: A short course of glucocorticosteroids should be considered in case of an acute exacerbation.

Strong recommendation (↑↑)
Conditional recommendation (↑)
Recommendation cannot be made (0)

Фигура 4. Препоръчителен алгоритъм за лечение на уртикария. Този алгоритъм очертава поетапен подход за лечение на уртикария, разработен в съответствие с клиничните данни, оценени с помощта на подхода GRADE. Всяка препоръка за лечение в раздела за лечение (раздел 5) е официално одобрена чрез гласуване на експерти, както е посочено в съответните карета. Съкращения: АН – антихистамин

В заключение, ние разглеждаме резултатите от това проучване като сигнал по отношение на безопасността, който се нуждае от по-нататъшно проследяване, но не променя сегашната ни оценка за възможните ползи и рискове от употребата на антихистамини от второ поколение при CSU.

Лечение с омализумаб

Почти в целия свят омализумаб (моноклонално анти-IgE антитяло) е единственото биологично одобрено лечение за уртикария. То е предназначено за пациенти, които не показват добър отговор на лечение с антихистамиин от 2-ро поколение и затова се препоръчва като следваща стъпка в алгоритъма. Омализумаб се е доказал като много ефективен и безопасен при лечението на CSU.[104] Омализумаб е ефективен и при CIndU[105], включително холинергична уртикария[106], студова уртикария[107], слънчева уртикария[108], топлинна уртикария[109], симптоматичен дермографизъм[110], както и забавена уртикария от натиск.[111] При CSU омализумаб предотвратява развитието на уртики и ангиоедем[112], значително подобрява качеството на живот[113], подходящ е за дългосрочно лечение и ефективно потиска развитието на рецидиви след преустановяване на лечението.[114] Препоръчителната начална доза при CSU е 300 mg на всеки четири седмици като допълнение към антихистаминовото лечение. Дозирането е независимо от общия серумен IgE и телесното тегло.[115]

Пациенти с уртикария, които не се повлияват от лечението с омализумаб в лицензираната доза от 300 mg на всеки 4 седмици, могат да бъдат лекувани с омализумаб в по-високи дози, по-къси интервали или и двете. Проучвания подкрепят употребата на омализумаб в дози до 600 mg и интервали от 2 седмици при пациенти с недостатъчен отговор на стандартната доза омализумаб.[116] Пациентите трябва да бъдат осведомени, че увеличаването на дозата и интервала на приложение не отговарят на КХП.

При обмисляне на промени в лечението е важно да се отбележи, че началото на действието често е бавно. Дозите, особено при CIndU, могат да се изменят според нуждите, например според сезона при студова уртикария, или в случай на липса на симптоми при CSU, трябва да се обмисли удължаване на интервала. След 3 месеца на пълен контрол интервалът може да бъде удължен, докато се появят първите уртики, тъй като не са описани тахифилаксия, нито значими нива на блокиращи антитела.

Проучванията на преживяемостта или времето до прекъсване на лечението с омализумаб показват, че основната причина е добре контролираното заболяване, а в много по-малка степен – неефективност или нежелани странични ефекти.[117]

Допълнителни сведения, както и систематично представяне на обработените доказателства, на които се основава препоръката за лечение, може да се открият в доклада за доказателствата (стр. 49-60).

Полезен ли е омализумаб като допълнително лечение при пациенти, които не се повлияват от високи дози антихистамини?		
Препоръчваме добавяне на омализумаб* за лечение на пациенти с хронична уртикария, които не се повлияват от високи дози антихистамини от 2-ро поколение. *Понастоящем е лицензиран за хронична спонтанна уртикария	↑↑	Силно съгласие[1] Основана на доказателства и съгласие (вж. Доклад за доказателствата, стр. 49-60)
[1] >95% съгласие		

Лечение с дупилумаб

Няколко лекарства, които вече са доказали ефективността си при други състояния, в момента се проучват за възможната им роля при лечението на резистентна на антихистамини CSU. Това се отнася и за моноклоналното анти-IL4Rα антитяло дупилумаб, което блокира ефекта на IL-4 и IL-13. Резултатите от проучвания фаза 3 показват ефикасността на дупилумаб като допълнително лечение, което обаче вероятно е по-слабо изразено в сравнение с наблюдаваното при омализумаб.[118] Понастоящем липсват данни за дългосрочната безопасност при уртикария, но съществуващите проучвания при различни заболявания показват като цяло благоприятен профил на безопасност.[119] Наличните данни показват ефикасност на дупилумаб, независимо от ниските изходни нива на IgE, за разлика от омализумаб[118] дупилумаб има синергичен ефект при лечение на уртикария в съчетание с определени съпътстващи заболявания като астма, хроничен риносинузит с носни полипи и атопичен дерматит. Дупилумаб понастоящем не е одобрен за лечение на уртикария в повечето страни, с изключение на ОАЕ, Бразилия и Япония, където вече е лицензиран (към януари 2025 г.), но се очаква лицензиране и в други страни през 2025 г.

Допълнителни сведения, както и систематично представяне на обработените доказателства, на които се основава препоръката за лечение, може да се открият в доклада за доказателствата (стр. 61-63).

Полезен ли е дупилумаб като допълнително лечение при пациенти, които не отговарят на високи дози антихистамини?		
Предлагаме използването на дупилумаб* като допълнително лечение при пациенти с CSU, които не отговарят на високи дози антихистамини от 2-ро поколение. *Може да е извън указанията	↑	Съгласие[1] Основана на доказателства и съгласие (вж. Доклад за доказателствата, стр. 61-63)
[1] >75% съгласие		

Лечение с ремибрутиниб

Проучвания фаза 2 и 3 на инхибитора на тирозин киназата на Брутон, ремибрутиниб, показват клинична ефикасност и благоприятен профил на безопасност при пациенти с CSU като допълнително лечение към антихистамини.[120] Ремибрутиниб показва ефикасност при CSU, резистентна към обичайни дози антихистамини от второ поколение, независимо от предишната употреба на омализумаб. В момента е подадена заявка за лиценз за CSU (заявката за лицензиране е подадена в много страни към декември 2024 г.). Ако бъде лицензиран, употребата му може да се разгледа при всички пациенти с CSU и особено при пациенти, които не реагират както на лечение с високи дози антихистамини, така и на лечение с омализумаб. Въпреки това наличните висококачествени данни за ефикасността и очакваното лицензиране оправдават включването на лекарството в алгоритъма за лечение. Въпреки че и други дози са ефикасни в проучвания за определяне на дозата, най-вероятно ще се препоръча 25 mg два пъти дневно като доза за лечение поради данни за по-висока ефикасност на тази схема.[121]

Допълнителни сведения, както и систематично представяне на обработените доказателства, на които се основава препоръката за лечение, може да се открият в доклада за доказателствата (стр. 64-85).

Полезен ли е ремибрутиниб като допълнително лечение при пациенти, които не отговарят на високи дози антихистамини?		
Предлагаме използването на ремибрутиниб като допълнително лечение при пациенти с CSU, които не отговарят на високи дози антихистамини от 2-ро поколение.	↑	Съгласие[1] Основана на доказателства и съгласие (вж. Доклад за доказателствата, стр. 64-85)
[1] >75% съгласие		

Лечение с циклоспорин

Пациенти с CSU, при които няма достатъчен ефект от лечението с антихистамини, особено ако не реагират и на омализумаб, могат да бъдат лекувани с циклоспорин 3,5-5 mg/kg на ден. Циклоспоринът е имуносупресивен и има умерено и директно въздействие върху освобождаването на медиатори от мастоцитите.[122] Ефикасността на циклоспорин в съчетание с антихистамин от 2-ро поколение е доказана в плацебо-контролирани проучвания[123], както и в отворени контролирани проучвания при CSU[124], но това лекарство не може да се препоръча като стандартно лечение поради по-високата честота на нежелани реакции, особено при дългосрочна употреба.[125] Циклоспоринът не е одобрен за употреба при уртикария и се препоръчва само за пациенти с тежко заболяване, резистентно към всички други одобрени лечения. Циклоспоринът може да бъде особено ефективен при отделни пациенти с CSUaiTIIb с ниски нива на общо IgE и други маркери на автоимунитет.[126] Краткосрочното лечение с циклоспорин може да доведе до продължителни ремисии при CSU.[127]

Въпреки това циклоспоринът има много по-добро съотношение риск/полза в сравнение с дългосрочното използване на стероиди. Някои лекари използват и такролимус, който има много подобен механизъм на действие с по-добър профил на нежелани реакции, но няма налични проучвания, които да позволяват даването на препоръка в този случай.

Допълнителни сведения, както и систематично представяне на обработените доказателства, на които се основава препоръката за лечение, може да се открият в доклада за доказателствата (стр. 94-96).

Полезен ли е циклоспорин като допълнително лечение при пациенти, които не отговарят на високи дози антихистамин?		
Предлагаме използването на циклоспорин* за лечение на пациенти с CU, които не отговарят на обичайни лечебни схеми или ако такива не са налични. *Понастоящем не е лицензиран за CU	↑	Съгласие1 Основана на доказателства и съгласие (виж Доклад за доказателствата, стр. 94-96)
[1] >75% съгласие		

Други симптоматични лечения

Предишни рандомизирани клинични проучвания са оценявали употребата на левкотриенови рецепторни антагонисти. Проучванията са трудни за сравнение поради различните изследвани популации, например включването само на пациенти с непоносимост към аспирин и хранителни добавки или изключването на пациенти с положителни резултати от автоложен серумен кожен тест. Като цяло качеството на доказателства за ефикасността на антагонистите на левкотриеновите рецептори при уртикария е ниско, но най-високо досега то е по отношение на лечение с монтелукаст. Неотдавнашен систематичен обзор и метаанализ установява, че добавянето на антагонисти на левкотриеновите рецептори към антихистамини води до умерено намаляване на активността на уртикарията, без значително увеличаване на нежеланите реакции като цяло, въпреки че рискът от невропсихиатрични ефекти остава неясен.[128] Следователно е много важно да се предупреждават пациентите за редките, но потвърдени възможни невропсихиатрични нежелани реакции, свързани с монтелукаст[129], обикновено през първите дни или седмици от лечението, поради което лекарството има предупреждение от FDA.

Понастоящем локалните кортикостероиди се използват често и успешно при много алергични заболявания, но не са полезни при уртикария (с възможно изключение на уртикария от натиск върху стъпалата като алтернативна терапия с ниска степен на доказателственост).

При използване на системни кортикостероиди са необходими дози между 20-50 mg/ден преднизон или други СКС в съответни дози (дозата е подходяща за възрастни, но не за деца). Тъй като такива високи дози имат странични ефекти в дългосрочен план, ние категорично не препоръчваме продължителната употреба на кортикостероиди. В зависимост от страната трябва да се

отбележи, че стероидите също не са разрешени за CU (например в Германия и Япония преднизолонът е разрешен само за остра уртикария). При остра уртикария и изостряния на CSU кратък курс на перорални кортикостероиди, т.е. лечение с максимална продължителност до 10 дни, може да бъде полезен за намаляване на продължителността/активността на заболяването.[130] Въпреки това липсват добре проектирани рандомизирани клинични проучвания.

Допълнителни сведения, както и систематично представяне на обработените доказателства, на които се основава препоръката за лечение, може да се открият в доклада за доказателствата (стр. 103).

Трябва ли пероралните кортикостероиди да се използват като допълнително средство при лечението на уртикария?		
Препоръчваме да не се използват дългосрочно системни глюкокортикостероиди или депо препарати при CU.	↓↓	Силно съгласие[1] Основана на доказателства и съгласие. (вж. Доклад за доказателствата, стр. 103)
Предлагаме да се обмисли кратък курс на системно лечение с глюкокортикостероиди при пациенти с изостряне на страданието.	↑	
[1] >95% съгласие		

Докато антихистамини от тип H_1 в дози до четири пъти по-високи от разрешените могат да контролират симптомите при голяма част от пациентите с уртикария, за останалите, които не реагират на лечението, са необходими други терапии. Настоятелно се препоръчва да се спазва алгоритъмът на лечение, но се признава, че омализумаб, дупилумаб и ремибрутиниб имат ограничения поради високата си цена, а циклоспоринът е ограничен поради профила си на безопасност. Освен това при всяка интервенция трябва да се вземат предвид въпросите, свързани с лицензирането и икономическите разходи, и да се обмислят алтернативни варианти за лечение.

Тъй като тежестта на уртикарията се променя и спонтанна ремисия може да настъпи по всяко време, препоръчва се преоценка на необходимостта от продължаване на лечението или започване на алтернативно лечение на всеки три до шест месеца. Това е отразено и на **фигура 3**.

Почти всички лечебни подходи, които не са включени в алгоритъма за лечение (**фигура 4**), се основават на клинични проучвания с ниско ниво на доказателственост. Изключение прави моноклоналното антитяло бенрализумаб, за което съществуват доказателства с умерено качество. Въпреки липсата на статистически значима ефикасност в класическо проучване при CU, приложението му може да се обсъжда при конкретни пациенти, особено ако са налице определени съпътстващи заболявания, като еозинофилна астма (**таблица 12**).[131]

Ползата от използването на H_2-антагонистите, левкотриеновите антагонисти, хидроксихлорохин, метотрексат и дапсон, обсъдена в предишни версии на тези и някои национални насоки[132], днес се смята за недостатъчно доказана. Затова тези медикаменти не са включени

като препоръчителни в алгоритъма, но все пак могат да имат значение, поради лесната си достъпност в някои финансово ограничени системи на здравеопазване.

За сулфасалазин, интерферон, плазмафереза, фототерапия, интравенозни имуноглобулини (IVIG/IGIV) и други варианти на лечение са налице доказателства с ниско качество или са публикувани само серии от случаи (**таблица 12**).[133] Въпреки липсата на публикувани доказателства всички тези лекарства могат да бъдат полезни при някои пациенти в съответен клиничен контекст.[134] Това обстоятелство вече е отразено в наличните национални насоки, които могат да се отклоняват от описания тук алгоритъм на лечение, като например настоящите насоки за диагностика и лечение на уртикария в Индия.[132]

Тези международни насоки наистина насърчават националните адаптации, но също така препоръчват отклоненията от доказания алгоритъм на лечение да се обсъждат с пациента, тъй като гореспоменатите алтернативи не са лицензирани за лечение на уртикария.

Допълнителни сведения, както и систематично представяне на обработените доказателства, на които се основава препоръката за лечение, може да се открият в доклада за доказателствата (стр. 43-48).

Полезни ли са H_2-антагонистите като допълнително лечение при пациенти, които не отговарят на ниски или високи дози антихистамини?		
Не можем да дадем препоръка за или против съчетаното използване на H_1- и H_2-антагонисти при пациенти с хронична уртикария.	**0**	Съгласие[1] Основана на доказателства и Съгласие (вж. Доклад за доказателствата, стр. 43-48)
[1] >75% съгласие		

Анти-IL-23[135], антитуморен некротичен фактор-алфа (TNF-алфа)[136] антагонисти, както и IVIG[137], за които има съобщения за успешно приложение в отделни клинични случаи, към момента се препоръчват за употреба само в специализирани центрове като последна възможност (т.е. анти-TNF-алфа за забавена уртикария от натиск и IVIG/IGIV за CSU).[138]

За лечение на CSU и симптоматичен дермографизъм към антихистаминовото лечение може да се добави лечение с UV-B (тесен диапазон UVB, TL01), UV-A и PUVA за период от един до три месеца[139], но трябва да се проявява предпазливост по отношение на канцерогенните свойства на лечението с ултравиолетова светлина.

Някои алтернативни лечения, предложени в миналото, са се оказали неефективни в двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания и не трябва да се използват повече, тъй като качеството на доказателствата е ниско. Те включват транексамова киселина и натриев кромогликат при CSU[140], нифедипин при симптоматичен дермографизъм/уртикария factitia[141],

както и колхицин и индометацин при забавена уртикария от натиск.[142] Въпреки това необходими са допълнителни проучвания при отделни подгрупи от пациенти, например пилотно проучване[143] на пациенти с повишени нива на D-димер показа, че терапията с хепарин и транексамова киселина може да бъде ефективна.

Могат ли да се препоръчат други лечебни подходи при уртикария?		
Не можем да дадем препоръки за използване на допълнителни лечебни подходи като стандартни терапии, но те могат да бъдат разгледани в специални случаи с придружаващи заболявания или когато съществуват финансови, правни или други ограничения за препоръчаното в алгоритъма лечение.	**0**	Съгласие[1] Експертно съгласие
[1] >75% съгласие		

Таблица 11. Лекарства, използвани при лечението на уртикария, които имат ефект върху съпътстващо заболяване

Съпътстващо заболяване	Лекарство, използвано при уртикария, което има ефект върху съпътстващо заболяване
Астма	омализумаб, дупилумаб
Алергичен ринит	H_2-антагонисти, омализумаб
Атопичен дерматит	дупилумаб
Синузит/полипоза на носа	омализумаб, дупилумаб
Хранителна алергия	омализумаб

Таблица 12. Алтернативни възможности за лечение

Въпреки че доказателствата от публикациите са оскъдни, клиничният опит показва, че те могат да бъдат полезни в определени случаи. Интервенциите са подредени по азбучен ред според честотата на употреба, а не според ефикасността.		
Интервенция	**Вещество (клас)**	**Възможни показания**
Широко използвани		
Трицикличен антидепресант с мощна H_1- и H_2-антагонистична активност	Доксепин*	CSU, идиопатична уртикария, предизвикана от студ
Диета	Диета с ниско съдържание на псевдоалергени**	CSU
H_2-антагонисти	Ранитидин***, Фамотидин, Лафутидин (наличен в Япония, Южна Корея и Индия)	CSU
Имуносупресори	Метотрексат Микофенолат мофетил	CSU +/- DPU**** Автоимунно CSU
Антагонист на левкотриеновите рецептори	Монтелукаст	CSU, DPU
Сулфони	Дапсон Сулфасалазин	CSU +/- DPU CSU +/- DPU
С ограничена употреба		
Анаболен стероид	Даназол	Холинергична уртикария
Антикоагулант	Варфарин	CSU
Антифибринолитик	Транексамова киселина	CSU с ангиоедем
Имуномодулатор	IVIG Плазмафереза	Автоимунен CSU Автоимунен CSU

Интервенция	Вещество (клас)	Възможни показания
Разнообразни	Автоложна кръв/серум Хидроксихлорохин	CSU CSU
Фототерапия	Тяснолентова UVB	Симптоматичен дермографизъм
Психотерапия	Психотерапия	CSU
Рядко използвани		
Антикоагулант	Хепарин	CSU (повишен D-димер)
Имуносупресори	Циклофосфамид Ритуксимаб	Автоимунно CSU Автоимунно CSU
Различни	Анакинра Анти-TNF-алфа Камостат мезилат Колхицин Милтефозин Миртазапин PUVA Бенрализумаб*****	DPU CSU +/- DPU CSU CSU CSU CSU CSU CSU +/- еозинофилна астма
Много рядко използвани		
Имуносупресори	Системен такролимус	CSU
Разнообразни	Витамин D Интерферон-алфа	CSU CSU

IVIG: интравенозен имуноглобулин, CSU: хронична спонтанна уртикария, DPU: забавена уртикария при натиск

* има също H_1- и H_2-антихистаминергични свойства, обикновено ефективни при доза от 50-75 mg дневно[17]

** включва диета с ниско съдържание на хистамин, тъй като диетата без псевдоалергени също е с ниско съдържание на хистамин. Доказателствата са противоречиви и съществуват различни интерпретации за това какво е псевдоалерген и кои храни го съдържат

*** вече не се предлага в повечето страни; налични са алтернативни H_2 антагонисти, включително фамотидин и низатидин, но доказателствата за тяхното приложение при хронична уртикария са разнопосочни

**** лечението може да се обмисли, особено ако CSU и DPU съпътстват един и същ пациент

***** лечението може да се обмисли, особено ако CSU и еозинофилна астма съпътстват пациента

5.5 Лечение на специални популации

5.5.1 Деца

Много клиницисти използват антихистамини от 1-во поколение като първи избор за лечение на деца с уртикария, като приемат, че техният профил на безопасност е по-добре познат от този на съвременните антихистамини от 2-ро поколение поради по-дългия опит с тях, без да са наясно с доказаното им вредно въздействие върху образователните резултати.[144] Освен това употребата на съвременни антихистамини от 2-ро поколение не е разрешена за деца на възраст под шест месеца в много страни. Въпреки това антихистамините от 1-во поколение имат по-лош профил на безопасност в сравнение с антихистамините от 2-ро поколение и затова не се препоръчват като първоначално лечение при деца с уртикария. Антихистамини от второ поколение с доказана ефикасност и безопасност при деца включват биластин[145], цетиризин[141], дезлоратадин[142], фексофенадин[143], левоцетиризин[146], лоратадин[141] и рупатадин[147].

При избора на антихистамини от 2-ро поколение за деца с уртикария трябва да се вземат предвид възрастта и наличността, тъй като не всички се предлагат под формата на сироп или бързоразтворими таблетки, подходящи за деца. Минималната възраст, за която са разрешени, също варира в различните страни. Някои обаче са достъпни вече и за бебета. Всички по-нататъшни стъпки трябва да се предприемат съобразно индивидуалното състояние на пациента много внимателно, тъй като увеличаването на дозата на антихистамините и по-нататъшните възможности за лечение не са добре проучени при деца. Омализумаб се използва за лечение на астма (разрешен за употреба от 6-годишна възраст), дупилумаб за лечение на атопичен дерматит (разрешен за употреба от 6-месечна възраст), а циклоспорин се използва и при много малки деца в трансплантационната медицина. Освен това кратък курс на кортикостероиди, както се препоръчва в алгоритъма, трябва да се използва само като много ограничена мярка при деца. Понастоящем омализумаб е единственият одобрен биологичен препарат за рефрактерна на антихистамини CSU при пациенти на възраст над 12 години, докато дупилумаб се тества при деца на възраст ≥2 години с неконтролирана CSU (LIBERTY-CSU CUPIDKids; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05526521).[148]

Трябва ли да се използва алгоритъмът за възрастни при лечение на деца?		
Предлагаме да се използва същият алгоритъм на лечение с повишено внимание (например според статуса на лицензирането, опита при употреба при деца, дозата, коригирана според теглото и възрастта) при деца с хронична уртикария.	↑	Силно съгласие[1] Експертно съгласие
[1] >95% съгласие		

5.5.2 Бременни и кърмещи жени

Същите съображения по принцип важат за бременни и кърмещи жени. Като цяло употребата на всякакво системно лечение трябва да се избягва при бременни жени, особено през първия триместър. От друга страна, бременните жени имат право на възможно най-доброто лечение. Докато безопасността на лечението и отрицателните ефекти от повишеното насищане на хистаминовите рецептори при бременни с уртикария не са проучвани системно, последиците от посещения в СЦ поради изостренията на болестта се свързват с преждевременно раждане според резултатите на проучването PREG-CU.[149] По отношение на лечението, до момента не са докладвани случаи на вродени дефекти при жени, които са приемали съвременни антихистамини от 2-ро поколение по време на бременност. Въпреки това за цетиризин са налични само проучвания с малък брой участници, а за лоратадин – едно голямо метааналитично проучване.[150] Освен това, тъй като няколко съвременни антихистамини от 2-ро поколение вече се продават без рецепта и се използват широко както при алергичен ринит, така и при уртикария, трябва да се предположи, че много жени са използвали тези лекарства,

особено в началото на бременността, поне преди тя да бъде потвърдена. Въпреки това, тъй като по време на бременност е задължително да се спазва най-висока безопасност, препоръката за употреба на съвременни антихистамини от 2-ро поколение е да се предпочита лоратадин с преминаване към дескарбоксиетоксилоратадин или цетиризин с преминаване към левоцетиризин.

Всички антихистамини се екскретират в кърмата в ниски концентрации. Препоръчва се употребата на антихистамини от 2-ро поколение, тъй като кърмените бебета понякога развиват седация от старите антихистамини от 1-во поколение, предавани чрез кърмата.

Повишаване на дозата на съвременните антихистамини от 2-ро поколение при бременност се препоръчва с повишено внимание, тъй като не са проведени проучвания за безопасност, а при лоратадин трябва да се има предвид, че това лекарство се метаболизира в черния дроб, за разлика от неговия метаболит дескарбоксиетоксилоратадин. Антихистамини от 1-во поколение трябва да се избягват.[92]

Използването на омализумаб по време на бременност е безопасно и до момента няма данни за тератогенност.[151] Всички по-нататъшни стъпки трябва да се предприемат според индивидуалните особености, като се дава предпочитание на лекарства, които имат задоволително съотношение риск-полза при бременни жени и новородени по отношение на тератогенност и ембриотоксичност. Например циклоспоринът, макар и да не е тератогенен, е ембриотоксичен в животински модели и се свързва с преждевременно раждане и ниско тегло при новородени. Дали ползите от циклоспорина при CU си струват рисковете при бременни жени, трябва да се прецени за всеки отделен случай. Всички решения обаче трябва да се преоценяват според актуалните препоръки, публикувани от регулаторните органи.

Трябва ли да се използва алгоритъмът за възрастни при лечение на бременни жени и кърмачки?		
Предлагаме да се използва **алгоритъмът за възрастни** с повишено внимание както при бременни, така и при кърмачки след оценка на риска и ползата. Лекарства, които са противопоказани или неподходящи по време на бременност, не трябва да се използват.	↑	Силно съгласие[1] Експертно съгласие
[1] >95% съгласие		

Необходимост от нови научни изследвания в областта

Експертната група и участниците подчертаха няколко ключови области, в които са необходими допълнителни научни изследвания. Тук спадат различни аспекти на уртикарията, като нейната патофизиология, епидемиология и подходи за лечение.

Общ преглед на установените пропуски в изследванията е представен в **таблица 13**.

Таблица 13. Области за допълнителни изследвания в областта на уртикарията

- Глобална епидемиология при възрастни и деца
- Социално-икономически последствия, особено в развиващите се страни
- Установяване на фактори, активиращи мастоцитите/базофилите
- Установяване на нови хистологични маркери
- Установяване на серумни биомаркери за активност на болестта и активност/активиране на мастоцитите
- Изясняване на ролята на коагулацията/коагулационните фактори при CSU
- Разработване на търговски достъпни *инвитро* тестове за откриване на серумни анти-IgE и анти-FcεRI автоантитела
- Допълнителна оценка на IgE и IgG автоантитела
- Изясняване на свързаните психиатрични/психосоматични заболявания и тяхното въздействие
- Патомеханизми при антихистамин-резистентна уртикария/ангиоедем
- Двойнослепи контролирани проучвания, сравняващи различни съвременни антихистамини от 2-ро поколение в по-високи дози при CSU и различни подтипове уртикария
- Профил на безопасност на наличните лечебни подходи, дългосрочно фармакологично наблюдение
- Мултицентрови проучвания за възможния ефект на антикоагулантите (перорални и хепаринови деривати) върху CSU
- Контролирани мултицентрови проучвания за възможния ефект от добавянето на H_2 антагонисти, монтелукаст, сулфони (дапсон/сулфасалазин), метотрексат, азатиоприн
- Определяне и постигане на съгласие по ключови понятия като пълен контрол, ремисия, рецидив или модификация на заболяването
- Валидиране на клинични и серумни биомаркери, които предсказват терапевтичния отговор към антихистамини, омализумаб, циклоспорин и бъдещи лекарства за CU
- Разработване на по-добри възможности за лечение на пациенти с труднолечими ендотипове, включително лечения, модифициращи заболяването
- Изследване на молекулярни и клетъчни фактори, свързани с ремисията на уртикарията
- Изпитвания и лицензиране на антихистамини от 2-ро поколение за лечение на деца под 6-месечна възраст

Библиография

1. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, et al. The international EAACI/GA(2)LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. Mar 2022;77(3):734–766. doi:10.1111/all.15090
2. Consortium ANS. The AGREE II Instrument. 12 January 2015. http://www.agreetrust.org
3. Higgins JPT GS, Cochrane C. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* Cochrane Collaboration; 2011.
4. *Review Manager (RevMan)* Version 5.3 The Cochrane Collaboration; 2014.
5. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. Jun 19 2004;328(7454):1490. doi:10.1136/bmj.328.7454.1490
6. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. Apr 2011;64(4):401–6. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.07.015
7. Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ*. Aug 5 1995;311(7001):376–80. doi:10.1136/bmj.311.7001.376
8. Kolkhir P, Gimenez-Arnau AM, Kulthanan K, Peter J, Metz M, Maurer M. Urticaria. *Nat Rev Dis Primers*. Sep 15 2022;8(1):61. doi:10.1038/s41572-022-00389-z
9. Kaplan AP, Garofalo J. Identification of a new physically induced urticaria: cold-induced cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. Dec 1981;68(6):438–41. doi:10.1016/s0091-6749(81)90209-8
10. Maurer M, Bonnekoh H, Grekowitz E, et al. An algorithm for the diagnosis and treatment of chronic inducible urticaria, 2024 update. *Allergy*. Sep 2024;79(9):2573–2576. doi:10.1111/all.16250
11. Ornek Ozdemir S, Kuteyla Can P, Degirmentepe EN, Cure K, Singer R, Kocaturk E. A comparative analysis of chronic inducible urticaria in 423 patients: Clinical and laboratory features and comorbid conditions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Mar 2024;38(3):513–520. doi:10.1111/jdv.19637
12. Krause K, Bonnekoh H, Jelden-Thurm J, et al. Differential diagnosis between urticarial vasculitis and chronic spontaneous urticaria: An international Delphi survey. *Clin Transl Allergy*. Oct 2023;13(10):e12305. doi:10.1002/clt2.12305
13. Bonnekoh H, Jelden-Thurm J, Allenova A, et al. Urticarial Vasculitis Differs From Chronic Spontaneous Urticaria in Time to Diagnosis, Clinical Presentation, and Need for Anti-Inflammatory Treatment: An International Prospective UCARE Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Sep 2023;11(9):2900–2910 e21. doi:10.1016/j.jaip.2023.06.030
14. Torre-Castro J, Postigo C, Machan S, et al. Urticarial mycosis fungoides: A distinctive presentation with blood involvement and a peculiar immunophenotype. *J Cutan Pathol*. Sep 2024;51(9):649–653. doi:10.1111/cup.14642
15. Bonnekoh H, Munoz M, Kolkhir P. A 58-Year-Old Woman With Urticaria, Fever, and Joint Pain. *JAMA*. Feb 25 2025;333(8):715–716. doi:10.1001/jama.2024.28316
16. Church MK, Kolkhir P, Metz M, Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticaria. *Immunol Rev*. Mar 2018;282(1):232–247. doi:10.1111/imr.12632
17. Elieh-Ali-Komi D, Metz M, Kolkhir P, et al. Chronic urticaria and the pathogenic role of mast cells. *Allergol Int*. Jul 2023;72(3):359–368. doi:10.1016/j.alit.2023.05.003
18. Larenas-Linnemann D. Biomarkers of Autoimmune Chronic Spontaneous Urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep*. Dec 2023;23(12):655–664. doi:10.1007/s11882-023-01117-7
19. Kolkhir P, Munoz M, Asero R, et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. Jun 2022;149(6):1819–1831. doi:10.1016/j.jaci.2022.04.010
20. Asero R, Marzano AV, Ferrucci S, Lorini M, Carbonelli V, Cugno M. Co-occurrence of IgE and IgG autoantibodies in patients with chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Immunol*. Jun 2020;200(3):242–249. doi:10.1111/cei.13428
21. Xiang YK, Kolkhir P, Scheffel J, et al. Most Patients With Autoimmune Chronic Spontaneous Urticaria Also Have Autoallergic Urticaria, but Not ViceVersa. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Aug 2023;11(8):2417–2425 e1. doi:10.1016/j.jaip.2023.02.006
22. Zuberbier T, Ensina LF, Gimenez-Arnau A, et al. Chronic urticaria: unmet needs, emerging drugs, and new perspectives on personalised treatment. *Lancet*. Jul 27 2024;404(10450):393–404. doi:10.1016/S0140-6736(24)00852-3
23. Heidarzadeh-Asl S, Maurer M, Kiani A, Atiakshin D, Stahl Skov P, Elieh-Ali-Komi D. Novel insights on the biology and immunologic effects of histamine: A road map for allergists and mast cell biologists. *J Allergy Clin Immunol*. Dec 27 2024;doi:10.1016/j.jaci.2024.12.1081

24. Kuhn H, Kolkhir P, Babina M, et al. Mas-related G protein-coupled receptor X2 and its activators in dermatologic allergies. *J Allergy Clin Immunol*. Feb 2021;147(2):456–469. doi:10.1016/j.jaci.2020.08.027

25. Puhl V, Bonnekoh H, Scheffel J, et al. A novel histopathological scoring system to distinguish urticarial vasculitis from chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy*. Apr 2021;11(2):e12031. doi:10.1002/clt2.12031

26. Kay AB, Ying S, Ardelean E, et al. Elevations in vascular markers and eosinophils in chronic spontaneous urticarial weals with low-level persistence in uninvolved skin. *Br J Dermatol*. Sep 2014;171(3):505–11. doi:10.1111/bjd.12991

27. Kay AB, Ying S, Ardelean E, et al. Calcitonin gene-related peptide and vascular endothelial growth factor are expressed in lesional but not uninvolved skin in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy*. Aug 2014;44(8):1053–60. doi:10.1111/cea.12348

28. Greaves MW. Chronic urticaria. *N Engl J Med*. Jun 29 1995;332(26):1767–72. doi:10.1056/NEJM199506293322608

29. Hermes B, Prochazka AK, Haas N, Jurgovsky K, Sticherling M, Henz BM. Upregulation of TNF-alpha and IL-3 expression in lesional and uninvolved skin in different types of urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. Feb 1999;103(2 Pt 1):307–14. doi:10.1016/s0091-6749(99)70506-3

30. Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med*. Jan 17 2002;346(3):175–9. doi:10.1056/NEJMcp011186

31. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. *Allergy*. Mar 2011;66(3):317–30. doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02496.x

32. Podder I, Pesque D, Carron N, Gonzalez Torres PI, Pujol RM, Gimenez-Arnau AM. Gut microbial alteration in chronic spontaneous urticaria unresponsive to second generation antihistamines and its correlation with disease characteristics- a cross-sectional case-control study. *Clin Transl Allergy*. Jan 2025;15(1):e70027. doi:10.1002/clt2.70027

33. Zhu L, Jian X, Zhou B, et al. Gut microbiota facilitate chronic spontaneous urticaria. *Nat Commun*. Jan 2 2024;15(1):112. doi:10.1038/s41467-023-44373-x

34. Bergmann KC, Zuberbier T. Effect of the Multi-Strain Probiotic SYN-53 in the Management of Allergic Rhinoconjunctivitis. *Allergy*. Jun 27 2025;doi:10.1111/all.16634

35. Can PK, Kızıltaç U, Cüre K, Singer R, Degirmentepe EN, Kocaturk E. Evaluation of the effect of adding probiotic supplementation in patients with chronic spontaneous urticaria. *Dermatologica Sinica*. 2024;42(4):280–286. doi:10.4103/ds.DS-D-24-00136

36. Goncalo M, Gimenez-Arnau A, Al-Ahmad M, et al. The global burden of chronic urticaria for the patient and society. *Br J Dermatol*. Feb 2021;184(2):226–236. doi:10.1111/bjd.19561

37. Baiardini I, Braido F, Bindslev-Jensen C, et al. Recommendations for assessing patient-reported outcomes and health-related quality of life in patients with urticaria: a GA(2) LEN taskforce position paper. *Allergy*. Jul 2011;66(7):840–4. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02580.x

38. Maurer M, Abuzakouk M, Berard F, et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-world evidence from ASSURE-CSU. *Allergy*. Dec 2017;72(12):2005–2016. doi:10.1111/all.13209

39. Maurer M, Staubach P, Raap U, Richter-Huhn G, Baier-Ebert M, Chapman-Rothe N. ATTENTUS, a German online survey of patients with chronic urticaria highlighting the burden of disease, unmet needs and real-life clinical practice. *Br J Dermatol*. Apr 2016;174(4):892–4. doi:10.1111/bjd.14203

40. Maurer M, Staubach P, Raap U, et al. H1-antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: it's worse than we thought – first results of the multicenter real-life AWARE study. *Clin Exp Allergy*. May 2017;47(5):684–692. doi:10.1111/cea.12900

41. Min J, Her Y, Moon KW, et al. Assessing Quality of Life in Patients With Chronic Urticaria Through Comparisons With Patients Having Other Common Chronic Diseases. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Aug 2023;11(8):2426–2431 e2. doi:10.1016/j.jaip.2023.03.047

42. Baiardini I, Giardini A, Pasquali M, et al. Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. *Allergy*. Jul 2003;58(7):621–3. doi:10.1034/j.1398-9995.2003.00091.x

43. Sanchez J, Alvarez L, Larco JI, et al. Cost-of-illness analysis of chronic urticaria clinical management in five countries of Latin America. *Clin Transl Allergy*. Jan 2025;15(1):e70016. doi:10.1002/clt2.70016

44. Broder MS, Raimundo K, Antonova E, Chang E. Resource use and costs in an insured population of patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *Am J Clin Dermatol*. Aug 2015;16(4):313–321. doi:10.1007/s40257-015-0134-8

45. Graham J, McBride D, Stull D, et al. Cost Utility of Omalizumab Compared with Standard of Care for the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria. *Pharmacoeconomics*. Aug 2016;34(8):815–27. doi:10.1007/s40273-016-0412-1

46. *Urticaria and Angioedema*. Springer Cham; 2021.

47. Metz M, Altrichter S, Buttgereit T, et al. The Diagnostic Workup in Chronic Spontaneous Urticaria-What to Test and Why. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Jun 2021;9(6):2274–2283. doi:10.1016/j.jaip.2021.03.049

48. Ali Z, Sorensen JA, Zhang DG, et al. Smartphone Photographs of Chronic Urticaria Taken by Patients Are of Good Quality and Useful in the Clinic. *Dermatology*. 2024;240(3):357–361. doi:10.1159/000535027

49. Maurer M. Cold Urticaria. In: Saini SS CJ, ed. *UpToDate*. Wolters Kluwer Health; 2014.

50. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. Jun 2016;71(6):780–802. doi:10.1111/all.12884

51. Kolkhir P, Kovalkova E, Chernov A, et al. Autoimmune Chronic Spontaneous Urticaria Detection with IgG Anti-TPO and Total IgE. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Nov 2021;9(11):4138–4146 e8. doi:10.1016/j.jaip.2021.07.043

52. Sanchez J, Lopez JF, Alvarez L. Is anti-TPO IgG and total IgE clinically useful for the detection of autoimmune chronic spontaneous urticaria? *J Allergy Clin Immunol Pract*. May 2022;10(5):1392. doi:10.1016/j.jaip.2022.02.039

53. Bonnekoh H, Krause K, Kolkhir P. Chronic recurrent wheals - If not chronic spontaneous urticaria, what else? *Allergol Select*. 2023;7:8–16. doi:10.5414/ALX02375E

54. Konstantinou GN, Papadopoulos NG, Tavladaki T, Tsekoura T, Tsilimigaki A, Grattan CE. Childhood acute urticaria in northern and southern Europe shows a similar epidemiological pattern and significant meteorological influences. *Pediatr Allergy Immunol*. Feb 2011;22(1 Pt 1):36–42. doi:10.1111/j.1399-3038.2010.01093.x

55. Larenas-Linnemann D, Luna-Pech J, Navarrete-Rodriguez EM, et al. Cutaneous Manifestations Related to COVID-19 Immune Dysregulation in the Pediatric Age Group. *Curr Allergy Asthma Rep*. Feb 25 2021;21(2):13. doi:10.1007/s11882-020-00986-6

56. Kocaturk E, Salameh P, Sarac E, et al. Urticaria exacerbations and adverse reactions in patients with chronic urticaria receiving COVID-19 vaccination: Results of the UCARE COVAC-CU study. *J Allergy Clin Immunol*. Nov 2023;152(5):1095–1106. doi:10.1016/j.jaci.2023.07.019

57. Oztas Kara R, Demir S, Sarac E, et al. Features of Chronic Spontaneous Urticaria Induced by COVID-19. *Int Arch Allergy Immunol*. 2023;184(8):792–796. doi:10.1159/000530610

58. Larenas-Linnemann D, Saini SS, Azamar-Jacome AA, Maurer M. Chronic urticaria can be caused by cancer and resolves with its cure. *Allergy*. Jul 2018;73(7):1562–1566. doi:10.1111/all.13434

59. Kolkhir P, Church MK, Altrichter S, et al. Eosinopenia, in Chronic Spontaneous Urticaria, Is Associated with High Disease Activity, Autoimmunity, and Poor Response to Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Jan 2020;8(1):318–325 e5. doi:10.1016/j.jaip.2019.08.025

60. Jiao Q, Lohse K, Rauber-Ellinghaus MM, et al. Basophil and eosinophil recruitment to skin lesions is linked to features of autoimmune chronic spontaneous urticaria including basopenia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Feb 2025;39(2):e155–e157. doi:10.1111/jdv.20204

61. Sanchez J, Diez S, Cardona R. Clinical Control of CSU with Antihistamines Allows for Tolerance of NSAID-Exacerbated Cutaneous Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Nov–Dec 2020;8(10):3577–3583 e1. doi:10.1016/j.jaip.2020.06.057

62. Xiang Y-K, Türk M, Ojeda IC, Elieh-Ali-Komi D, Salman A, Kocatürk E. Psychological Stress and Urticaria: Pathophysiologic and Therapeutic Updates. *Current Treatment Options in Allergy*. 2024/12/01 2024;11(4):194–210. doi:10.1007/s40521-024-00375-8

63. Konstantinou GN, Konstantinou GN. Psychological Stress and Chronic Urticaria: A Neuro-immuno-cutaneous Crosstalk. A Systematic Review of the Existing Evidence. *Clin Ther*. May 2020;42(5):771–782. doi:10.1016/j.clinthera.2020.03.010

64. Cherrez-Ojeda I, Maurer M, Felix M, et al. Chronic urticaria and obstructive sleep apnea: Is there a significant association?. *World Allergy Organ J*. Aug 2021;14(8):100577. doi:10.1016/j.waojou.2021.100577

65. Rayner DG, Gou D, Weiler L, et al. Prevalence of Mental Health Symptoms in Chronic Urticaria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Allergy*. Jan 28 2025;doi:10.1111/all.16482

66. Kolkhir P, Bieber K, Hawro T, et al. Mortality in adult patients with chronic spontaneous urticaria: A real-world cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. Dec 13 2024;doi:10.1016/j.jaci.2024.11.036

67. Pesque D, March-Rodriguez A, Curto-Barredo L, et al. Autoimmune Diseases and Low Baseline IgE in Chronic Spontaneous Urticaria: A Clinical and Therapeutic Prospective Analysis in Real-Life Clinical Practice. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Dec 2023;11(12):3763–3771 e5. doi:10.1016/j.jaip.2023.09.002

68. Curto-Barredo L, Archilla LR, Vives GR, Pujol RM, Gimenez-Arnau AM. Clinical Features of Chronic Spontaneous Urticaria that Predict Disease Prognosis and Refractoriness to Standard Treatment. *Acta Derm Venereol*. Jul 11 2018;98(7):641–647. doi:10.2340/00015555-2941

69. Fok JS, Kolkhir P, Church MK, Maurer M. Predictors of treatment response in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. Oct 2021;76(10):2965–2981. doi:10.1111/all.14757

70. Sanchez J, Jaimes F, Garcia E, Zakzuk J, Cardona R, Velasquez M. Risk calculator of the clinical response to antihistamines in chronic urticaria: Development and internal validation. *PLoS One*. 2024;19(2):e0295791. doi:10.1371/journal.pone.0295791

71. Maurer M, Eyerich K, Eyerich S, et al. Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(5):321–333. doi:10.1159/000507218

72. Weller K, Zuberbier T, Maurer M. Clinically relevant outcome measures for assessing disease activity, disease control and quality of life impairment in patients with chronic spontaneous urticaria and recurrent angioedema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. Jun 2015;15(3):220–6. doi:10.1097/ACI.0000000000000163

73. Neisinger S, Sousa Pinto B, Ramanauskaite A, et al. CRUSE((R)) -An innovative mobile application for patient monitoring and management in chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy*. Jan 2024;14(1):e12328. doi:10.1002/clt2.12328

74. Hawro T, Ohanyan T, Schoepke N, et al. Comparison and interpretability of the available urticaria activity scores. *Allergy*. Jan 2018;73(1):251–255. doi:10.1111/all.13271

75. Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, Maurer M. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy*. Jun 2008;63(6):777–80. doi:10.1111/j.1398-9995.2008.01726.x

76. Weller K, Groffik A, Magerl M, et al. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy*. Sep 2013;68(9):1185–92. doi:10.1111/all.12209

77. Ohanyan T, Schoepke N, Bolukbasi B, et al. Responsiveness and minimal important difference of the urticaria control test. *J Allergy Clin Immunol*. Dec 2017;140(6):1710–1713 e11. doi:10.1016/j.jaci.2017.04.050

78. Weller K, Groffik A, Church MK, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol*. May 2014;133(5):1365–72, 1372 e1–6. doi:10.1016/j.jaci.2013.12.1076

79. Buttgereit T, Salameh P, Sydorenko O, et al. The 7-day recall period version of the Urticaria Control Test-UCT7. *J Allergy Clin Immunol*. Nov 2023;152(5):1210–1217 e14. doi:10.1016/j.jaci.2023.03.034

80. Magerl M, Abajian M, Krause K, Altrichter S, Siebenhaar F, Church MK. An improved Peltier effect-based instrument for critical temperature threshold measurement in cold- and heat-induced urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Oct 2015;29(10):2043–5. doi:10.1111/jdv.12739

81. Mlynek A, Vieira dos Santos R, Ardelean E, et al. A novel, simple, validated and reproducible instrument for assessing provocation threshold levels in patients with symptomatic dermographism. *Clin Exp Dermatol*. Jun 2013;38(4):360–6; quiz 366. doi:10.1111/ced.12107

82. Schoepke N, Abajian M, Church MK, Magerl M. Validation of a simplified provocation instrument for diagnosis and threshold testing of symptomatic dermographism. *Clin Exp Dermatol*. Jun 2015;40(4):399–403. doi:10.1111/ced.12547

83. Altrichter S, Salow J, Ardelean E, Church MK, Werner A, Maurer M. Development of a standardized pulse-controlled ergometry test for diagnosing and investigating cholinergic urticaria. *J Dermatol Sci*. Aug 2014;75(2):88–93. doi:10.1016/j.jdermsci.2014.04.007

84. Koch K, Weller K, Werner A, Maurer M, Altrichter S. Antihistamine updosing reduces disease activity in patients with difficult-to-treat cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. Nov 2016;138(5):1483–1485 e9. doi:10.1016/j.jaci.2016.05.026

85. Schnarkowski P, Salameh P, Grekowitz E, et al. Validation of the Cholinergic Urticaria Activity Score (CholUAS). *J Allergy Clin Immunol Pract*. Jan 2025;13(1):213–219 e3. doi:10.1016/j.jaip.2024.10.011

86. Wakelin SH. Diagnostic Methods: Cutaneous Provocation Tests in Contact Urticaria Syndrome. In: Giménez-Arnau AM, Maibach HI, eds. *Contact Urticaria Syndrome: Diagnosis and Management*. Springer International Publishing; 2018:123–130.

87. Abdi P, Diamond C, Stuckless JM. Aquagenic urticaria: presentation, diagnosis and management. *BMJ Case Rep*. Nov 11 2024;17(11)doi:10.1136/bcr-2024-260364

88. Ruft J, Asady A, Staubach P, et al. Development and validation of the Cholinergic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire (CholU-QoL). *Clin Exp Allergy*. Apr 2018;48(4):433–444. doi:10.1111/cea.13102

89. Azkur D, Civelek E, Toyran M, et al. Clinical and etiologic evaluation of the children with chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc*. Nov 2016;37(6):450–457. doi:10.2500/aap.2016.37.4010

90. Balp MM, Weller K, Carboni V, et al. Prevalence and clinical characteristics of chronic spontaneous urticaria in pediatric patients. *Pediatr Allergy Immunol*. Sep 2018;29(6):630–636. doi:10.1111/pai.12910

91. Church MK, Weller K, Stock P, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria in children: itching for insight. *Pediatr Allergy Immunol*. Feb 2011;22(1 Pt 1):1–8. doi:10.1111/j.1399-3038.2010.01120.x

92. Fricke J, Avila G, Keller T, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. *Allergy*. Feb 2020;75(2):423–432. doi:10.1111/all.14037

93. Lee SJ, Ha EK, Jee HM, et al. Prevalence and Risk Factors of Urticaria With a Focus on Chronic Urticaria in Children. *Allergy Asthma Immunol Res*. May 2017;9(3):212–219. doi:10.4168/aair.2017.9.3.212

94. Maurer M, Church MK, Weller K. Chronic Urticaria in Children: Still Itching for Insight. *JAMA Dermatol*. Dec 1 2017;153(12):1221–1222. doi:10.1001/jamadermatol.2017.3183

95. Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, Kocabas CN, Tuncer A, Adalioglu G. The etiology of different forms of urticaria in childhood. *Pediatr Dermatol*. Mar–Apr 2004;21(2):102–8. doi:10.1111/j.0736-8046.2004.21202.x

96. Staubach P, Mann C, Peveling-Oberhag A, et al. Epidemiology of urticaria in German children. *J Dtsch Dermatol Ges*. Jul 2021;19(7):1013–1019. doi:10.1111/ddg.14485

97. Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, Tyrrell PN, et al. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Ann Rheum Dis*. Jun 2017;76(6):942–947. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209686

98. Bernstein JA, Gimenez-Arnau A, Maurer M, et al. *Why a Complete Response Is the Treatment Aim in Chronic Spontaneous Urticaria*. Vol. 12. 2023. *Journal of Clinical Medicine*. 2077-0383 (electronic) 2077-0383. https://www.mdpi.com/journal/jcm

http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexa&NEWS=N&AN=2023426069

https://mdpi-res.com/d_attachment/jcm/jcm-12-03561/article_deploy/jcm-12-03561.pdf?version=1684482220

99. Kolkhir P, Laires PA, Salameh P, et al. The Benefit of Complete Response to Treatment in Patients With Chronic Spontaneous Urticaria-CURE Results. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Feb 2023;11(2):610–620 e5. doi:10.1016/j.jaip.2022.11.016

100. Turk M, Kocaturk E, Ertas R, et al. A global perspective on stepping down chronic spontaneous urticaria treatment: Results of the Urticaria Centers of Reference and Excellence SDown-CSU study. *Clin Transl Allergy*. Feb 2024;14(2):e12343. doi:10.1002/clt2.12343

101. Grattan CE, Francis DM, Slater NG, Barlow RJ, Greaves MW. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet*. May 2 1992;339(8801):1078–80. doi:10.1016/0140-6736(92)90666-q

102. Kowalski ML, Woessner K, Sanak M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. Aug 2015;136(2):245–51. doi:10.1016/j.jaci.2015.06.021

103. Kocaturk E, Munoz M, Elieh-Ali-Komi D, et al. How Infection and Vaccination Are Linked to Acute and Chronic Urticaria: A Special Focus on COVID-19. *Viruses*. Jul 20 2023;15(7)doi:10.3390/v15071585

104. Shakouri A, Compalati E, Lang DM, Khan DA. Effectiveness of Helicobacter pylori eradication in chronic urticaria: evidence-based analysis using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation system. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. Aug 2010;10(4):362–9. doi:10.1097/ACI.0b013e32833c79d7

105. Zheleznov S, Urzhumtseva G, Petrova N, et al. Gastritis Can Cause and Trigger Chronic Spontaneous Urticaria Independent of the Presence of Helicobacter pylori. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;175(4):246–251. doi:10.1159/000487669

106. Michael M, Gmitter T. A Case of Disseminated Lyme Disease Presenting as Chronic Urticaria. *Cureus*. Sep 9 2019;11(9):e5600. doi:10.7759/cureus.5600

107. Teles C, Gaspar E, Goncalo M, Santos L. Normocomplementemic urticarial vasculitis secondary to Lyme disease: A rare association with challenging treatment. *J R Coll Physicians Edinb*. Mar 2023;53(1):27–29. doi:10.1177/14782715221144167

108. Berger BW. Dermatologic Manifestations of Lyme Disease. *Reviews of Infectious Diseases*. 1989;11(Supplement_6):S1475–S1481. doi:10.1093/clinids/11.Supplement_6.S1475

109. Ishaq S, Nunn L. Helicobacter pylori and gastric cancer: a state of the art review. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. Spring 2015;8(Suppl 1):S6–S14.

110. Henz BM ZT GJ, Monroe E. Urticaria. Clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *Causes of urticaria*. Springer; 1998.

111. Konstantinou GN, Podder I. Paradoxical Worsening of Chronic Spontaneous Urticaria Following Omalizumab Administration: The Missing Link. *Cureus*. May 2024;16(5):e61453. doi:10.7759/cureus.61453

112. Ergon MC, ilknur T, Yucesoy M, Ozkan S. Candida spp. colonization and serum anticandidal antibody levels in patients with chronic urticaria. *Clin Exp Dermatol*. Nov 2007;32(6):740–3. doi:10.1111/j.1365-2230.2007.02512.x

113. Bruno G. AP, U. G. . Exercise-induced urticaria-angioedema syndrome: A role in gastroesophageal reflux. . *Vena G A PP, ed Proceedings of the international symposium on urticaria* Editrice CSH, Milan; 1998:85–89.

114. Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, Czarnetzki BM. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study. *Acta Derm Venereol*. Nov 1995;75(6):484–7. doi:10.2340/0001555575484487

115. Varghese R, Rajappa M, Chandrashekar L, et al. Association among stress, hypocortisolism, systemic inflammation, and disease severity in chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Apr 2016;116(4):344–348 e1. doi:10.1016/j.anai.2016.01.016

116. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol*. Aug 2000;143(2):365–72. doi:10.1046/j.1365-2133.2000.03664.x

117. Juhlin L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol*. Apr 1981;104(4):369–81. doi:10.1111/j.1365-2133.1981.tb15306.x

118. Bunselmeyer B, Laubach HJ, Schiller M, Stanke M, Luger TA, Brehler R. Incremental build-up food challenge--a new diagnostic approach to evaluate pseudoallergic reactions in chronic urticaria: a pilot study: stepwise food challenge in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy*. Jan 2009;39(1):116–26. doi:10.1111/j.1365-2222.2008.03110.x

119. Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini A, Tursi A. Sodium benzoate-induced repeated episodes of acute urticaria/angio-oedema: randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. Oct 2004;151(4):898–902. doi:10.1111/j.1365-2133.2004.06095.x

120. Pfrommer C BR, Vieths S, Ehlers I, Henz BM, Zuberbiert T Characterization of naturally occurring pseudoallergens causing chronic urticaria. . *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97

121. Pigatto PD, Valsecchi RH. Chronic urticaria: a mystery. *Allergy*. Mar 2000;55(3):306–8. doi:10.1034/j.1398-9995.2000.00317.x

122. 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*. May 2012;304(4):257–62. doi:10.1007/s00403-011-1203-3

123. Wagner N, Dirk D, Peveling-Oberhag A, et al. A Popular myth - low-histamine diet improves chronic spontaneous urticaria - fact or fiction? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Apr 2017;31(4):650–655. doi:10.1111/jdv.13966

124. Beissert S, Stander H, Schwarz T. UVA rush hardening for the treatment of solar urticaria. *J Am Acad Dermatol*. Jun 2000;42(6):1030–2. doi:10.1016/s0190-9622(00)90299-8

125. Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I, Ortonne JP. How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life. *Allergy*. Apr 2009;64(4):605–12. doi:10.1111/j.1398-9995.2008.01913.x

126. 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*. Mar 27 2013;93(2):168–74. doi:10.2340/00015555-1434

127. Weller K, Gimenez-Arnau AM, Baron J, et al. Efficacy and safety of on-demand versus daily rupatadine in chronic spontaneous urticaria: a randomized trial. *Allergy*. 2024;79(1):93–103–undefined. doi:10.1111/all.15854

128. Church MK, Maurer M, Simons FE, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy*. Apr 2010;65(4):459–66. doi:10.1111/j.1398-9995.2009.02325.x

129. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. Apr 2008;63 Suppl 86:8–160. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x

130. Simons FE, Simons KJ. H1 antihistamines: current status and future directions. *World Allergy Organ J*. Sep 2008;1(9):145–55. doi:10.1186/1939-4551-1-9-145

131. Cherrez-Ojeda I, Thomsen SF, Gimenez-Arnau A. Alexithymia prevalence in individuals with chronic urticaria and its association with illness severity and therapeutic profile. *Br J Dermatol*. Nov 16 2023;189(6):766–767. doi:10.1093/bjd/ljad272

132. Kubo N, Senda M, Ohsumi Y, et al. Brain histamine H1 receptor occupancy of loratadine measured by positron emission topography: comparison of H1 receptor occupancy and proportional impairment ratio. *Hum Psychopharmacol*. Mar 2011;26(2):133–9. doi:10.1002/hup.1184

133. Sanchez J, Caraballo D, Amaya D. Evaluation of Guideline Line-Care Approach to the Treatment of Chronic Inducible Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Aug 2024;12(8):2166–2172. doi:10.1016/j.jaip.2024.05.011

134. Sanchez J, Zakzuk J, Cardona R. Evaluation of a Guidelines-Based Approach to the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Jan–Feb 2018;6(1):177–182 e1. doi:10.1016/j.jaip.2017.06.002

135. Deza G, Garcia-Colmenero L, Curto-Barredo L, Pujol RM, Gimenez-Arnau AM. Management of Chronic Spontaneous Urticaria Exacerbated by Antihistamines: When Treatment Can Act as a Causal Agent Itself. *Acta Derm Venereol*. Aug 23 2016;96(6):838–9. doi:10.2340/00015555-2403

136. Kontou-Fili K, Paleologos G, Herakleous M. Suppression of histamine-induced skin reactions by loratadine and cetirizine diHCl. *Eur J Clin Pharmacol*. 1989;36(6):617–9. doi:10.1007/BF00637746

137. Zuberbier T, Munzberger C, Haustein U, et al. Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology*. 1996;193(4):324–7. doi:10.1159/000246281

138. Kontou-Fili K, Maniatakou G, Demaka P, Gonianakis M, Palaiologos G, Aroni K. Therapeutic effects of cetirizine in delayed pressure urticaria: clinicopathologic findings. *J Am Acad Dermatol*. Jun 1991;24(6 Pt 2):1090–3. doi:10.1016/0190-9622(91)70163-v

139. Wanderer AA, Ellis EF. Treatment of cold urticaria with cyproheptadine. *J Allergy Clin Immunol*. Dec 1971;48(6):366–71. doi:10.1016/0091-6749(71)90083-2

140. Kaplan AP, Gray L, Shaff RE, Horakova Z, Beaven MA. In vivo studies of mediator release in cold urticaria and cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. Jun 1975;55(6):394–402. doi:10.1016/0091-6749(75)90078-0

141. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. Mar 2010;125(3):676–82. doi:10.1016/j.jaci.2009.11.047

142. 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*. Mar 2009;123(3):672–9. doi:10.1016/j.jaci.2008.12.008

143. 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*. Sep 2009;23(9):1088–91. doi:10.1111/j.1468-3083.2009.03289.x

144. Guillen-Aguinaga S, Jauregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, Guillen-Grima F, Ferrer M. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. Dec 2016;175(6):1153–1165. doi:10.1111/bjd.14768

145. Kim M-A, Choi J-H, Shin Y-S, Park H-S, Ye Y-M. Efficacy of Second-Line Treatments in Chronic Urticaria Refractory to Standard Dose Antihistamines. *Allergy, asthma & immunology research*. 2023;15(4):496–511. doi:https://dx.doi.org/10.4168/aair.2023.15.4.496

146. Su CH, Huang KH, Yang Y, et al. Cumulative Dose Effects of H1 Antihistamine Use on the Risk of Dementia in Patients With Allergic Rhinitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Aug 2024;12(8):2155–2165. doi:10.1016/j.jaip.2024.05.027

147. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, 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*. Sep 2011;128(3):567–73 e1. doi:10.1016/j.jaci.2011.06.010

148. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol*. Jul 2011;128(1):202–209 e5. doi:10.1016/j.jaci.2011.04.038

149. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, et al. Efficacy and Safety of Omalizumab in Patients with Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria who Remain Symptomatic on H1 Antihistamines: a Randomized, Placebo-Controlled Study. *Journal of investigative dermatology*. 2015;135(3):925–undefined. doi:10.1038/jid.2014.512

150. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. Mar 7 2013;368(10):924–35. doi:10.1056/NEJMoa1215372

151. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol*. Jul 2013;132(1):101–9. doi:10.1016/j.jaci.2013.05.013

152. Zhao ZT, Ji CM, Yu WJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol*. Jun 2016;137(6):1742–1750 e4. doi:10.1016/j.jaci.2015.12.1342

153. Maurer M, Ensina LF, Gimenez-Arnau AM, et al. Efficacy and safety of ligelizumab in adults and adolescents with chronic spontaneous urticaria: results of two phase 3 randomised controlled trials. *Lancet (London, England)*. 2024;403(10422):147–159. doi:https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01684-7

154. Maurer M, Gimenez-Arnau AM, Sussman G, et al. Ligelizumab for Chronic Spontaneous Urticaria. *N Engl J Med*. Oct 3 2019;381(14):1321–1332. doi:10.1056/NEJMoa1900408

155. Yuan W, Hu S, Li M, et al. Efficacy and safety of omalizumab in Chinese patients with anti-histamine refractory chronic spontaneous urticaria. *Dermatologic therapy*. 2022;35(4):e15303–undefined. doi:10.1111/dth.15303

156. Maurer M, Metz M, Brehler R, et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol*. Feb 2018;141(2):638–649. doi:10.1016/j.jaci.2017.06.032

157. Metz M, Altrichter S, Ardelean E, et al. Anti-immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;154(2):177–80. doi:10.1159/000320233

158. Exposito-Serrano V, Curto-Barredo L, Aguilera Peiro P, et al. Omalizumab for the treatment of chronic inducible urticaria in 80 patients. *Br J Dermatol*. Jan 2021;184(1):167–168. doi:10.1111/bjd.19425

159. Soegiharto R, Alizadeh Aghdam M, Sorensen JA, et al. Omalizumab is effective and safe in chronic inducible urticaria (CIndU): Real-world data from a large multi-national UCARE study. *Allergy*. Oct 8 2024;doi:10.1111/all.16334

160. Metz M, Bergmann P, Zuberbier T, Maurer M. Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy*. Feb 2008;63(2):247–9. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01591.x

161. Boyce JA. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol*. Jun 2006;117(6):1415–8. doi:10.1016/j.jaci.2006.04.003

162. Metz M, Schutz A, Weller K, et al. Omalizumab is effective in cold urticaria-results of a randomized placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. Sep 2017;140(3):864–867 e5. doi:10.1016/j.jaci.2017.01.043

163. Guzelbey O, Ardelean E, Magerl M, Zuberbier T, Maurer M, Metz M. Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy*. Nov 2008;63(11):1563–5. doi:10.1111/j.1398-9995.2008.01879.x

164. Bullerkotte U, Wieczorek D, Kapp A, Wedi B. Effective treatment of refractory severe heat urticaria with omalizumab. *Allergy*. Jul 2010;65(7):931–2. doi:10.1111/j.1398-9995.2009.02268.x

165. Krause K, Ardelean E, Kessler B, et al. Antihistamine-resistant urticaria factitia successfully treated with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy*. Nov 2010;65(11):1494–5. doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02409.x

166. Maurer M, Schutz A, Weller K, et al. Omalizumab is effective in symptomatic dermographism-results of a randomized placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. Sep 2017;140(3):870–873 e5. doi:10.1016/j.jaci.2017.01.042

167. Bindslev-Jensen C, Skov PS. Efficacy of omalizumab in delayed pressure urticaria: a case report. *Allergy*. Jan 2010;65(1):138–9. doi:10.1111/j.1398-9995.2009.02188.x

168. Staubach P, Metz M, Chapman-Rothe N, et al. Effect of omalizumab on angioedema in H1 -antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria patients: results from X-ACT, a randomized controlled trial. *Allergy*. Aug 2016;71(8):1135–44. doi:10.1111/all.12870

169. Casale TB, Trzaskoma B, Holden M, Bernstein JA, Maurer M. Does angioedema in patients with chronic spontaneous urticaria impact response to omalizumab? *World Allergy Organ J*. Aug 2024;17(8):100943. doi:10.1016/j.waojou.2024.100943

170. Finlay AY, Kaplan AP, Beck LA, et al. Omalizumab substantially improves dermatology-related quality of life in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Oct 2017;31(10):1715–1721. doi:10.1111/jdv.14384

171. Maurer M, Sofen H, Ortiz B, Kianifard F, Gabriel S, Bernstein JA. Positive impact of omalizumab on angioedema and quality of life in patients with refractory chronic idiopathic/spontaneous urticaria: analyses according to the presence or absence of angioedema. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Jun 2017;31(6):1056–1063. doi:10.1111/jdv.14075

172. Maurer M, Kaplan A, Rosen K, et al. The XTEND-CIU study: Long-term use of omalizumab in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. Mar 2018;141(3):1138–1139 e7. doi:10.1016/j.jaci.2017.10.018

173. Soegiharto R, Alizadeh Aghdam M, Sorensen JA, et al. Multinational Drug Survival Study of Omalizumab in Patients With Chronic Urticaria and Potential Predictors for Discontinuation. *JAMA Dermatol*. Sep 1 2024;160(9):927–935. doi:10.1001/jamadermatol.2024.2056

174. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol*. Mar 2014;150(3):288–90. doi:10.1001/jamadermatol.2013.8705

175. Summary of Product Characteristics – Xolair (omalizumab) (Novartis Europharm Limited) (Date of issue of marketing authorisation 25 Oct 2005).

176. Metz M, Vadasz Z, Kocaturk E, Gimenez-Arnau AM. Omalizumab Updosing in Chronic Spontaneous Urticaria: an Overview of Real-World Evidence. *Clin Rev Allergy Immunol*. Aug 2020;59(1):38–45. doi:10.1007/s12016-020-08794-6

177. Curto-Barredo L, Spertino J, Figueras-Nart I, et al. Omalizumab updosing allows disease activity control in patients with refractory chronic spontaneous urticaria. *Br J Dermatol*. Jul 2018;179(1):210–212. doi:10.1111/bjd.16379

178. Kocaturk E, Deza G, Kiziltac K, Gimenez-Arnau AM. Omalizumab Updosing for Better Disease Control in Chronic Spontaneous Urticaria Patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;177(4):360–364. doi:10.1159/000491530

179. Soegiharto R, Alizadeh Aghdam M, Sorensen JA, et al. Omalizumab is effective and safe in chronic inducible urticaria (CIndU): Real-world data from a large multi-national UCARE study. *Allergy*. Feb 2025;80(2):489–499. doi:10.1111/all.16334

180. Maurer M, Casale TB, Saini SS, et al. Dupilumab in patients with chronic spontaneous urticaria (LIBERTY-CSU CUPID): Two randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol*. Feb 29 2024;doi:10.1016/j.jaci.2024.01.028

181. Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, et al. Dupilumab in Children with Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma. *N Engl J Med*. Dec 9 2021;385(24):2230–2240. doi:10.1056/NEJMoa2106567

182. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, et al. Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. Feb 2 2016;315(5):469–79. doi:10.1001/jama.2015.19330

183. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. Jun 10 2017;389(10086):2287–2303. doi:10.1016/S0140-6736(17)31191-1

184. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. Jun 28 2018;378(26):2486–2496. doi:10.1056/NEJMoa1804092

185. Cork MJ, Thaci D, Eichenfield LF, et al. Dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a phase IIa open-label trial and subsequent phase III open-label extension. *Br J Dermatol*. Jan 2020;182(1):85–96. doi:10.1111/bjd.18476

186. Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, et al. Efficacy of Dupilumab in a Phase 2 Randomized Trial of Adults With Active Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. Jan 2020;158(1):111–122 e10. doi:10.1053/j.gastro.2019.09.042

187. Paller AS, Bansal A, Simpson EL, et al. Clinically Meaningful Responses to Dupilumab in Adolescents with Uncontrolled Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Post-hoc Analyses from a Randomized Clinical Trial. *Am J Clin Dermatol*. Feb 2020;21(1):119–131. doi:10.1007/s40257-019-00478-y

188. Paller AS, Siegfried EC, Thaci D, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*. Nov 2020;83(5):1282–1293. doi:10.1016/j.jaad.2020.06.054

189. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. Dec 15 2016;375(24):2335–2348. doi:10.1056/NEJMoa1610020

190. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. Jan 1 2020;156(1):44–56. doi:10.1001/jamadermatol.2019.3336

191. Jain V, Gimenez-Arnau A, Hayama K, et al. Remibrutinib demonstrates favorable safety profile and sustained efficacy in chronic spontaneous urticaria over 52 weeks. *J Allergy Clin Immunol*. Feb 2024;153(2):479–486 e4. doi:10.1016/j.jaci.2023.10.007

192. Maurer M, Berger W, Gimenez-Arnau A, et al. Remibrutinib, a novel BTK inhibitor, demonstrates promising efficacy and safety in chronic spontaneous urticaria. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2022;150(6):1498–1506.e2–undefined. doi:10.1016/j.jaci.2022.08.027

193. Metz M, Gimenez-Arnau A, Hide M, et al. Remibrutinib in Chronic Spontaneous Urticaria. *N Engl J Med*. Mar 6 2025;392(10):984–994. doi:10.1056/NEJMoa2408792

194. Stellato C, de Paulis A, Ciccarelli A, et al. Anti-inflammatory effect of cyclosporin A on human skin mast cells. *J Invest Dermatol*. May 1992;98(5):800–4. doi:10.1111/1523-1747.ep12499960

195. Harrison CA, Bastan R, Peirce MJ, Munday MR, Peachell PT. Role of calcineurin in the regulation of human lung mast cell and basophil function by cyclosporine and FK506. *Br J Pharmacol*. Feb 2007;150(4):509–18. doi:10.1038/sj.bjp.0707002

196. Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P, Neo ISG. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. Oct 2006;55(4):705–9. doi:10.1016/j.jaad.2006.04.078

197. Kulthanan K, Chaweekulrat P, Komoltri C, et al. Cyclosporine for Chronic Spontaneous Urticaria: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Mar–Apr 2018;6(2):586–599. doi:10.1016/j.jaip.2017.07.017

198. Doshi DR, Weinberger MM. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Dermatol*. Jul–Aug 2009;26(4):409–13. doi:10.1111/j.1525-1470.2009.00869.x

199. Kolkhir P, Pogorelov D, Kochergin N. Chronic spontaneous urticaria associated with vitiligo and thyroiditis (autoimmune polyglandular syndrome IIIC): case series. *Int J Dermatol*. May 2017;56(5):e89–e90. doi:10.1111/ijd.13538

200. Alves F, Calado R, Relvas M, Gomes T, Goncalo M. Short courses of ciclosporin can induce long remissions in chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Aug 2022;36(8):e645–e646. doi:10.1111/jdv.18107

201. Rayner DG, Liu M, Chu AWL, et al. Leukotriene receptor antagonists as add-on therapy to antihistamines for urticaria: Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol*. Oct 2024;154(4):996–1007. doi:10.1016/j.jaci.2024.05.026

202. Jordan A, Toennesen LL, Eklof J, et al. Psychiatric Adverse Effects of Montelukast-A Nationwide Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Jul 2023;11(7):2096–2103 e1. doi:10.1016/j.jaip.2023.03.010

203. Zuberbier T, Ifflander J, Semmler C, Henz BM. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol*. Jul 1996;76(4):295–7. doi:10.2340/0001555576295297

204. Asero R, Tedeschi A. Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistant chronic urticaria: a retrospective analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(5):386–90.

205. Nct. A Study to Investigate the Use of Benralizumab in Patients With Chronic Spontaneous Urticaria Who Are Symptomatic Despite the Use of Antihistamines (ARROYO). https://clinicaltrialsgov/show/NCT04612725. 2020;

206. Altrichter S, Gimenez-Arnau AM, Bernstein JA, et al. Benralizumab does not elicit therapeutic effect in patients with chronic spontaneous urticaria: results from the phase IIb multinational randomized double-blind placebo-controlled ARROYO trial. *Br J Dermatol*. Jul 16 2024;191(2):187–199. doi:10.1093/bjd/ljae067

207. Godse K, Patil A, De A, et al. Diagnosis and Management of Urticaria in Indian Settings: Skin Allergy Research Society's Guideline-2022. *Indian J Dermatol*. Nov–Dec 2022;67(6):732–743. doi:10.4103/ijd.ijd_307_22

208. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy*. Oct 2009;64(10):1427–1443. doi:10.1111/j.1398-9995.2009.02178.x

209. Rutkowski K, Grattan CEH. How to manage chronic urticaria 'beyond' guidelines: a practical algorithm. *Clin Exp Allergy*. Jun 2017;47(6):710–718. doi:10.1111/cea.12944

210. Bonnekoh H, Kiefer L, Buttgereit T, et al. Anti-IL-23 treatment with tildrakizumab can be effective in omalizumab-refractory chronic spontaneous urticaria: A case series. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Aug 2023;11(8):2578–2580 e1. doi:10.1016/j.jaip.2023.05.019

211. Magerl M, Philipp S, Manasterski M, Friedrich M, Maurer M. Successful treatment of delayed pressure urticaria with anti-TNF-alpha. *J Allergy Clin Immunol*. Mar 2007;119(3):752–4. doi:10.1016/j.jaci.2006.12.658

212. O'Donnell BF, Barr RM, Black AK, et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol*. Jan 1998;138(1):101–6. doi:10.1046/j.1365-2133.1998.02033.x

213. Dawn G, Urcelay M, Ah-Weng A, O'Neill SM, Douglas WS. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol*. Oct 2003;149(4):836–40. doi:10.1046/j.1365-2133.2003.05486.x

214. Pereira C, Tavares B, Carrapatoso I, et al. Low-dose intravenous gammaglobulin in the treatment of severe autoimmune urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. Sep 2007;39(7):237–42.

215. Bangsgaard N, Skov L, Zachariae C. Treatment of Refractory Chronic Spontaneous Urticaria with Adalimumab. *Acta Derm Venereol*. Apr 6 2017;97(4):524–525. doi:10.2340/00015555-2573

216. Sand FL, Thomsen SF. TNF-Alpha Inhibitors for Chronic Urticaria: Experience in 20 Patients. *J Allergy (Cairo)*. 2013;2013:130905. doi:10.1155/2013/130905

217. Hannuksela M, Kokkonen EL. Ultraviolet light therapy in chronic urticaria. *Acta Derm Venereol*. 1985;65(5):449–50.

218. Borzova E, Rutherford A, Konstantinou GN, Leslie KS, Grattan CE. Narrowband ultraviolet B phototherapy is beneficial in antihistamine-resistant symptomatic dermographism: a pilot study. *J Am Acad Dermatol*. Nov 2008;59(5):752–7. doi:10.1016/j.jaad.2008.07.016

219. Engin B, Ozdemir M, Balevi A, Mevlitoglu I. Treatment of chronic urticaria with narrowband ultraviolet B phototherapy: a randomized controlled trial. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(3):247–51. doi:10.2340/00015555-0434

220. Thormann J, Laurberg G, Zachariae H. Oral sodium cromoglycate in chronic urticaria. *Allergy*. Mar 1980;35(2):139–41. doi:10.1111/j.1398-9995.1980.tb01728.x

221. Laurberg G. Tranexamic acid (Cyklokapron) in chronic urticaria: a double-blind study. *Acta Derm Venereol*. 1977;57(4):369–70.

222. Lawlor F, Ormerod AD, Greaves MW. Calcium antagonist in the treatment of symptomatic dermographism. Low-dose and high-dose studies with nifedipine. *Dermatologica*. 1988;177(5):287–91. doi:10.1159/000248580

223. Lawlor F, Black AK, Ward AM, Morris R, Greaves MW. Delayed pressure urticaria, objective evaluation of a variable disease using a dermographometer and assessment of treatment using colchicine. *Br J Dermatol*. Mar 1989;120(3):403–8. doi:10.1111/j.1365-2133.1989.tb04167.x

224. Dover JS, Black AK, Ward AM, Greaves MW. Delayed pressure urticaria. Clinical features, laboratory investigations, and response to therapy of 44 patients. *J Am Acad Dermatol*. Jun 1988;18(6):1289–98. doi:10.1016/s0190-9622(88)70137-1

225. Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Heparin and tranexamic Acid therapy may be effective in treatment-resistant chronic urticaria with elevated d-dimer: a pilot study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;152(4):384–9. doi:10.1159/000292947

226. Walker S, Khan-Wasti S, Fletcher M, Cullinan P, Harris J, Sheikh A. Seasonal allergic rhinitis is associated with a detrimental effect on examination performance in United Kingdom teenagers: Case-control study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007/08/01/ 2007;120(2):381–387. doi:https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.03.034

227. Pampura AN, Papadopoulos NG, Spicak V, Kurzawa R. Evidence for clinical safety, efficacy, and parent and physician perceptions of levocetirizine for the treatment of children with allergic disease. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;155(4):367–78. doi:10.1159/000321181

228. Potter P, Mitha E, Barkai L, et al. Rupatadine is effective in the treatment of chronic spontaneous urticaria in children aged 2-11 years. *Pediatr Allergy Immunol*. Feb 2016;27(1):55–61. doi:10.1111/pai.12460

229. Press Release: Dupixent phase 3 study confirms significant improvements in itch and hives for patients with CSU. 2024. Accessed 30.06.2025. https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2024/2024-09-11-05-05-00-2944239

230. Kocaturk E, Al-Ahmad M, Krause K, et al. Treatment patterns and outcomes in patients with chronic urticaria during pregnancy: Results of PREG-CU, a UCARE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Feb 2023;37(2):356–364. doi:10.1111/jdv.18574

231. Schwarz EB, Moretti ME, Nayak S, Koren G. Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf*. 2008;31(9):775–88. doi:10.2165/00002018-200831090-00006

232. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol*. Sep 2008;26(1):19–23. doi:10.1016/j.reprotox.2008.05.053

233. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. Feb 2015;135(2):407–12. doi:10.1016/j.jaci.2014.08.025

234. Gonzalez-Medina M, Curto-Barredo L, Labrador-Horrillo M, Gimenez-Arnau A. Omalizumab use during pregnancy for chronic spontaneous urticaria (CSU): report of two cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. May 2017;31(5):e245–e246. doi:10.1111/jdv.14034

235. Ghazanfar MN, Thomsen SF. Successful and Safe Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria with Omalizumab in a Woman during Two Consecutive Pregnancies. *Case Rep Med*. 2015;2015:368053. doi:10.1155/2015/368053

236. Ensina LF, Cusato-Ensina AP, Camelo-Nunes IC, Sole D. Omalizumab as Third-Line Therapy for Urticaria During Pregnancy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(5):326–327. doi:10.18176/jiaci.0179

Таблица 1. Членове на експертната група

Титла	Име	Фамилия	Страна	Предложен от	Научна принадлежност	Роля
Dr.	Zainab	Abdul Hameed Ansari	Oman	Gulf Academy of Allergy and Clinical Immunology	Clinical Immunology & Allergy, Internal Medicine	Co-author
Dr.	Amir Hamzah	Abdul Latiff	Malaysia	Malaysian Society of Allergy and Immunology	Pantai Hospital Kuala Lumpur, Allergy & Immunology Centre	Co-author
Prof.	Mohamed	Abuzakouk	United Arab Emirates	Gulf Academy of Allergy and Clinical Immunology	Cleveland Clinic Abu Dhabi, Allergy and Immunology	Co-author
Dr.	Maria Socorro	Agcaoili-De Jesus	Philippines	Philippine Society of Allergy, Asthma & Immunology	University of the Philipines-Philippine General Hospital, Division of Allergy and Immunology, Department of Medicine	Co-author
Dr.	Rosana Câmara	Agondi	Brazil	Brazilian Association of Allergy and Clinical Immunology	Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, Clinical Immunology and Allergy Division - Internal Medicine Department	Co-author
Prof.	Mona	Al-Ahmad	Kuwait	Kuwait Society of Allergy and Clinical Immunology	College of Medicine, Kuwait University, Kuwait and Al-Rashed Allergy Center, Ministry of Health, Kuwait	Co-author
Prof.	Abdullah	Alangari	Saudi Arabia	Saudi Allergy Asthma and Immunology Society	Allergy and Immunology Unit, Department of Pediatrics, College of Medicine, King Saud University	Co-author
Dr.	Hamad	Alhameli	United Arab Emirates	Gulf Academy of Allergy and Clinical Immunology	Cleveland Clinic Abu Dhabi, Allergy and Clinical immunology	Co-author
Dr.	Cesar Daniel	Alonso Bello	México	Colegio mexicano de immunología clínica y alergia	Hospital Juárez de México, Allergy and Immunology	Co-author

Титла	Име	Фамилия	Страна	Предложен от	Научна принадлежност	Роля
Dr.	Saad	Alshareef	Saudi Arabia	Gulf Academy of Allergy and Clinical Immunology	Allergy Immunology, King Faisal Specialist Hospital and Research Center	Co-author
Dr.	Salem	Al-Tamemi	Oman	Gulf Academy of Allergy and Clinical Immunology	Sultan Qaboos University Hospital, Child Health	Co-author
Dr.	Sabine	Altrichter	Austria	Österreichische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie	Kepler University Hospital, Department of Dermatology and Venerology	Co-author
M.D. MSc.	João Luís	Alves Marcelino	Portugal	Portuguese Society for Allergology and Clinical Immunology	Immunology and Allergology Department, Hospital de São Bernardo, ULS Arrábida, Portugal	Co-author
Dr.	Humaid A.	Al Wahshi	Oman	Oman Society of Rheumatology (OSR)	Royal Hospital, Oman	Co-author
Dr.	Susan	Aquilina	Malta	Maltese Association of Dermatology and Venereology	Department of Dermatology, Mater Dei Hospital, Malta	Co-author
Dr.	Miriam	Araújo	Portugal	Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clinica	Serviço de Imunoalergologia do Hospital Dona Estefânia, CHULC E.P.E	Co-author
Dr.	Rand	Arnaout	Saudi Arabia	Gulf Academy of Allergy and Clinical Immunology	King Faisal Specialist Hospital and Research Center, Medicine	Co-author
Dr.	Riccardo	Asero	Italy	Associazione Allergologi Immunologi Italiani Territoriali e Ospedalieri	Clinica San Carlo, Ambulatorio di Allergologia	Co-author
Prof.	Barbara	Ballmer-Weber	Switzerland	Swiss Society of Allergy and Clinical Immunology	Department of Dermatology, University Hospital Zurich and Clinic for Dermatology and Allergology Kantonsspital St. Gallen	Co-author
Dr.	Christine	Bangert	Austria	Austrian Society of Dermatology and Venereology	Medical University of Vienna, Department of Dermatology	Co-author

Титла	Име	Фамилия	Страна	Предложен от	Научна принадлежност	Роля
Prof.	Andrea	Bauer	Germany	Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie e.V.	University Hospital Carl Gustav Carus, Department of Dermatology	Co-author
Dr.	Moshe	Ben-Shoshan	Canada	Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology	Montreal Children's Hospital allergy clinic, Pediatrics, Division of Allergy Immunology and Dermatology	Co-author
Dr.	Jonathan	Bernstein	USA	UCARE	University of Cincinnati Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Allergy and Immunology, Advanced Allergy Services, LLC and Bernstein Clinical Research Center, LLC	Co-author
Prof.	Carsten	Bindslev-Jensen	Denmark	Danish Society of Allergology (DSA)	Allergy Center - ORCA, Department of Dermatology and Allergy Center - ORCA	Co-author
Prof.	Mojca	Bizjak	Slovenia	Slovenian Association of Allergology & Clinical Immunology, Association of Slovenian Dermatovenereologists	University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases Golnik, Division of Allergy	Co-author
Dr.	Isabelle	Boccon-Gibod	France	Société Française d'Allergologie (SFA)	National Reference Center for Angiœdema CREAK, Internal medicine and Clinical Immunology	Co-author
Dr.	Hanna	Bonnekoh	Germany	Autoinflammation Network e.V.	Institute of Allergology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany; Fraunhofer Institute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Immunology and Allergology, Berlin, Germany	Co-author
Prof.	Laurence	Bouillet	France	CREAK-Centre de reference for bradykinin-mediated angioedema	CREAK, Service de médecine interne, CHUGA	Co-author
Prof.	Knut	Brockow	Germany	German Dermatological Society	Department of Dermatology and Allergy Biederstein, Faculty of Medicine and Health, Technical University of Munich	Co-author

Титла	Име	Фамилия	Страна	Предложен от	Научна принадлежност	Роля
Prof.	Zenon	Brzoza	Poland	Polish Society of Allergology	University of Opole, Department of Internal Diseases, Allergology, Endocrinology and Gastroenterology	Co-author
Dr.	Maja	Bulatović Ćalasan	The Netherlands	Dutch Society of Allergology and Clinical Immunology	University Medical Center Utrecht, Rheumatology and Clinical Immunology	Co-author
Dr.	Adeeb	Bulkhi	Saudi Arabia	Saudi Allergy Asthma and Immunology Society	College of Medicine, Umm Al-Qura University, Makkah, Saudi Arabia	Co-author
Dr.	Thomas	Buttgereit	Germany	ACARE	Institute of Allergology, Charité—Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany; Fraunhofer Institute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Immunology and Allergology, Berlin, Germany	Co-author
Prof.	Anette	Bygum	Denmark	Danish Dermatological Society	Clinical Institute, University of Southern Denmark	Co-author
Dr.	Teresa	Caballero	Spain	The Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology	Allergy Department, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, CIBERER	Co-author
Dr.	Oscar	Calderon	Peru	Sociedad Peruana de Alergia, Asma e Inmunología	Clinica Sanna el Golf, San Isidro, Allergy Unit	Co-author
Prof.	Regis	Campos	Brazil	Brazilian Association of Allergy and Clinical Immunology	Complexo Hospitalar Universitário, Universidade Federal da Bahia, Internal Medicine	Co-author
Dr.	Mauro	Cancian	Italy	Italian Network for Hereditary and Aquired Angioedema	Departmental Allergy Unit, Department of Systems Medicine	Co-author
Ms.	Emily	Carne	United Kingdom	All Wales Allergy Network	Allergy Service for Wales	Co-author

Титла	Име	Фамилия	Страна	Предложен от	Научна принадлежност	Роля
Prof.	Mary Anne	Castor	Philippines	Philippine Society of Allergy, Athma & Immunology	Division of Allergy and Immunology, Department of Pediatrics, University of the Philippines Manila - Philippine General Hospital	Co-author
Dr.	Inmaculada	Cerecedo	United Arab Emirates	Gulf Academy of Allergy and Clinical Immunology	Cleveland Clinic Abu Dhabi, Allergy and Clinical Immunology, Respiratoy Institute	Co-author
Dr.	Tubanur	Çetinarslan	Turkey	Dermatovenereology Association of Türkiye	Manisa Celal Bayar University, Dermatology and Venereology	Co-author
Prof.	Ivan	Cherrez-Ojeda	Ecuador	Sociedad Ecuatoriana de Alergia, Asma e Inmunología Centro Sur Occidental	Respiralab Research Center/Kennedy Hospital, Allergy and Pulmonology	Co-author
Dr.	Nana	Chkhikvadze	Georgia	European Academy of Allergy and Clinical Immunology	Allergy and Immunology, Center of Allergy and Immunology, Tbilisi, Georgia	Co-author
Prof.	Herberto Jose	Chong-Neto	Brazil	Brazilian Society of Pediatrics	Serviço de Alergia e Imunologia, Complexo Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Pediatrics	Co-author
Dr.	Karen	Choo	Singapore	Allergy and Clinical Immunology Society, Singapore	Urticaria Clinic, Singapore General Hospital, Department of Dermatology	Co-author
Prof.	George	Christoff	Bulgaria	Bulgarian Alliance of CLinical and Translational Allergy	Medical Center Excelsior Ltd.	Co-author
Prof.	Chia-Yu	Chu	Taiwan	Taiwanese Dermatological Association	Immunology Clinic, Department of Dermatology, National Taiwan University Hospital	Co-author
Prof.	Niall	Conlon	Ireland	Irish Association of Allergy and Immunology	St. James's Hospital, Department of Clinical and Diagnostic Immunology	Co-author

Титла	Име	Фамилия	Страна	Предложен от	Научна принадлежност	Роля
Dr.	Célia	Costa	Portugal	Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clinica	Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar de Lisboa Norte, EPE	Co-author
Prof.	Timothy	Craig	USA	World Allergy Organization	Pediatrics, Ob/Gyn and Biomedical sciences, Penn State University, Hershey, PA, USA; Senior Advisor Vinmec International Hospital, Times City, Hanoi Vietnam	Co-author
Prof.	Paulo Ricardo	Criado	Brazil	Brazilian Society of Dermatology	Alergoskin Alergia e Dermatologia SS Ltda, and Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC, Dermatology	Co-author
Dr.	Inna	Danilycheva	Russia	Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists	NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Allegology	Co-author
Prof. Dr.	Razvigor	Darlenski	Bulgaria	European Dermatology Forum	Excelsior Med Center/ Acibadem Cityclinic Tokuda hospital (inpatients), Department of dermatology and venereology	Co-author
Dr.	Erika	De Arruda Chaves	Peru	Sociedad Peruana de Alergia Asma e Immunologia	Clinica Anglo Americana, Allergy and Inmunology	Co-author
Prof.	Laurence	de Montjoye	Belgium	Belgian Urticaria Working Group/Royal Belgian Society of Dermatology and Venereology	Dermatology Department, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain	Co-author
Prof.	Marie-Sylvie	Doutre	France	The French Society of Dermatology	Bordeaux University Hospital, Dermatology	Co-author
Dr.	Aurélie	Du-Thanh	France	The French Society of Dermatology	CHU de Montpellier, Dermatology	Co-author
Prof.	Didier	Ebo	Belgium	Koninklijke Artsenvereniging van Antwerpen V.Z.W. Royal Medical Association of Antwerp	Antwerp University Hospital, Immunology Allergology Rheumatology	Co-author

Титла	Име	Фамилия	Страна	Предложен от	Научна принадлежност	Роля
Dr.	Shuayb	Elkhalifa	United Arab Emirates	Gulf Academy of Allergy and Clinical Immunology	Allergy and Immunology Division, Cleveland Clinic Abu Dhabi, Abu Dhabi, United Arab Emirates; Faculty of Biology, Medicine and Health, Centre for Musculoskeletal Research, The University of Manchester, Manchester, United Kingdom	Co-author
Dr.	Sarina	Elmariah	USA	American Academy of Dermatology	Clinical Dermatology Department of Dermatology, University of California, San Francisco, USA	Co-author
Dr.	Tariq	El-Shanawany	Wales	British Society for Allergy and Clinical Immunology	University Hospital of Wales, Department of Immunology and Allergy	Co-author
Dr.	Luis Felipe	Ensina	Brazil	Brazilian Association of Allergy and Clinical Immunology	Federal University of São Paulo, Division of Allergy, Immunology and Rheumatology - Department of Pediatrics	Co-author
Prof.	Ragıp	Ertaş	Turkey	Turkish Society of Dermatology	Health Sciences University, Kayseri Faculty of Medicine, Kayseri City Hospital, Department of Dermatology, Urticaria Center of Reference and Excellence Clinic.	Co-author
Prof.	Roberta	Fachini Jardim Criado	Brazil	Rede Urticária Brasil	Ucare Faculdade De Medicina Do Abc (Abc Medical School), Department of Dermatology	Co-author
Prof.	Marta	Ferrer	Spain	The Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology	Clinica Universidad de Navarra, Allergy	Co-author
Dr.	Silvia	Ferrucci	Italy	Società italiana di Dermatologia Allergologica, Professionale e Ambientale	Dermatology unit. Fondazione IRCCS Ca’ Granda Ospedale Maggiore Policlinico of Milan. Italy	Co-author
Dr.	Jie Shen (Jason)	Fok	Australia	Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy	Immunology/Allergy Clinic, Box Hill Hospital, Department of Respiratory Medicine	Co-author
Dr.	Daria	Fomina	Russia	Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists	Moscow City Research and Practical Center of Allergology and Immunology, City Clinical Hospital 52, Russia;	Co-author

Титла	Име	Фамилия	Страна	Предложен от	Научна принадлежност	Роля
					2. Dept. of Clinical Immunology and Allergology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation	
Prof.	Luz	Fonacier	USA	American College of Allergy, Asthma and Immunology	NYU Grossman Long Island School of Medicine, Allergy and Immunology	Co-author
Dr.	Ghada E.	Fouda	Egypt	UCARE	Food and Drug Allergy Center, Allergy and Immunology, Cairo, Egypt	Co-author
Ms.	Isadora	Francescantonio	Brazil	Associação dos Magistrados Brasileiros / Brazilian Society of Allergy and Immunology	Ymune, Allergy and Immunology	Co-author
Dr.	Atsushi	Fukunaga	Japan	The Japanese Society of Allergology	Osaka Medical and Pharmaceutical University, Department of Dermatology	Co-author
Dr.	Cesar Alberto	Galvan Calle	Peru	Peruvian Immunology Society	Emedic Salud, San Isidro, Lima	Co-author
Dr.	Elizabeth	Garcia	Colombia	Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología	Fundación Santa fe de Bogotá- Faculty of medicine Universidad de los Andes- UNIMEQ ORL	Co-author
Dr.	Krisztián	Gáspár	Hungary	Hungarian Dermatological Society	University of Debrecen, Faculty of Medicine, Department of Dermatology	Co-author
Prof.	Asli	Gelincik	Turkey	Turkish National Society of Allergy and Clinical Immunology	Istanbul Faculty of Medicine Istanbul University, Immunology and Allergic Diseases	Co-author
Prof.	Songmei	Geng	China	Chinese Dermatologist Association	Department of Dermatology, The Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Xi'an Jiaotong University, Xi'an, China	Co-author

Титла	Име	Фамилия	Страна	Предложен от	Научна принадлежност	Роля
Prof.	Ana Maria	Giménez-Arnau	Spain	Academia Española De Dermatologia y Venereologia	Hospital del Mar Research Institute. Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain	Co-author
Prof.	Kiran	Godse	India	Indian Association of Dermatologists, Venereologists and Leprologists	Dr. D Y Patil Medical College and Hospital	Co-author
Prof.	Margarida	Gonçalo	Portugal	Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia	Dermatology, University Hospital, Coimbra Local health Unit and Faculty of Medicine, University of Coimbra	Co-author
Prof.	Maia	Gotua	Georgia	Georgian Academy of Allergy, Asthma, and Clinical Immunology	Center of Allergy and Immunology, Tbilisi, Georgia, UCARE	Co-author
Prof.	Clive	Grattan	United Kingdom	British Society for Allergy & Clinical Immunology	St John’s Institute of Dermatology, Guy’s Hospital, London, UK	Co-author
Prof.	Martine	Grosber	Belgium	Belgian Urticaria Group	Department of Dermatology, Vrije Universiteit Brussel (VUB), Universitair Ziekenhuis Brussel (UZ Brussel),	Co-author
Prof.	Guillermo	Guidos Fogelbach	México	Colegio mexicano de immunología clínica y alergia	Instituto Politécnico Nacional, SEPI/ENMH	Co-author
Prof.	Mar	Guilarte	Spain	Spanish Allergology and Clinical Immunology Society	Hospital Universitari Vall d’Hebron; Universitat Autònoma de Barcelona. Departmemnt of Allergy.	Co-author
Ms.	Roxane	Guillod	Switzerland	Allergiezentrum Schweiz	Allergiezentrum Schweiz	Co-author
Prof.	Eckard	Hamelmann	Germany	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie e.V.	Evangelisches Klinikum Bethel, Universitätsklinikum OWL, Universität Bielefeld, Pediatrics	Co-author
Dr.	Jason	Hawkes	USA	The American Academy of Dermatology	Jason E. HawkesOregon Medical Research Center, Portland, Oregon	Co-author

Титла	Име	Фамилия	Страна	Предложен от	Научна принадлежност	Роля
Dr.	Koremasa	Hayama	Japan	The Japanese Dermatological Association	Nihon University Itabashi Hospital Center for Allergy	Co-author
Prof.	Michihiro	Hide	Japan	The Japanese Society of Allergology	Hiroshima University Hospital, and Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital; Dermatology	Co-author
Prof.	Wolfram	Hoetzenecker	Austria	Österreichische Gesellschaft für Allergologie & Immunologie	University Hospital Linz, Johannes Kepler University, Department of Dermatology	Co-author
Prof.	Naoko	Inomata	Japan	The Japanese Dermatological Association	Showa University School of Medicine, Dept. of Dermatology	Co-author
Prof.	Hye-Ryun	Kang	Republic of Korea	Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology	Seoul National University Hospital, Division of Allergy and Clinical Immunology, ACARE	Co-author
Dr.	Allen	Kaplan	USA	GA²LEN	Medical University of South Carolina, Medicine	Co-author
Prof.	Alexander	Kapp	Germany	Deutsche Akademie für Allergologie und Umweltmedizin e.V.	Hannover Medical School, Dermatology & Allergy	Co-author
Dr.	Marilyn	Karam	United Arab Emirates	Gulf Academy of Allergy and Clinical Immunology	American University of Beirut Medical Center, Allergy and Immunology department, Lebanon	Co-author
Prof.	Alicja	Kasperska-Zajac	Poland	Polish Society of Allergology	Department of Clinical Allergology and Urticaria of Medical University of Silesia, Poland	Co-author
Prof.	Constance	Katelaris	Australia	Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy	Immunology/Allergy Unit, Campbelltown Hospital and Western Sydney University Sydney Australia	Co-author

Титла	Име	Фамилия	Страна	Предложен от	Научна принадлежност	Роля
Prof.	Aharon	Kessel	Israel	Israel Association of Allergy and Clinical Immunology	Bnai Zion Medical Center, Division of Allergy and Clinical Immunology, Division of Allergy and Clinical Immunology	Co-author
Prof.	Maryam	Khoshkhui	Iran	Iranian Soceity of Asthma and Allergy	Ghaem Hospital, Immunology and Allergy	Co-author
Prof.	Brian	Kim	USA	International Forum for the Study of Itch	Icahn School of Medicine at Mount Sinai Hospital, Kimberaly and Eric J. Waldman Department of Dermatology	Co-author
Prof.	Tamar	Kinaciyan	Austria	Österreichische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie	Department of Dermatology, Medical University of Vienna,Vienna, Austria	Co-author
Prof.	Emek	Kocatürk	Turkey	Turkish Society of Dermatology	Bahçeşehir University, Dermatology	Co-author
Dr.	Marta	Kolacinska-Flont	Poland	Polish Society of Allergology	Department of Internal Medicine, Asthma and Allergy, Medical University of Lodz, Poland	Co-author
Dr.	Pavel	Kolkhir	Germany	Urticaria Network e.V.	Institute of Allergology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany; Fraunhofer Institute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Immunology and Allergology, Berlin, Germany	Co-author
Dr.	George	Konstantinou	Greece	The Hellenic Society of Allergology & Clinical Immunology	424 General Military Training Hospital, Department of Allergy and Clinical Immunology	Co-author
Prof.	Mitja	Kosnik	Slovenia	Slovenian Association of Allergology & Clinical Immunology	University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases, Golnik, Slovenia; Medical Faculty, University of Ljubljana, Slovenia	Co-author

Титла	Име	Фамилия	Страна	Предложен от	Научна принадлежност	Роля
Prof.	Dorota	Krasowska	Poland	Polish Dermatological Society	Dermatology, Venereology and Pediatric Dermatology Clinic Medical University of Lublin, Poland, Department of Dermatology, Venereology and Pediatric Dermatology Medical University of Lublin, Poland	Co-author
Prof.	Kanokvalai	Kulthanan	Thailand	Dermatological Society of Thailand	Siriraj UCARE, Department of Dermatology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital	Co-author
Prof.	Muthu Sendhil	Kumaran	India	Indian Association of Dermatologists, Venereologists and Leprologists	Urticaria Clinic, Department of Dermatology PGIMER Chandigarh	Co-author
Dr.	Izabela	Kuprys-Lipinska	Poland	Polish Society of Allergology	Department of Internal Medicine, Asthma and Allergy, Medical University of Lodz, Poland	Co-author
Dr.	Moises	Labrador	Spain	Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology	Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain.	Co-author
Dr.	Jose Ignacio	Larco	Peru	Sociedad peruana de alergia asma e immunologia	Clinica San Felipe, Allergy Department	Co-author
Dr.	Désirée	Larenas-Linnemann	Mexico	Mexican College of Pediatricians Specialists in Clinical Immunology and Allergy	Centro de Excelencia en Asma y Alergia Larenas Hospital Médica Sur	Co-author
Dr.	Elena	Latysheva	Russia	Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists	NRC Institute of Immunology FMBA, Russia	Co-author
Prof.	Elisavet	Lazaridou	Greece	Hellenic Dermoscopy Society	2nd Department of Dermatology, Papageorgiou General Hospital, Aristotle University of Thessaloniki	Co-author

Титла	Име	Фамилия	Страна	Предложен от	Научна принадлежност	Роля
Prof.	Raquel	Leão Orfali	Brazil	Brazilian Society of Dermatology	Department of Dermatology, Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, SP, BR; UCARE.	Co-author
Prof.	Philip Hei	Li	China	Hong Kong Institute of Allergy	Department of Medicine, School of Clinical Medicine, The University of Hong Kong	Co-author
Prof.	Hermenio	Lima	Canada	Dermatology Association of Ontario	Leader Research, Dermatology	Co-author
Dr.	Undine	Lippert	Germany	North German Dermatological Society	University Medical Center Goettingen, Department of Dermatology, Venereology and Allergology	Co-author
Prof. Dr.	Markus	Magerl	Germany	ACARE	Institute of Allergology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany; Fraunhofer Institute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Immunology and Allergology, Berlin, Germany	Co-author
Dr.	Michael	Makris	Greece	The Hellenic Society of Allergology & Clinical Immunology	Allergy Unit; 2nd Dpt of Dermatology and Venereology, National and Kapodistrian University of Athens, University General Hospital 'Attikon'	Co-author
Prof.	Angelo Valerio	Marzano	Italy	Società Italiana di Dermatologia medica, chirurgica, estetica e di Malattie Sessualmente Trasmesse (SIDeMaST)	Dermatology Unit, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy; Department of Pathophysiology and Transplantation, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy	Co-author
Dr.	Iris	Medina	Argentina	UCARE	Centro Medico Vitae, Allergy and Clinical Immunology	Co-author
Prof.	Raisa	Meshkova	Russia	Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists	Raisa Meshkova Smolensk State Medical University, Raisa Meshkova Department of clinical immunology and allergology	Co-author
Prof.	Martin	Metz	Germany	UCARE	Institute of Allergology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Univer-	Co-author

Титла	Име	Фамилия	Страна	Предложен от	Научна принадлежност	Роля
					sität zu Berlin, Berlin, Germany; Fraunhofer Institute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Immunology and Allergology, Berlin, Germany	
Dr.	Daniel	Micallef	Malta	Maltese Association of Dermatology and Venereology	Mater Dei Hospital, Department of Dermatology	Co-author
Dr.	Ramzy	Mohammed Ali	Qatar	Qatar Allergy & Immunology society & Gulf Academy of Allergy and Clinical Immunology	Adult Allergy & Immunology Division, Department of Medicine, Hamad Medical Corporation	Co-author
Prof.	Charlotte	Mortz	Denmark	Danish Society of Allergology (DSA)	Department of Dermatology and Allergy Center, Odense University Hospital, Denmark	Co-author
Dr.	Melba	Munoz	Germany	UCARE	Institute of Allergology, Charité—Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany; Fraunhofer Institute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Immunology and Allergology, Berlin, Germany	Co-author
Dr.	Hanneke	N.G. Oude Elberink	Netherlands	Dutch Society of Allergology and Clinical Immunology	University Medical Center Groningen	Co-author
Prof.	Alla	Nakonechna	United Kingdom	British Society for Allergy and Clinical Immunology	Imperial College Healthcare NHS Trust, Chest and Allergy Clinic, London, United Kingdom	Co-author
Dr.	Iman	Nasr	Oman	Oman Society of Allergy & Clinical Immunology	Clinical Immunology and Allergy	Co-author
Dr.	Elena	Netchiporouk	Canada	UCARE	McGill University Health Centre, Dermatology	Co-author

Титла	Име	Фамилия	Страна	Предложен от	Научна принадлежност	Роля
Prof.	Eustachio	Nettis	Italy	La Società Italiana di Allergologia, Asma e Immunologia Clinica	Operative Unit of Allergy and Clinical Immunology - Regional Reference Center for Allergic and Immunological Diseases, Department of Precision and Regenerative Medicine and Ionian Area, University of Bari Aldo Moro, Bari, Italy	Co-author
Dr.	Sandra	Nieto	Mexico	Asociación Mexicana de Angioedema Hereditario, A.C.	Instituto Nacional de Pediatria, Unidad de Genetica de la Nutricion	Co-author
Dr.	Isabel	Ogueta	Chile	Chilean Society of Dermatology and Venereology, SOCHIDERM	Pontificia Universidad Católica de Chile, Department of Dermatology	Co-author
Dr.	Tiia-Linda	Okas	Estonia	ACARE	East-Tallinn Central Hospital, Center of Allergology and Immunology	Co-author
Prof.	Esen	Özkaya	Turkey	Turkish Society of Dermatology	Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey, Department of Dermatology and Venereology	Co-author
Prof.	Claudio	Parisi	Argentina	UCARE	Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina	Co-author
Prof.	Ruby	Pawankar	Japan	Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology	Pediatric, Nippon Medical School	Co-author
Dr.	Manuel	Pereira	Germany	UCARE	Institute of Allergology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany; Fraunhofer Institute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Immunology and Allergology, Berlin, Germany	Co-author
Prof.	Jonny	Peter	South Africa	Allergy Society of South Africa	Allergy and Immunology Unit, University of Cape Town Lung Institute, Division of Allergy and Clinical Immunology, University of Cape Town	Co-author

Титла	Име	Фамилия	Страна	Предложен от	Научна принадлежност	Роля
Dr.	Elena	Petkova	Bulgaria	Bulgarian Society of Allergology	University Hospital "Alexandrovska", Clinic of Allergology	Co-author
Prof.	Paolo Daniele	Pigatto	Italy	Società Italiana di Dermatologia medica, chirurgica, estetica e di Malattie Sessualmente Trasmesse (SIDeMaST)	Department of Biomedical, Surgical and Dental Sciences, University of Milan, Milan, Italy; Clinical Dermatology, IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milan, Italy	Co-author
Dr.	Indrashis	Podder	India	Kolkata Derma Forum	College of Medicine and Sagore Dutta Hospital, Kolkata, India	Co-author
Prof.	Todor	Popov	Bulgaria	Bulgarian Alliance of Clinical and Translational Allergy	University Hospital Sv. Ivan Rilski	Co-author
Dr.	Grzegorz	Porebski	Poland	Polish Society of Allergology	Center of Clinical and Environmental Allergology, University Hospital in Krakow, Department of Clinical and Environmental Allergology, Jagiellonian University Medical College	Co-author
Dr.	Polina	Pyatilova	Germany	Treasurer Urtikaria Network e.V.	Institute of Allergology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany; Fraunhofer Institute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Immunology and Allergology, Berlin, Germany	Co-author
Dr.	German Dario	Ramon	Argentina	GA²LEN	Instituto de Alergia e Inmunologia del sur, Alergia e Inmunologia	Co-author
Prof. Dr.	Héctor Aurelio Ramón	Ratti Sisa	Paraguay	Sociedad Paraguaya de Alergia, Asma e Inmunologia	1st Department of Internal Medicine, Uniclinic, UNA	Co-author
Prof.	Marysia	Recto	Philippines	Philippine Society of Allergy, Athma & Immunology	Allergy and Immunology clinic, Division of allergy and immunology, Department of Pediatrics, University of the Philippines - PGH	Co-author
Dr.	Krista	Ress	Estonia	Estonian Society for Immunology and Allergology	East Tallinn Central Hospital, Center of Allergology and Immunology	Co-author

Титла	Име	Фамилия	Страна	Предложен от	Научна принадлежност	Роля
Dr.	Katie	Ridge	Ireland	To be added	St. James's Hospital, Dublin, Ireland, Clinical and diagnostic Immunology	Co-author
Dr.	Marc	Riedl	USA	Western Society of Allergy, Asthma & Immunology	University of California, San Diego, Allergy & Immunology, Department of Medicine	Co-author
Dr.	Carla	Ritchie	Argentina	Argentinean Association of Allergy & Clinical Immunology	Allergy department, Hospital Italiano de Buenos Aires	Co-author
Prof.	Nelson	Rosario Filho	Brazil	Associação Brasileira de Alergia e Imunologia	Federal University of Parana, Allergy and Immunology	Co-author
Dr.	Isabel	Rosmaninho	Portugal	Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clinica	Allergy Department, Centro Hospitalar Vila Nova De Gaia	Co-author
Prof.	Michael	Rudenko	United Kingdom	British Society for Allergy and Clinical Immunology	London Allergy and Immunology Centre, Adult and Paediatric Allergy	Co-author
Prof.	Maia	Rukhadze	Georgia	Asthma and Allergy Patient's Asscoiation of Georgia	Center of Allergy&Immunology, Tbilisi, Georgia, Geomedi University, Faculty of Medicine, Tbilisi, Georgia	Co-author
Dr.	Krzysztof	Rutkowski	United Kingdom	British Society for Allergy and Clinical Immunology	Urticaria Clinic, St John's Institute of Dermatology, Guy's and St Thomas' Hospital	Co-author
Prof.	Vito	Sabato	Belgium	Koninklijke Artsenvereniging van Antwerpen V.Z.W. Royal Medical Association of Antwerp	Antwerp University Hospital, Immunology Allergology Rheumatology	Co-author
Prof. Dr.	Umit Murat	Sahiner	Turkey	Turkish National Society of Allergy and Clinical Immunology	Hacettepe University Faculty of Medicine Children's Hospital, Department of Pediatric Allergy	Co-author

Титла	Име	Фамилия	Страна	Предложен от	Научна принадлежност	Роля
Dr.	Sarbjit	Saini	USA	UCARE	Johns Hopkins Asthma and Allergy Center, Medicine	Co-author
Dr.	Fadhel	Saleh Al Sabbagh	Bahrain	Gulf Academy of Allergy and Clinical Immunology	Al Kindi Specialized Hospital W.L.L	Co-author
Dr.	Andaç	Salman	Turkey	Society of Dermatology and Venereology (Turkiye)	Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar University School of Medicine, Department of Dermatology	Co-author
Dr.	Fulvio	Salvo	United Arab Emirates	Gulf Academy of Allergy and Clinical Immunology	Cleveland clinic Abu Dhabi, Allergy and Clinical Immunology	Co-author
Dr.	Jorge	Sanchez	Colombia	Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología	Group of Clinical and Experimental Allergy, Hospital "Alma Mater de Antioquia", University of Antioquia	Co-author
Dr.	Annalisa	Santucci	Italy	Italian Association of Allergists and Immunologists	Rimini Infermi Hospital, Allergy unit in internal department	Co-author
Dr.	Sibylle	Schliemann	Germany	Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie e.V.	University Hospital Jena, Department of Dermatology	Co-author
Prof.	Peter	Schmid-Grendelmeier	Switzerland	CK-CARE	Dept. of Dermatology, University Hospital of Zürich Medicine Campus Davos	Co-author
Prof.	Bulent Enis	Sekerel	Turkey	Turkish National Society of Allergy and Clinical Immunology	Hacettepe University School of Medicine, Department of Pediatric Allergy and Asthma, Ankara, Turkey	Co-author
Dr.	Faradiba	Serpa	Brazil	Brazilian Association of Allergy and Clinical Immunology	UCARE Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Internal Medicine	Co-author

Титла	Име	Фамилия	Страна	Предложен от	Научна принадлежност	Роля
Dr.	Farrukh	Sheikh	Pakistan	Society of Rhinology & Endoscopic Skull Base Surgery	Chughtai Medical Center, Lalik Chowk, DHA 2, Allergy & Immunology	Co-author
Dr.	Javed	Sheikh	USA	California Society of Allergy, Asthma and Immunology	Kaiser Permanente Los Angeles Medical Center, Department of Allergy & Immunology	Co-author
Dr.	Hiba	Shendi	United Arab Emirates	Gulf Academy of Allergy and Clinical Immunology	Tawam Hospital, Pediatric Allergy and Immunology	Co-author
Dr.	Frank	Siebenhaar	Germany	European Mast cell and Basophil Research Network	Institute of Allergology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany; Fraunhofer Institute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Immunology and Allergology, Berlin, Germany	Co-author
Prof.	Munkhbayarlakh	Sonomjamts	Mongolia	Mongolian Society of Allergology	Mongolia-Japan Hospital of Mongolian National University of Medical Sciences, Department of Pulmonology and Allergology, School of Medicine	Co-author
Prof.	Angele	Soria	France	The French Society of Dermatology	Hopital Tenon, APHP, Médecine Sorbonne Université, Service de dermatologie et allegologie	Co-author
Prof.	Maria	Staevska	Bulgaria	Bulgarian Society of Allergology	Clinic of Allergology, University Hospital Alexandrovska, Department of Allergy, Medical University - Sofia	Co-author
Prof.	Petra	Staubach	Germany	Urticaria Network e.V.	University Medical Center Mainz, Department of Dermatology	Co-author
Prof.	Luca	Stingeni	Italy	Società Italiana di Dermatologia medica, chirurgica, estetica e di Malattie Sessualmente Trasmesse (SIDeMaST)	Dermatology Section, Department of Medicine and Surgery, University of Perugia, Perugia, Italy	Co-author

Титла	Име	Фамилия	Страна	Предложен от	Научна принадлежност	Роля
Dr.	Marcin	Stobiecki	Poland	Polish Society of Allergology	Jagiellonian University Medical College, Department of Clinical and Environmental Allergology	Co-author
Prof. Dr.	Özlem	Su Küçük	Turkey	Anatolian Dermatology and Cosmetology Society	Department of Dermatology and Venerology, Faculty of Medicine at the Bezmialem Vakif University	Co-author
Prof.	Gordon	Sussman	Canada	Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology	Division of Clinical Immunology and Allergy, University of Toronto, Canada.	Co-author
Prof.	Andrea	Szegedi	Hungary	Hungarian Dermatological Society	University of Debrecen, Faculty of Medicine, Department of Dermatology	Co-author
Dr.	Shunsuke	Takahagi	Japan	The Japanese Dermatological Association	JA Hiroshima General Hospital, Department of Dermatology	Co-author
Prof.	Akio	Tanaka	Japan	The Japanese Society of Allergology	JA Hiroshima General Hospital, Department of Dermatology, Hiroshima Univerisy Hospital, Department of Dermatology	Co-author
Dr.	Natasa	Teovska Mitrevska	North Macedonia	Macedonian Dermatovenereologic Society	Remedika General Hospital, Dermatology Department	Co-author
Prof.	Simon Francis	Thomsen	Denmark	Danish Dermatological Society	Bispebjerg Hospital, Department of Dermatology	Co-author
Prof.	Elias	Toubi	Israel	Israel Association of Allergy and Clinical Immunology	Allergy and Clinical Immunology	Co-author
Dr.	Fragkiski	Tsatsou	Greece	Hellenic Dermoscopy Society	2nd Department of Dermatology, Papageorgiou General Hospital, Aristotle University of Thessaloniki	Co-author
Dr.	Murat	Turk	Turkey	Turkish National Society of Allergy and Clinical Immunology	Erciyes University School of Medicine, Division of Allergy and Clinical Immunology	Co-author

Титла	Име	Фамилия	Страна	Предложен от	Научна принадлежност	Роля
Prof.	Zahava	Vadasz	Israel	Israel Association of Allergy and Clinical Immunology	Allergy and Clinical Immunology, Bnai-Zion Medical Center, Haifa, Israel	Co-author
Dr.	Anna	Valerieva	Bulgaria	Bulgarian Society of Allergology	Clinic of Allergology, Department of Allergology	Co-author
Prof.	Solange	Valle	Brazil	Brazilian Association of Allergy and Clinical Immunology	Clementino Fraga Filho University Hospital, Federal University of Rio de Janeiro, Brazil, Internal Medicine	Co-author
Dr.	Martijn	van Doorn	The Nether-lands	De Nederlandse Vereniging voor Dermato-logie en Venereologie	Erasmus MC, Department of Dermatology	Co-author
Dr.	Beatriz	Veleiro Perez	Spain	The Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology	Complexo Hospitalario Universitario A Coruña, Allergy Depart-ment	Co-author
Dr.	Carolina Elisa	Vera Ayala	Germany	ACARE	Institute of Allergology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Cor-porate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Univer-sität zu Berlin, Berlin, Germany; Fraunhofer Institute for Translа-tional Medicine and Pharmacology ITMP, Immunology and Aller-gology, Berlin, Germany	Co-author
Prof.	Christian	Vestergaard	Denmark	Danish Dermatological Society	Aarhus University Hospital, Department of Dermatology	Co-author
Prof.	Celina	Wakisaka Maruta	Brazil	Brazilian Society of Dermatology	Department of Dermatology, Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, SP, BR; UCARE	Co-author
Prof.	Bettina	Wedi	Germany	German Society for Allergology and Clini-cal Immunology	Hannover Medical School, Dept. of Dermatology & Allergy	Co-author
Dr.	Evelyn Wen Yee	Yap	Malaysia	Dermatology Chapter, College of Physi-cians, Academy of Medicine of Malaysia	Hospital Pakar Sultanah Fatimah, Department of Dermatology	Co-author

Титла	Име	Фамилия	Страна	Предложен от	Научна принадлежност	Роля
Prof.	Paraskevi	Xepapadaki	Greece	National and Kapodistrian University of Athens	2nd Pediatric Clinic, National and Kapodistrian University of Athens, Allergy Department	Co-author
Dr.	Yi-Kui	Xiang	China	Chinese Association of Rehabilitation Dermatology	Shanghai Skin Disease Hospital, Tongji University School of Medicine	Co-author
Prof.	Young-Min	Ye	South Korea	Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology	Ajou University Medical Center, Allergy and Clinical Immunology	Co-author
Dr.	Patrick FK	Yong	UK	British Society for Allergy and Clinical Immunology	Frimley Park Hospital, Clinical Immunology and Allergy Department	Co-author
Prof.	Gil	Yosipovitch	USA	International Forum for the Study of Itch	Dr Philip Frost Department of Dermatology University of Miami Miller School of Medicine	Co-author
Prof.	Anna	Zalewska-Janowska	Poland	Polish Society of Allergology	Psychodermatology Dpt. Medical University of Lodz	Co-author
Prof. Dr.	Torsten	Zuberbier	Germany	Global Asthma & Allergy Excellence Network	Institute of Allergology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany; Fraunhofer Institute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Immunology and Allergology, Berlin, Germany	Co-author

Таблица 2. Членове на групата на EuroGuiDerm за изготвяне на методологията на насоките

Титла	Име	Фамилия	Страна	Организация	Роля
	Martin	Dittmann	Germany	Division of Evidence-Based Medicine (dEBM), Charité – Universitätsmedizin Berlin	Information specialist, team support
	Ruben	Heuer	Germany	Division of Evidence-Based Medicine (dEBM), Charité – Universitätsmedizin Berlin	Methodologist
Dr.	Antonia	Pennitz	Germany	Division of Evidence-Based Medicine (dEBM), Charité – Universitätsmedizin Berlin	Methodologist
	Christoph	Zeyen	Germany	Division of Evidence-Based Medicine (dEBM), Charité – Universitätsmedizin Berlin	Methodologist
Dr.	Ricardo N.	Werner	Germany	Division of Evidence-Based Medicine (dEBM), Charité – Universitätsmedizin Berlin	Senior methodologist, conference facilitator
Prof Dr.	Alexander	Nast	Germany	Division of Evidence-Based Medicine (dEBM), Charité – Universitätsmedizin Berlin	Senior methodologist