

Wytyczne EAACI/GA²LEN/EDF/WAO dotyczące definicji, klasyfikacji, rozpoznawania i leczenia pokrzywki: weryfikacja z 2013 roku z poprawkami

The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update

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

¹Department of Dermatology and Allergy, Allergy-Centre-Charité, Charité – University Hospital Berlin, Berlin, Germany

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

³Allergy Clinic, Clinica San Carlo, Paderno Dugnano, MI, Italy

⁴Department of Dermatology and Allergy Centre, Odense University Hospital, University of Southern Denmark, Odense, Denmark

⁵Department of Internal Diseases, Allergology and Clinical Immunology in Katowice, Medical University of Silesia, Zabrze, Poland

⁶Respiratory Diseases and Allergy, University of Genoa, IRCCS AOU SanMartino, Genoa, Italy

⁷Department of Clinical Immunology and Allergy, Federal University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

⁸Hospital del Mar. Parc de Salut Mar, Universitat Autònoma Barcelona, Barcelona, Spain

⁹Department of Dermatology, Dr. D. Y. Patil Medical College & Hospital, Nerul, Navi Mumbai, India

¹⁰Clinic of Dermatology, Faculty of Medicine and University Hospital, Coimbra, Portugal

¹¹St John's Institute of Dermatology, Guy's and St Thomas' Hospitals NHS Foundation Trust, London, UK

¹²Center for Applied Research on Allergy Québec, Québec, QC, Canada

¹³Department of Dermatology, Institute of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University, Hiroshima, Japan

¹⁴Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Allergy and Clinical Immunology, Department of Medicine, Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA

¹⁵Department of Dermatology and Allergy, Hannover Medical School, Hannover, Germany

¹⁶Department of Paediatrics, Pantai Hospital Kuala Lumpur, Bangsar, Kuala Lumpur, Malaysia

¹⁷Department of Dermatology and Allergy, University Hospital of Tenon, Paris, France

¹⁸Johns Hopkins Asthma and Allergy Center, Baltimore, MD, USA

¹⁹Allergy and Clinical Immunology Department Centro Médico-Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela

²⁰Allergy Unit, Department of Dermatology, University Hospital, Zürich, Switzerland

²¹Departments of Pediatrics & Child Health, Immunology, University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada

²²Department of Dermatology, University Medical Center Mainz, Mainz, Germany

²³Division of Allergy and Clinical Immunology, University of Toronto, Toronto, ON, Canada

²⁴Bnai-Zion Medical Center, Faculty of Medicine, Technion, Haifa, Israel

²⁵Unit of Dermatology and Venereology, Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, University of Bari, Bari, Italy

²⁶Department of Dermatology, Peking University First Hospital, Beijing, China

Przeł Dermatol 2015, 102, 155–179

Przedrukowano i przetłumaczono z *Allergy* 69 (2014), „The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update” s. 868–887, Copyright 2014 za zgodą John Wiley & Sons A/S. Reprinted and translated from *Allergy* 69 (2014), “The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update” pp. 868–887, Copyright 2015 with permission from John Wiley & Sons A/S.

SŁOWA KLUCZOWE:

obrzęk naczynioruchowy, konsensus, pokrzywka, *urticaria*, bąbel.

KEY WORDS:

angioedema, consensus, hives, *urticaria*, wheal.

STRESZCZENIE

Niniejsze wytyczne są wynikiem systematycznego przeglądu piśmiennictwa przeprowadzonego na podstawie metodologii GRADE (ang. *Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) oraz dyskusji przeprowadzonych w trakcie konferencji dotyczącej pokrzywki, która odbyła się 28 i 29 listopada 2012 roku w Berlinie. Konferencja ta była wspólną inicjatywą kilku organizacji [ang. *Dermatology Section of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)*, *EU-funded network of excellence*, *Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN)*, *European Dermatology Forum (EDF)*, *World Allergy Organization (WAO)*] i udział w niej wzięli delegaci z 21 towarzystw zarówno krajowych, jak i międzynarodowych. Pokrzywka jest często rozpoznawaną jednostką chorobową rozwijającą się przy dominującym udziale komórek tucznych, która klinicznie objawia się występowaniem bąbli pokrzywkowych, obrzęku naczynioruchowego lub współistnieniem obu typów objawów skórnych. Ryzyko wystąpienia klinicznych objawów pokrzywki ostrej w ciągu życia w populacji ogólnej szacuje się na około 20%. Przewlekła pokrzywka spontaniczna oraz inne odmiany pokrzywki przewlekłej nie tylko obniżają jakość życia pacjenta, lecz także wpływają na poziom funkcjonowania w pracy czy szkole i z tego powodu należy je zaliczyć do grupy ciężkich chorób alergicznych. Niniejsze wytyczne zawierają definicję oraz klasyfikację pokrzywek, uwzględniając postęp, który się ostatnio dokonał w zakresie identyfikacji przyczyn, czynników wyzwalających oraz patomechanizmów zaangażowanych w rozwój objawów klinicznych choroby. Dodatkowo przedstawiają oparte na wiarygodnych dowodach naukowo-badawczych zasady postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w różnych podtypach pokrzywek. Niniejsze wytyczne zostały zaakceptowane przez Europejską Unię Lekarzy Specjalistów (ang. *European Union of Medical Specialists – UEMS*).

ABSTRACT

This guideline is the result of a systematic literature review using the 'Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (GRADE) methodology and a structured consensus conference held on 28 and 29 November 2012, in Berlin. It is a joint initiative of the Dermatology Section of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the EU-funded network of excellence, the Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN), the European Dermatology Forum (EDF), and the World Allergy Organization (WAO) with the participation of delegates of 21 national and international societies. Urticaria is a frequent, mast cell-driven disease, presenting with wheals, angioedema, or both. The life-time prevalence for acute urticaria is approximately 20%. Chronic spontaneous urticaria and other chronic forms of urticaria do not only cause a decrease in quality of life, but also affect performance at work and school and, as such, are members of the group of severe allergic diseases. This guideline covers the definition and classification of urticaria, taking into account the recent progress in identifying its causes, eliciting factors and pathomechanisms. In addition, it outlines evidence-based diagnostic and therapeutic approaches for the different subtypes of urticaria. This guideline was acknowledged and accepted by the European Union of Medical Specialists (UEMS).

AUTOR DO KORESPONDENCJI:

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

Niniejsze wytyczne są efektem systematycznego przeglądu piśmiennictwa przeprowadzonego na podstawie metodologii GRADE (ang. *Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) oraz uzgodnień poczynionych podczas konferencji, która odbyła się 28 i 29 listopada 2012 roku w Berlinie. Jest to wspólna inicjatywa Sekcji Dermatologii Europejskiej Akademii Alergii i Immunologii Klinicznej (ang. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology – EAACI*), GA²LEN (ang. *Global Allergy and Asthma European Network*), Europejskiego Forum Dermatologii (ang. *European Dermatology Forum – EDF*), Światowej Organizacji Alergii (ang. *World Allergy Organization – WAO*) z udziałem przedstawicieli 21 towarzystw krajowych i międzynarodowych. W procesie tworzenia wytycznych uczestniczyła Amerykańska Akademia Alergii, Astmy i Immunologii (ang. *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology – AAAAI*), ale nie jest ona sygnatariuszem końcowego dokumentu (zob. Podziękowania). Dokument ten jest aktualizacją i korektą wcześniejszych wytycznych dotyczących pokrzywki opracowanych przez EAACI/GA²LEN/EDF/WAO [1, 2].

Postęp wiedzy, jaki dokonał się w zakresie zróżnicowanych mechanizmów molekularnych i komórkowych istotnych w patogenezie pokrzywki, dał podstawy do zidentyfikowania rozmaitych podtypów i odmian tej jednostki chorobowej. Celem niniejszych wytycznych jest przedstawienie zaktualizowanej definicji i klasyfikacji pokrzywki, co ma ułatwić interpretację rozbieżnych danych pochodzących z różnych ośrodków kliniczno-badawczych w zakresie przyczyn, czynników wywołujących oraz odpowiedzi terapeutycznej w rozmaitych typach pokrzywki. W opracowanie wytycznych zaangażowane były towarzystwa oraz eksperci wywodzący się z różnych obszarów świata, dlatego ogólne wytyczne uwzględniają fakt, że czynniki wywołujące, systemy opieki medycznej oraz powszechność dostępu i realne możliwości diagnostyki oraz leczenia różnią się pomiędzy krajami.

METODOLOGIA

Szczegółowy opis metod wykorzystanych do stworzenia obecnej, zaktualizowanej wersji wytycznych z 2013 roku z uwzględnionymi poprawkami, wraz z oceną piśmiennictwa, w celu zachowania zwięzłości i czytelności niniejszego artykułu został przedstawiony w odrębnej części dokumentu. Krótkie podsumowanie zawiera natomiast Dodatek 2.

Autorzy będący uczestnikami panelu i delegatami poszczególnych towarzystw przygotowali wcześniej własne sugestie dotyczące definicji, klasyfikacji, rozpoznawania i leczenia pokrzywki. Powstały w ten sposób zarys wytycznych uwzględniał wszystkie

dostępne dane z piśmiennictwa (zarówno te pochodzące z baz *Medline* oraz *Embase*, jak i te uzyskane w wyniku „odręcznego” sprawdzenia wszystkich streszczeń prac prezentowanych podczas międzynarodowych zjazdów, konferencji oraz kongresów dermatologicznych i alergologicznych w latach 2004–2012) oraz wcześniej opracowane wytyczne dotyczące pokrzywki (lata: 2000, 2004 i 2008) [1–6]. W kolejnym etapie przeprowadzonych prac wszelkie sugestie zostały poddane szczegółowej dyskusji panelowej. Ostateczny konsensus został zatwierdzony w trakcie konferencji berlińskiej, z wykorzystaniem systemu do głosowania TED. Udział specjalistów z 39 krajów gwarantuje, że nowe wytyczne uwzględniają w swej treści istotne różnice regionalne, i umożliwią prawidłową interpretację porównawczą wyników projektów naukowo-badawczych prowadzonych w różnych krajach.

We wcześniejszej wersji wytycznych część badań była poddana ocenie zgodnie z systemem GRADE. Podstawową zasadą systemu GRADE jest zapewnienie przejrzystości i jasnych, sprecyzowanych kryteriów do oceny jakości danych (tab. 1) oraz klasyfikacji mocy zaleceń [7–11] w oparciu o stosunek korzyści–ryzyko.

Poniżej przedstawiono sposób przełożenia oceny jakości danych na system GRADE, z uwzględnieniem faktu, że bardziej szczegółowa ocena prawdopodobnie zmieni stopień jakości danych oraz że system GRADE zawiera również dodatkowe kryteria jakości danych.

Poziom wiarygodności danych wg SIGN*	Jakość danych w GRADE
I++	wysoka
I+	umiarkowana
I-	niska
2++	niska
2+	niska
2-	bardzo niska
3	bardzo niska
4	bardzo niska

*SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

W niniejszych, uaktualnionych i zweryfikowanych wytycznych z 2013 roku zastosowano zmodyfikowaną wersję systemu GRADE. Oceniane zagadnienia zostały opracowane przez wybranych członków panelu ekspertów, a w ich wyborze uczestniczyli wszyscy członkowie grupy panelowej, przy wykorzystaniu kryterium trafności na drodze głosowania metodą delficką. Wybór oraz proces formułowania zagadnień, jak i inne szczegóły metodologiczne zostały zawarte w oddzielnym raporcie opisującym metody zastosowane w procesie weryfikacyjnym

Tabela 1. Poziom wiarygodności danych z określonych źródeł piśmiennictwa**Table 1.** Levels of evidence for identified literature sources

Jakość danych była oceniana z wykorzystaniem <i>Methodology Checklist 2: Randomised Controlled Trials</i> opracowanej przez <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)</i> ; por. z [2]	
1 ⁺⁺	dane pochodzące z wysokiej jakości metaanaliz, przeglądów systematycznych badań z randomizacją lub badań z randomizacją, w których prawdopodobieństwo błędów jest bardzo niskie
1 ⁺	dane pochodzące z dobrze przeprowadzonych metaanaliz, przeglądów systematycznych badań z randomizacją lub badań z randomizacją, w których prawdopodobieństwo błędów jest niskie
1 ⁻	dane pochodzące z metaanaliz, przeglądów systematycznych badań z randomizacją lub badań z randomizacją, w których prawdopodobieństwo błędów jest wysokie
2 ⁺⁺	dane pochodzące z wysokiej jakości przeglądów systematycznych badań kliniczno-kontrolnych lub badań kohortowych, w których prawdopodobieństwo błędów, czynników zakłócających i przypadku jest bardzo niskie, a prawdopodobieństwo związku przyczynowego wysokie
2 ⁺	dane pochodzące z dobrze przeprowadzonych przeglądów systematycznych badań kliniczno-kontrolnych lub badań kohortowych, w których prawdopodobieństwo błędów, czynników zakłócających i przypadku jest niskie, a prawdopodobieństwo związku przyczynowego umiarkowane
2 ⁻	dane pochodzące z przeglądów badań kliniczno-kontrolnych lub badań kohortowych, w których prawdopodobieństwo błędów, czynników zakłócających i przypadku jest wysokie, a prawdopodobieństwo związku nieprzyczynowego znaczące
3	dane pochodzące z badań opisowych, takich jak opisy przypadków, opisy serii przypadków
4	opinie ekspertów

oraz aktualizacji dokumentu. W skrócie, moc zaleceń oraz jakość dowodów każdego zalecenia była oceniana niezależnie przez dwóch ekspertów. Brali oni pod uwagę jako czynniki negatywne (ryzyko): działania niepożądane (oceniane w zależności od nasilenia) oraz koszty, a jako korzyści: zmniejszenie nasilenia objawów pokrzywki [np. na podstawie Skali Nasilenia Objawów Pokrzywki (ang. *Urticaria Activity Score - UAS*); Skali Średniego Nasilenia Objawów Pokrzywki w ciągu 7 dni (ang. *Average Urticaria Activity Score for 7 days - UAS7*) w nowszych pracach] i poprawę jakości życia (ang. *quality of life - QoL*). Co ważne, system GRADE pozwala na tworzenie mocnych zaleceń w oparciu o dane o słabej lub (rzadko) bardzo słabej jakości uzyskane z randomizowanych badań klinicznych (ang. *randomized controlled trials - RCT*) o zmniejszonej wiarygodności lub z badań obserwacyjnych. Słabe zalecenia mogą opierać się na danych o wysokiej jakości, jeśli duże znaczenie mają dodatkowe czynniki, np. koszt wybranej terapii.

Wyrażenie „zaleca się” używane jest w stosunku do mocnych zaleceń, a „sugeruje się” do słabych zaleceń, co ma na celu zachowanie metodologii zastosowanej w aktualizacji wytycznych z 2008 roku „Alergiczny nieżyt nosa i jego wpływ na astmę” [10]. Taka sama terminologia została również zastosowana w tych fragmentach wytycznych, gdzie nie dokonano pełnej oceny dowodów.

Uczestnikom konferencji uzgodnieniowej przedstawiono wstępny projekt niniejszych wytycznych i poproszono o jego analizę oraz głosowanie nad przyjęciem zaleceń i innych określonych fragmentów tekstu. Można było zagłosować ZA lub PRZECIWIW tylko jeden raz, co umożliwiło podjęcie decyzji

na podstawie klarownej większości oddanych głosów. Jeśli analizowane stwierdzenie lub zalecenie nie uzyskało ponad 90% głosów popierających w pierwszym głosowaniu, to było ono poddawane ponownej dyskusji, rekonstrukcji, a następnie przeprowadzono ponowne głosowanie. W takiej sytuacji analizowane zalecenie zostawało uznane, jeżeli w drugim głosowaniu uzyskiwało ponad 75% głosów popierających.

Przed konferencją uzgodnieniową zostały zgłoszone konflikty interesów wszystkich uczestników. Były one następnie oceniane przez komitet zarządzający. Wszystkie deklaracje konfliktu interesów są dostępne on-line na stronie wytycznych w części „Informacje dodatkowe” oraz zawarte szczegółowo w raporcie metodologicznym.

DEFINICJA

Pokrzywka jest chorobą, którą charakteryzuje rozwój bąbli, obrzęku naczyńioruchowego lub obu tych objawów równocześnie. Pokrzywkę należy różnicować z innymi sytuacjami klinicznymi, w których mogą występować bąble, obrzęk naczyńioruchowy lub łącznie bąble i obrzęk, przykładowo w procesie wykonywania skórnym testów diagnostycznych w przebiegu anafilaksji, zespołów autoimmunologicznych lub wrodzonego obrzęku naczyńioruchowego (obrzęk naczyńioruchowy wywołany działaniem bradykininy).

Objawy kliniczne

Pokrzywkę charakteryzuje nagłe pojawienie się bąbli, obrzęku naczyńioruchowego lub obu tych objawów.

Na kliniczny obraz bąbla pokrzywkowego składają się trzy typowe elementy:

- 1) nagle pojawiający się ogniskowy obrzęk skóry o różnej wielkości, który zazwyczaj otoczony jest rumieniową obwódką,
- 2) uczucie świądu, a czasem pieczenia,
- 3) charakter przemijający, ustępowanie bez pozostawienia śladu zwykle w okresie 1–24 godzin, czasem zmiany skórne utrzymują się krócej.

Obrzęk naczynioruchowy charakteryzuje:

- 1) nagle pojawiający się obrzęk skóry właściwej i tkanki podskórnej, zabarwienie skóry w tym obszarze może być niezmiennione lub barwy delikatnie rumieniowej; obrzęk naczynioruchowy często może dotyczyć błon śluzowych,
- 2) częściej ból niż świąd, częste obejmowanie błon śluzowych oraz utrzymywanie się dłużej w porównaniu z bąblami pokrzywkowymi, a mianowicie do 72 godzin.

Aspekty patofizjologiczne

Komórka tuczna jest podstawowym elementem istotnym w rozwoju objawów pokrzywki. Histamina i inne mediatory, takie jak czynnik aktywujący płytki (ang. *platelet activating factor* – PAF), oraz cytokiny uwolnione z komórek tucznych powodują aktywację nerwów czuciowych, rozszerzenie naczyń i przesiek osocza oraz rekrutację komórek do obszaru skóry objętego procesem pokrzywkowym. W pokrzywce sygnały aktywujące komórki tuczne są nieokreślone i prawdopodobnie mają charakter heterogeny oraz zróżnicowany. Pod względem histologicznym bąble charakteryzuje obrzęk górnych i pośrednich warstw skóry właściwej, rozszerzenie żyłek postkapilarnych i naczyń włosowatych górnych warstw skóry właściwej. Na obszarze skóry, w obrębie której rozwijają się bąble pokrzywkowe, prawie zawsze dochodzi do zwiększenia ekspresji cząsteczek przylegania komórkowego w śródbłonku oraz powstania okołonaczyniowego mieszanego nacieku zapalnego. Nasilenie stanu zapalnego bywa zmienne, a skład komórkowy obejmuje neutrofile, eozynofile, makrofagi oraz limfocyty T. Nie stwierdza się natomiast martwicy ściany naczyń, co jest charakterystyczne dla pokrzywki naczyniowej (*urticaria vasculitis*) [12–14]. Niektórzy autorzy donoszą także o łagodnym do umiarkowanego zwiększeniu liczby komórek tucznych. W pokrzywce opóźnionej z ucisku (ang. *delayed pressure urticaria*) nacieki są zazwyczaj zlokalizowane w środkowych i dolnych warstwach skóry właściwej. W niektórych podtypach pokrzywki zwiększenie liczby cząsteczek przylegania komórkowego [15] oraz zmiany w ekspresji cytokin obserwuje się również w obrębie skóry niezmiennionej [16]. Wszystkie te nieprawidłowości podkreślają niezwykle złożoną charakterystykę patogenetyczną pokrzywki, którą – oprócz uwalniania

histaminy z komórek tucznych w skórze – charakteryzuje także wiele innych cech [17, 18].

Opisane powyżej zjawiska zachodzą również w przebiegu zróżnicowanych reakcji zapalnych, dlatego też nie można ich uznać za swoiste dla pokrzywki i nie mają one praktycznie wartości diagnostycznej. Z tego powodu tak ważne jest scharakteryzowanie faktycznie swoistych biomarkerów histologicznych dla różnych podtypów pokrzywki.

ROZWAŻANIA NA TEMAT EFEKTÓW LECZENIA ZALEŻNYCH OD PACJENTA U CHORYCH NA POKRZYWKĘ PRZEWLEKŁĄ

Jakość życia

W leczeniu pokrzywki należy brać pod uwagę efekty terapii, które są zależne od samego pacjenta [19]. Dostępne dane wskazują, że pokrzywka wpływa negatywnie zarówno na obiektywne funkcjonowanie, jak i subiektywny dobrostan człowieka. Przykładowo O'Donnell i wsp. [20] stwierdzili, że stan zdrowia chorych na przewlekłą pokrzywkę spontaniczną (PPS, ang. *chronic spontaneous urticaria* – CSU) oceniany z zastosowaniem stosownie dobranych wskaźników jest porównywalny ze stanem zdrowia chorych na chorobę wieńcową. Ponadto zarówno stan zdrowia, jak i subiektywne odczucie satysfakcji u pacjentów chorych na PPS są niższe w porównaniu z osobami zdrowymi oraz pacjentami z alergicznymi chorobami układu oddechowego [21]. W badaniu przeprowadzonym przez Poon i wsp. [22], koncentrującym się na rozległości i naturze zaburzeń w różnych typach pokrzywki, wykazano dużą zmienność wskaźnika jakości życia zależnej od stanu zdrowia w różnych podtypach choroby. W badaniu tym ocena jakości życia zależnej od stanu zdrowia dokonywana była z zastosowaniem powszechnie dostępnych metod.

Kwestionariusz dotyczący oceny jakości życia przeznaczony dla pacjentów chorych na PPS został opracowany w oparciu o fizyczne, emocjonalne, społeczne i praktyczne aspekty funkcjonowania ludzi dotkniętych tą chorobą, a następnie został poddany ocenie zatwierdzającej (walidacyjnej) [23]. Uzyskano w ten sposób nowe narzędzie oceny klinicznej, nazwane Kwestionariuszem jakości życia w pokrzywce przewlekłej (ang. *Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire* – CU-Q2oL), które pierwotnie zostało opracowane i przetestowane w języku włoskim na podstawie powszechnie uznanych procedur postępowania. CU-Q2oL jako metoda pomiaru spełnia wymagane kryteria trafności pod względem trafności teoretycznej, spójności wewnętrznej, rzetelności pomiaru oraz czułości na zmiany. Takie cechy psychometryczne sprawiają, że jest to dobre narzędzie do oceny uszczerbku na zdrowiu w przebiegu PPS. Do chwili obecnej kwe-

stionariusz został przetłumaczony i zatwierdzony do stosowania w języku niemieckim, hiszpańskim, polskim, tureckim, greckim, bułgarskim, portugalskim (odmiana europejska i brazylijska), a inne wersje językowe poddawane są aktualnie walidacji [24–28]. Dostępne są także testy dla pacjentów z objawami obrzęku naczynioruchowego [29]. Kwestionariusz jakości życia w obrzęku naczynioruchowym (ang. *Angioedema Quality of Life Questionnaire – AE-QoL*) to ukierunkowana na objaw metoda oceny jakości życia, która została opracowana w Niemczech i przetłumaczona na liczne języki (angielski, hiszpański, francuski, azerski, szwedzki, węgierski, rumuński, grecki, polski).

Jaka metoda powinna być stosowana do oceny jakości życia w pokrzywce?

Zaleca się stosowanie zweryfikowanych kwestionariuszy CU-Q2oL i AE-QoL do oceny pogorszenia jakości życia oraz monitorowania aktywności choroby (mocne zalecenie/konsensus kliniczny).

KLASYFIKACJA POKRZYWKI NA PODSTAWIE CZASU JEJ TRWANIA, CZĘSTOŚCI WYSTĘPOWANIA I PRZYCZYN

Spektrum objawów klinicznych w różnych podtypach pokrzywki jest bardzo szerokie. Dodatkowo u każdego pacjenta mogą współistnieć dwie lub więcej odmian pokrzywki.

Tabela 2. Klasyfikacja podtypów pokrzywki przewlekłej (objawiającej się bąblami, obrzękiem naczynioruchowym lub obydwoma objawami)

Table 2. Classification of chronic urticaria subtypes (presenting with wheals, angioedema, or both)

Podtypy pokrzywki przewlekłej	
Przewlekła pokrzywka spontaniczna	Pokrzywka wywołana
spontaniczne pojawianie się bąbli, obrzęku naczynioruchowego lub obu objawów ≥ 6 tygodni ze znanej lub nieznaney przyczyny	dermografizm objawowy (<i>urticaria factitia</i> , pokrzywka dermograficzna)
	pokrzywka z zimna (kontaktowa pokrzywka z zimna)
	pokrzywka opóźniona z ucisku (pokrzywka z ucisku)
	pokrzywka słoneczna
	pokrzywka z ciepła (pokrzywka ciepłna, pokrzywka kontaktowa z ciepła)
	obrzęk naczynioruchowy związany z wibracją
	pokrzywka cholinergiczna
	pokrzywka kontaktowa
	pokrzywka wodna

Pokrzywkę ostrą definiuje się jako spontaniczne występowanie bąbli, obrzęku naczynioruchowego lub obu tych objawów krócej niż przez 6 tygodni. W tabeli 2 przedstawiono przydatną klinicznie klasyfikację pokrzywki przewlekłej, uwzględniającą podtypy choroby. Ta zweryfikowana klasyfikacja pozwala wyeliminować wcześniejsze niespójności, np. pokrzywki fizykalne mogą mieć charakter przewlekły, ale zostały zgrupowane oddzielnie ze względu na specyficzną naturę wywołujących je czynników fizykalnych. Natomiast pokrzywka barwnikowa (mastocytoza skórna), pokrzywka naczyniowa, zespoły autozapalne (np. kriopirynopatie lub zespół Schnitzler) oraz ten typ obrzęku naczynioruchowego, który jest wywołany lub związany z działaniem mediatorów innych komórek niż mastocyty (np. obrzęk naczynioruchowy związany z bradykininą), ze względu na zupełnie odmienny patomechanizm nie są zaliczane do odmian pokrzywki, jednak dla odniesienia zostały wymienione w tabeli 3. Bąble pokrzywkowe są ponadto objawem w wielu innych chorobach (tab. 3).

OCENA AKTYWNOŚCI CHOROBY I JEJ WPŁYWU NA PACJENTA

W PPS ocenę aktywności choroby, zarówno w codziennej praktyce, jak i w badaniach klinicznych, po-

Tabela 3. Choroby powiązane z pokrzywką ze względów historycznych oraz zespoły, w których występują bąble pokrzywkowe i/lub obrzęk naczynioruchowy

Table 3. Diseases related to urticaria for historical reasons and syndromes that present with hives and/or angioedema

plamisto-grudkowa mastocytoza skórna (pokrzywka barwnikowa)
pokrzywkowe zapalenie naczyń (pokrzywka naczyniowa, <i>urticaria vasculitis</i>)
obrzęk naczynioruchowy związany z bradykininą (np. wrodzony obrzęk naczynioruchowy)
anafilaksja wywoływana wysiłkiem
kriopirynopatie (ang. <i>cryopirin-associated periodic syndrome – CAPS</i> ; wysypka o charakterze pokrzywkowym, gorączka nawrotowa, bóle lub zapalenie stawów, zapalenie spojówek, osłabienie i bóle głowy): rodzinny zespół autozapalny związany z oziębieniem (ang. <i>familial cold autoinflammatory syndrome – FCAS</i>), zespół Muckle'a i Wellsa (ang. <i>Muckle-Wells syndrome – MWS</i>), wielonarządowa choroba zapalna o początku w okresie noworodkowym (ang. <i>neonatal onset multisystem inflammatory disease – NOMID</i>)
zespół Schnitzler (nawracająca wysypka o charakterze pokrzywkowym, gammopatia monoklonalna, gorączka nawrotowa, bóle mięśni i kości, bóle lub zapalenie stawów, limfadenopatia)
zespół Gleicha (epizodyczny obrzęk naczynioruchowy z eozynofilią)
zespół Wella (ziarniniakowe zapalenie skóry z eozynofilią)

Powyzsze choroby i zespoły wiąże się z pokrzywką, a) ponieważ klinicznie charakteryzują się występowaniem bąbli pokrzywkowych i/lub obrzęku lub b) ze względów historycznych.

Tabela 4. Skala UAS7 do oceny aktywności choroby w przewlekłej pokrzywce idiopatycznej**Table 4.** The UAS7 for assessing disease activity in CSU

Punkty	Bąble	Świąd
0	brak	brak
1	łagodne (< 20 bąbli/24 h)	łagodny (obecny, ale nie nieprzyjemny lub dokuczliwy)
2	umiarkowane (20–50 bąbli/24 h)	umiarkowany (dokuczliwy, ale nie wpływa na codzienną aktywność lub sen)
3	nasilone (> 50 bąbli/24 h lub duże zlewne obszary bąbli)	intensywny (nasilony świąd, który jest dokuczliwy na tyle, że wpływa na codzienną aktywność lub sen)

Suma punktów (0–6) dla każdego dnia jest zliczana z całego tygodnia (maksymalnie 42). UAS – Urticaria Activity Score.

winno się prowadzić z wykorzystaniem skali UAS7 (tab. 4). Jest to ujednoczona i prosta skala, która została poddana stosownej walidacji i znalazła się już w poprzedniej wersji wytycznych [30]. Poszczególne objawy oceniane są przez samego pacjenta, co powoduje, że metoda ta jest szczególnie użyteczna. Zastosowanie powszechnie skali UAS ułatwia porównywanie wyników badań prowadzonych w różnych ośrodkach. UAS opiera się na ocenie istotnych objawów pokrzywki (bąble i świąd). Jest ona przydatna w ocenie aktywności choroby zarówno prowadzonej przez samych pacjentów, jak i ich lekarzy. Ponadto skala ta jest już szeroko stosowana w badaniach klinicznych i dlatego powinna być nadal wykorzystywana, aby umożliwić prowadzenie kolejnych badań porównawczych. Ponieważ nasilenie objawów pokrzywki często jest zmienne w czasie, całkowitą aktywność choroby najlepiej ocenić, zalecając pacjentowi prowadzenie samodzielnej oceny objawów w okresie ostatnich 24 godzin, dokonywanej raz na dobę przez kilka kolejnych dni. Modyfikacja UAS7 polegająca na ocenie objawów dokonywanej dwa razy dziennie także uzyskała akceptację [31], jednak w ostatecznym głosowaniu uznano przewagę UAS w formie klasycznej. Skala ta: a) przy pomiarze tylko raz w ciągu 24 godzin powoduje przekłamanie u pacjentów z przewagą objawów nocnych, ale b) jest powszechniej stosowana, a jedynie użycie tego samego narzędzia badawczego umożliwia porównywanie wyników badań klinicznych z całego świata. Skala UAS7, czyli suma punktów z 7 kolejnych dni, powinna być stosowana w codziennej praktyce do oceny aktywności choroby i odpowiedzi na leczenie u pacjentów chorych na PPS, jak również u niektórych pacjentów z pokrzywką wywołaną lub fizykalną. Do oceny stanu pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym została opracowana i zatwierdzona nowa skala oceny aktywności objawów klinicznych – Skala Aktywności Obrzęku Naczynioruchowego (ang. *Angioedema Activity Score*) [29]. Oprócz oceny aktywności choroby, istotna jest ocena wpływu choroby na jakość życia, zarówno w praktyce klinicznej, jak i w badaniach klinicznych.

W przypadku pokrzywki fizykalnej i pokrzywki cholinergicznej, aby ocenić nasilenie choroby, należy określić wartość progową dla czynnika wywołującego (czynników wywołujących), np. temperaturę krytyczną i czas stymulacji zimnem w pokrzywce z zimna. Te wartości progowe pozwalają zarówno pacjentowi, jak i lekarzowi prowadzącemu oceniać aktywność choroby i odpowiedź na zastosowane leczenie.

Czy należy utrzymać dotychczasową klasyfikację pokrzywek?

Zaleca się stosowanie zweryfikowanej wersji klasyfikacji z 2013 roku z poprawkami (mocne zalecenie/konsensus kliniczny).

Czy do oceny nasilenia objawów pokrzywki należy nadal stosować dotychczasową skalę oceny aktywności choroby (UAS7)?

Zaleca się stosowanie skali UAS7 do oceny ciężkości choroby (mocne zalecenie/konsensus kliniczny).

ROZPOZNAWANIE POKRZYWKI

W ciągu ostatnich 20 lat poczyniono znaczne postępy w zakresie identyfikacji przyczyn różnych odmian i podtypów pokrzywki, np. w przypadku PPS, co podsumowano w odpowiednim piśmiennictwie [32, 33]. Opisano m.in. autoreaktywność obejmującą także autoimmunizację związaną z czynnościowymi autoprzeciwciałami skierowanymi przeciwko receptorowi IgE, pseudoalergię (niealergiczne reakcje nadwrażliwości) w zakresie pokarmów i leków oraz ostre i przewlekłe infekcje (np. *Helicobacter pylori* lub *Anisakis simplex*) [34–44] (tab. 5). W różnych badaniach obserwowane są jednak istotne różnice w częstości przyczyn leżących u podstaw pokrzywki. Odzwierciedla to także istniejące odmienności regionalne, zróżnicowanie dietetyczne oraz różną częstość występowania infekcji. Dlatego powinno się pamiętać, że nie wszystkich pacjentów należy badać pod kątem wszelkich możliwych czynników wywo-

Tabela 5. Zalecane badania diagnostyczne w często spotykanych podtypach pokrzywki**Table 5.** Recommended diagnostic tests in frequent urticaria subtypes

Typ	Podtypy	Rutynowe badania diagnostyczne	Rozszerzone postępowanie diagnostyczne* (sugerowane na podstawie wywiadu) Przy wskazaniach: do identyfikacji przyczyn lub czynników wyzwalających, do wykluczenia rozpoznai różnicowych
	ostra pokrzywka spontaniczna	brak	brak [†]
pokrzywka idiopatyczna	przewlekła pokrzywka spontaniczna	morfologia OB lub CRP unikanie podejrzewanych leków (np. NLPZ)	badania (kolejność przypadkowa): 1) infekcji (np. <i>H. pylori</i>), 2) uczulenia typu I, 3) funkcjonalnych autoprzeciwciał, 4) hormonów tarczycy i autoprzeciwciał tarczycowych, 5) testy skórne łącznie oraz fizykalne próby prowokacyjne, 6) 3-tygodniowa dieta z eliminacją pseudoalergenów, 7) tryptaza [‡] ; 8) śródskórny test z surowicą autologiczną; 9) biopsja wycinka skóry
	pokrzywka z zimna	prowokacja zimnem i określenie wartości progowej bodźca (kostka lodu, zimna woda, zimny podmuch)	morfologia krwi, OB lub CRP; krioproteiny wykluczają inne choroby, szczególnie infekcje
	pokrzywka opóźniona z ucisku	test uciskowy i określenie wartości progowej bodźca	brak
	pokrzywka z ciepła, pokrzywka ciepła	prowokacja ciepłem i określenie wartości progowej bodźca	brak
pokrzywka indukowana	pokrzywka słoneczna	badanie z promieniami UV i spektrum światła widzialnego o różnej długości fali oraz określenie wartości progowej bodźca	wykluczenie innych dermatoz indukowanych światłem
	dermografizm objawowy	wywołanie dermografizmu i określenie wartości progowej bodźca (dermografometr)	morfologia krwi, OB lub CRP
	obrzęk naczyńnioruchowy związany z wibracją	test wibracyjny, np. z wykorzystaniem wstrząsarki laboratoryjnej (<i>vortex</i>)	brak
	pokrzywka wodna	mokry materiał w temperaturze ciała przykładany na 20 min	brak
	pokrzywka cholinergiczna	prowokacja wysiłkiem lub gorącą kąpielą	brak
	pokrzywka kontaktowa	skórne testy prowokacyjne; testy skórne odczytywane natychmiast, np. testy punktowe	brak

*W zależności od podejrzewanej przyczyny. [†]Chyba że wywiad chorobowy sugeruje przyczynę, np. alergię. [‡]Jako wskaźnik ciężkiej choroby układowej.

łujących, a pierwszym krokiem do rozpoznania jest uważne zebranie wywiadu z uwzględnieniem poniższych zagadnień:

1. Punkt czasowy pojawienia się choroby.
2. Częstość lub okres utrzymywania się oraz czynniki prowokujące wysiewy bąbli pokrzywkowych.
3. Zmienność dobową.
4. Wpływ czynników typowych dla określonych sytuacji czasowych, takich jak weekendy, wakacje oraz wyjazdy zagraniczne.
5. Kształt, wielkość i lokalizacja bąbli pokrzywkowych.
6. Występowanie obrzęku naczyńnioruchowego.
7. Występowanie subiektywnych objawów towarzyszących zmianom, takich jak świąd, ból.
8. Wywiad rodzinny i osobisty dotyczący pokrzywki, atopii.
9. Wcześniejsze lub obecne alergie lub uczulenia, infekcje, choroby internistyczne lub inne możliwe przyczyny.
10. Choroby psychosomatyczne i psychiatryczne.
11. Implanty chirurgiczne lub zdarzenia niepożądane z okresu śródoperacyjnego, np. reakcje na znieczulenie miejscowe.
12. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe.
13. Występowanie objawów w efekcie działania czynników fizykalnych lub wysiłku.
14. Stosowanie leków [np. niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), iniekcji, szczepionek, leków hormonalnych, przeczyszczających, czop-

- ków, kropli do oczu i uszu oraz leków alternatywnych].
15. Związek ze spożywanymi pokarmami.
 16. Związek z cyklem miesięczkowym.
 17. Nawyki związane z paleniem (szczególnie stosowanie perfumowanego tytoniu, pochodnych konopi indyjskich).
 18. Rodzaj wykonywanej pracy.
 19. Hobby.
 20. Stres (pozytywny i negatywny).
 21. Jakość życia związana z pokrzywką i wpływ na stan emocjonalny.
 22. Wcześniejsze leczenie i jego skuteczność.
 23. Wcześniejsze procedury diagnostyczne i ich wyniki.

Kolejnym krokiem w ustalaniu rozpoznania jest badanie przedmiotowe. Powinno ono być uzupełnione o diagnostyczne testy prowokacyjne obejmujące leki, pokarmy oraz testy fizykalne, w zależności od charakteru informacji uzyskanych w badaniu podmiotowym (wywiad pacjenta).

Wszystkie dalsze kroki diagnostyczne będą w dużej mierze zależały od wywiadu chorobowego pacjenta oraz rodzaju pokrzywki, co podsumowano na rycinie 1 i w tabeli 5.

Czy w ostrej pokrzywce należy stosować rutynowe postępowanie diagnostyczne?

Nie zaleca się stosowania rutynowego postępowania diagnostycznego w pokrzywce ostrej (mocne zalecenie/konsensus kliniczny).

Czy w przewlekłej pokrzywce spontanicznej powinno się stosować rutynowe postępowanie diagnostyczne?

Zaleca się stosowanie tylko niektórych rutynowych metod diagnostycznych w przewlekłej pokrzywce spontanicznej (mocne zalecenie/konsensus kliniczny).

Czy w przewlekłej pokrzywce spontanicznej trzeba prowadzić poszerzoną diagnostykę?

W przewlekłej pokrzywce spontanicznej zaleca się wykonywanie jedynie ograniczonej liczby rozszerzonych badań diagnostycznych na podstawie wywiadu chorobowego pacjenta (mocne zalecenie/konsensus kliniczny).

Czy w przypadku pokrzywki wywołanej, niespontanicznej należy wykonywać rutynowe badania diagnostyczne?

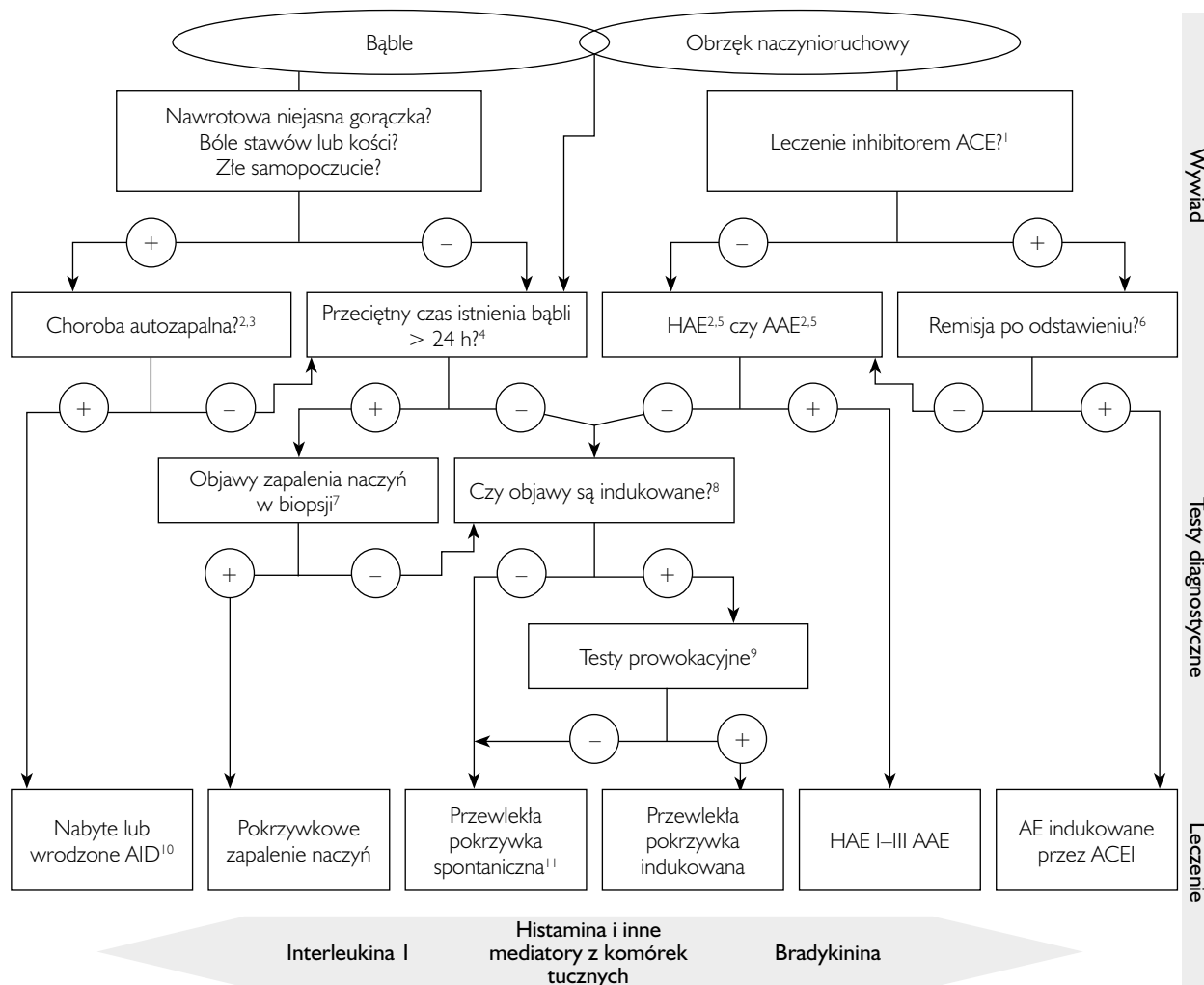
Zaleca się ograniczenie rutynowych badań diagnostycznych tylko do tych, które określają wartość progową bodźca wywołującego określony podtyp pokrzywki wywołanej (mocne zalecenie/konsensus kliniczny).

Zdecydowanie odradza się rutynowe prowadzenie szczegółowej oraz kosztownej diagnostyki w określaniu przyczyn pokrzywki. Niżej opisane badania powinny być wykonywane, jeśli na ich konieczność wskazuje wywiad zebrany od pacjenta. Alergia typu I jest rzadką przyczyną PPS u pacjentów, u których objawy występują codziennie lub prawie codziennie, ale można ją rozważyć u pacjentów, u których bąble pokrzywkowe pojawiają się okresowo. Natomiast przeciwnie, na reakcje pseudoalergiczne (niealergiczne reakcje nadwrażliwości) w zakresie NLPZ, pokarmów lub dodatków do żywności może wskazywać codzienne występowanie objawów PPS. Rozpoznanie powinno się opierać na przejrzystym protokole dietetycznym (zob. stronę z informacjami dla pacjenta w różnych językach <http://www.ecarf.org/>).

Infekcje bakteryjne, wirusowe, pasożytnicze czy grzybicze, wywoływane np. przez *Helicobacter pylori*, paciorkowce, gronkowce, *Yersinia*, *Giardia lamblia*, *Mycoplasma pneumoniae*, wirusy hepatotropowe, norowirusy, parwowirus B19, *Anisakis simplex*, *Entamoeba* spp., *Blastocystis* spp., mogą być przyczyną PPS. Częstość występowania i znaczenie chorób infekcyjnych są zróżnicowane w zależności od charakterystyki badanej populacji chorych oraz regionów geograficznych. Przykładowo *Anisakis simplex*, który jest nicieniem ryb morskich, omawiany jest jako prawdopodobna przyczyna nawracającej ostrej pokrzywki spontanicznej tylko w regionach, w których surowe ryby spożywane są często [46]. Także znaczenie zakażeń *H. pylori*, infekcji w obrębie jamy ustnej, ucha, nosa czy gardła różni się pomiędzy grupami pacjentów. Podsumowując – konieczne są dalsze badania, aby opracować ostateczne zalecenia uwzględniające rolę infekcji w rozwoju objawów pokrzywki.

Sugeruje się, aby nie wykonywać rutynowej diagnostyki w kierunku chorób nowotworowych w określaniu przyczyn pokrzywki. Choć doniesienia z Tajwanu [47] wskazują na nieco zwiększoną częstość rozwoju pokrzywki we wspomnianych sytuacjach, to nie ma dostatecznych dowodów na związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy pokrzywką a chorobami nowotworowymi. Natomiast gdy wywiad chorego sugeruje chorobę nowotworową (np. nagła utrata masy ciała), wykluczenie ewentualności nowotworu jest bezwzględnie konieczne.

Obecnie jedynym ogólnie dostępnym badaniem do oceny obecności autoprzeciwciał skierowanych przeciwko IgE lub FcεR1 (receptor o wysokim powinowactwie do IgE) jest test skórny z surowicą autologiczną (ASST). Jest to nieswoisty test przesiewowy, który ocenia obecność czynników uwalniających histaminę w surowicy pacjenta, niezależnie od ich rodzaju, a zatem nie tylko obecność auto-



Rycina 1. Zalecany algorytm diagnostyczny w pokrzywce. Algorytm diagnostyczny dla pacjentów z bąblami, obrzękiem naczynioruchowym lub oboma objawami

AAE – nabyty obrzęk naczynioruchowy z niedoboru inhibitora C1, ACEI – inhibitor konwertazy angiotensyny; AE – obrzęk naczynioruchowy; AH – lek przeciwhistaminowy; AID – choroba autozapalna; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; IL-1 – interleukina 1; ¹Inne (nowe) leki mogą indukować obrzęk naczynioruchowy związany z bradykininą. ²Pacjentów należy zapytać szczegółowo o wywiad rodzinny i wiek pojawienia się choroby. ³Przy wskazaniach: badanie w kierunku podwyższonych markerów zapalnych (białko C-reaktywne, OB), badanie w kierunku paraproteinemii u dorosłych; poszukiwanie nacieków bogato neutrofilowych w biopsjach skóry; analiza mutacji genowych typowych dla wrodzonych zespołów gorączek nawrotowych (np. kriopirynopatii). ⁴Należy zapytać pacjenta: „Jak długo utrzymuję się bąble?” ⁵Ocena składowej C4 dopełniacza, ocena stężenia i funkcji inhibitora C1, przy podejrzeniu AAE dodatkowo badanie w kierunku przeciwciał dla C1q i inhibitora C1; analiza mutacji genowych, jeśli wcześniejsze badania są niejasne, ale wywiad sugeruje wrodzony obrzęk naczynioruchowy. ⁶Należy poczekać do 6 miesięcy na remisję; dodatkowe badanie w kierunku niedoboru inhibitora C1 powinno być wykonane, tylko gdy wywiad rodzinny sugeruje wrodzony obrzęk naczynioruchowy. ⁷Czy w biopsjach ze zmienionej skóry stwierdza się uszkodzenie drobnych naczyń w warstwie brodawkowatej i siateczkowatej i/lub złogi włókna w przestrzeniach okołonaczyniowych i śródmiąższowych sugerujące pokrzywkowe zapalenie naczyń? ⁸Należy zapytać pacjenta: „Czy może Pan sam wywołać bąble?” ⁹U pacjentów z wywiadem sugerującym pokrzywkę indukowaną należy wykonać standaryzowane testy prowokacyjne zgodnie z zaleceniami konsensusu międzynarodowego [45]. ¹⁰Nabyte zespoły autozapalne (AID) obejmują zespół Schnitzlera, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku układowym i chorobę Still’a u dorosłych; wrodzone zespoły autozapalne obejmują kriopirynopatie, takie jak rodzinny zespół autozapalny związany z oziębieniem, zespół Muckle’a i Wellsa, wielonarządowa choroba zapalna o początku w okresie noworodkowym, rzadziej zespół hiper IgD i zespół nawrotowej gorączki związanej z receptorem dla TNF- α . ¹¹W rzadkich przypadkach nawrotowy obrzęk naczynioruchowy nie wiąże się z mediatorami komórek tucznych ani z bradykininą, a patomechanizm będący jego przyczyną pozostaje nieznaną. Takie przypadki przez niektórych autorów określane są jako „idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy”.

Figure 1. Recommended diagnosis algorithm for urticaria. Diagnostic algorithm for patients presenting with wheals, angioedema, or both

AAE – Acquired angioedema due to C1-inhibitor deficiency; ACE-I – angiotensin-converting enzyme inhibitor; AE – angioedema; AH – antihistamine; AID – auto-inflammatory disease; HAE – hereditary angioedema; IL-1 – interleukin-1. ¹Other (new) drugs may also induce bradykinin-mediated angioedema. ²Patients should be asked for a detailed family history and age of disease onset. ³Test for elevated inflammation markers (C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate), test for paraproteinemia in adults, look for signs of neutrophil-rich infiltrates in skin biopsy; perform gene mutation analysis of hereditary periodic fever syndromes (e.g., cryopyrin-associated periodic syndrome), if strongly suspected. ⁴Patients should be asked: ‘How long do your wheals last?’ ⁵Test for Complement C4, C1-INH levels and function; in addition, test for C1q and C1-INH antibodies, if AAE is suspected; do gene mutation analysis, if former tests are unremarkable but patient’s history suggests hereditary angioedema. ⁶Wait for up to 6 months for remission; additional diagnostics to test for C1-inhibitor deficiency should only be performed, if the family history suggests hereditary angioedema. ⁷Does the biopsy of lesion at skin show damage of the small vessels in the papillary and reticular dermis and/or fibrinoid deposits in perivascular and interstitial locations suggestive of UV (urticarial vasculitis)? ⁸Patients should be asked: ‘Can you make your wheals come?’ ⁹In patients with a history suggestive of inducible urticaria, standardized provocation testing according to international consensus recommendations [45] should be performed. ¹⁰Acquired autoinflammatory syndromes (AIDs) include Schnitzler’s syndrome as well as systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and adult-onset Still’s disease (AOSD); hereditary AIDs include cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) such as familial cold auto-inflammatory syndromes (FCAS), Muckle-Wells syndrome (MWS) and neonatal onset multisystem inflammatory disease (NOMID), more rarely hyper-IgD syndrome (HIDS) and tumor necrosis factor receptor α -associated periodic syndrome (TRAPS). ¹¹In some rare cases, recurrent angioedema is neither mast cell mediator-mediated nor bradykinin-mediated, and the underlying pathomechanisms remain unknown. These rare cases are referred to as ‘idiopathic angioedema’ by some authors.

przeciwciał uwalniających histaminę. W niektórych krajach dostępny i możliwy do zastosowania jest test degranulacji bazofilów. Ogólne doświadczenia, w tym członków panelu, są takie, że u zdrowych osób z grupy kontrolnej i u pacjentów bez objawów PPS wynik ASST nigdy nie jest dodatni, a zatem nie stwierdza się reakcji miejscowej zdefiniowanej jako powstanie zapalnego bąbla o rumieniowym zabarwieniu [48–60]. W przeciwieństwie do większości wcześniej opublikowanych badań, niektóre prace wykazują relatywnie wysoki odsetek dodatniej reakcji w ASST u chorych z alergicznymi lub niealergicznymi objawami ze strony układu oddechowego, wynoszący 30–50% u dorosłych pacjentów i aż do 80% w populacji dziecięcej [53–56, 61]. W dwóch z tych badań u 40–45% zdrowych osób także uzyskano dodatni wynik ASST, choć jako kryterium wyniku dodatniego zostały przyjęte dane zatwierdzone tylko dla pokrzywki przewlekłej. Znaczenie tych rozbieżności nie jest to tej pory wyjaśnione. ASST należy wykonywać z najwyższą starannością, ponieważ istnieje ryzyko przeniesienia infekcji, jeśli pacjent przez przypadek otrzyma surowicę innego chorego. Bardziej wyrafinowane testy laboratoryjne oceniają uwalnianie histaminy z bazofilów w warunkach *in vitro*. Zagadnienie to jest szerzej opisane w odrębnym dokumencie EAACI/GA²LEN [62].

Można rozważyć wykonanie dodatkowych badań z krwi, takich jak ocena przeciwciał przeciwjądrowych, jeżeli wywiad osobniczy pacjenta sugeruje ten kierunek. Ostatnie doniesienia wskazują na wzrost stężenia D-dimerów u niektórych chorych na PPS. W grupie takich pacjentów, w niekontrolowanym badaniu pilotażowym, zanotowano dobry efekt leczenia przeciwzakrzepowego [63]. Stanowi to dodatkową informację w odniesieniu do poprzednich danych na temat antykoagulantów jako alternatywnej terapii w PPS, jednak faktyczne znaczenie wspomnianych obserwacji klinicznych nie jest jeszcze znane.

W pokrzywkach fizykalnych rutynowa diagnostyka ma na celu identyfikację podtypu choroby, co jest możliwe na podstawie wyników odpowiednio dobranych prób prowokacyjnych oraz określenia wartości progowej bodźca. To ostatnie jest ważne dla oceny nasilenia choroby i skuteczności wdrożonej terapii. Dla większości podtypów pokrzywki fizykalnej próby prowokacyjne nie zostały poddane walidacji i nie są zatwierdzone. Wyjątek stanowi pokrzywka z zimna, w przypadku której do diagnostyki można wykorzystać specjalne urządzenie oparte na module Peltiera (TempTest®) [64, 65], dermografizm objawowy, do którego oceny opracowano dermografometrię [66], oraz pokrzywka opóźniona z ucisku [67]. W innych odmianach pokrzywek fizykalnych oraz w pokrzywce cholinergiczej powinno się stosować

próby prowokacji stopniowanej z wykorzystaniem dostępnych urządzeń, np. prowokacja z wykorzystaniem ergometru w pokrzywce cholinergiczej. Testy te powinny być wystandaryzowane indywidualnie przez lekarza, aby umożliwić porównywanie aktywności choroby u tego samego pacjenta w różnych punktach czasowych. Pokrzywkę kontaktową należy potwierdzić testami prowokacji skórnej, np. wykonując skórne testy punktowe [68].

W obserwacji wielu badaczy u niektórych chorych na PPS można potwierdzić obwodową bazopenię oraz ograniczoną zdolność bazofilów do uwalniania histaminy w reakcji mediowanej przez receptor IgE w odpowiedzi na anty-IgE. U chorych na PPS bazofile wykrywa się zarówno w obrębie zmian skórnych, jak i w skórze niezmięnionej. Remisja choroby wiąże się natomiast ze wzrostem liczby bazofilów we krwi obwodowej oraz wzmocnieniem uwalniania histaminy na drodze aktywacji receptora IgE [69, 70]. Zagadnienia te wymagają jeszcze dalszych badań w przyszłości, a obecnie nie dają podstaw do żadnych zaleceń diagnostycznych. Należy także zauważyć, że mała liczba bazofilów w morfologii krwi nie powinna pociągać za sobą dalszych kroków diagnostycznych.

ROZPOZNAWANIE POKRZYWKI U DZIECI

Pokrzywka może wystąpić w każdej grupie wiekowej. Ostra pokrzywka spontaniczna (OPS) pojawia się często u niemowląt i małych dzieci, szczególnie tych obciążonych atopią. Na przykład, w 18-miesięcznym badaniu EPAAC OPS rozpoznano u 42% dzieci w grupie otrzymującej placebo. Do czynników wywołujących objawy należą ostre infekcje wirusowe lub (częściej niż u starszych dzieci i u dorosłych) spożycie pokarmów, takich jak mleko, jaja lub orzeszki ziemne, na które dziecko jest uczulone. W tej grupie małych pacjentów uogólniona forma OPS, która wywoływana jest pokarmem, bywa często prekursorem anafilaksji. Dlatego też w przypadku dzieci na podstawie wywiadu określa się pokarmy, w odniesieniu do których należy przeprowadzić diagnostykę nadwrażliwości. Stanowi to podstawę do unikania ekspozycji na uczulający pokarm oraz profilaktyki w zakresie kolejnych epizodów OPS.

Przyczyny PPS zdają się nie różnić istotnie u dzieci i dorosłych, choć konieczne są dalsze badania epidemiologiczne w populacji dziecięcej. Podejście diagnostyczne w stosunku do przyczyn PPS w pediatrii nie powinno się różnić od schematu obowiązującego u dorosłych [71–73], z wyjątkiem może niemowląt [74]. Istnieją natomiast różnice pomiędzy dziećmi i dorosłymi w zakresie częstości występowania określonych przyczyn choroby [75].

LECZENIE POKRZYWKI

Zagadnienia ogólne

1. Pokrzywkę definiuje się (z wyjątkiem pokrzywki ostrej) jako przewlekły stan, w którym częściowo nieznanne czynniki powodują uwalnianie mediatorów z komórek tucznych, co prowadzi do niewielkiego (bąble) lub większego i głębszego (obrzęk naczyńnioruchowy) obrzęku skóry. O ile klasyfikacja różnych podtypów pokrzywki ma znaczenie z punktu widzenia diagnostyki, o tyle podejście terapeutyczne jest uniwersalne i opiera się na tych samych zasadach jak leczenie innych chorób alergicznych zależnych od komórek tucznych: a) eliminacja lub unikanie przyczyn, bodźców, b) farmakologiczne leczenie objawów poprzez zmniejszenie uwalniania mediatorów z komórek tucznych i/lub ograniczenie ich działania na narządy docelowe oraz c) indukowanie tolerancji.
2. Wspólną cechą chorób zależnych od komórek tucznych będących w polu zainteresowań alergologii i immunologii jest fakt, że stan będący podstawą choroby sam w sobie jest przewlekły (*notabene* alergologia i immunologia zajmują się nie tylko reakcjami alergicznymi bezpośrednio zależnymi od IgE). Nasilenie objawów, charakter i siła bodźca, który wywołuje lub podtrzymuje objawy, są indywidualne. Pacjent uczulony na alergeny pyłku traw lub orzeszki ziemne nie ma objawów w okresie, gdy nie ma kontaktu z alergenem, a u pacjenta z pokrzywką z zimna mogą nie wystąpić objawy w ciepłym klimacie, ale oczywiście żaden z nich nie jest zdrowy. Sposób postępowania i leczenia musi uwzględniać wspomniane warianty kliniczne. W pokrzywce, podobnie jak w leczeniu innych chorób alergicznych oraz immunologicznych, algorytm terapeutyczny musi charakteryzować się skutecznością zarówno u pacjentów z objawami łatwymi do kontrolowania, jak i u pacjentów bardziej opornych na leczenie. W algorytmie należy także uwzględnić, że konieczność i sposób leczenia mogą być różne w zależności od punktu czasowego (ang. *step up-step down*). Jest to zgodne z rozważaniami na temat nasilenia objawów w innych obszarach alergologii i immunologii [76, 77].
3. Pokrzywkę ostrą od innych typów odróżnia jej samoograniczający się charakter. Leczenie zwykle koncentruje się na opanowaniu objawów klinicznych.

Czy leczenie pokrzywki powinno mieć na celu całkowite opanowanie objawów?

Zaleca się dążenie do pełnej kontroli objawów w pokrzywce z zastosowaniem możliwie najbezpieczniejszej formy terapii (mocne zalecenie/konsensus kliniczny w oparciu o dekret WHO zgodny z Kartą Narodów Zjednoczonych).

Identyfikacja i eliminacja lub unikanie ekspozycji na czynniki wywołujące

Przy takim podejściu terapeutycznym warunkiem koniecznym do spełnienia jest precyzyjne rozpoznanie, jednak sprecyzowanie przyczyny pokrzywki w większości przypadków nie jest łatwe. Przykładowo infekcja może być przyczyną, czynnikiem pogarszającym przebieg pokrzywki lub niezależnym zjawiskiem.

Jeśli po eliminacji podejrzanego czynnika dojdzie do remisji, to jedynie nawrót objawów klinicznych po próbie prowokacyjnej wykonanej w warunkach badania przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo definitywnie dowodzi związku przyczynowo-skutkowego. Wynika to z możliwości spontanicznej remisji objawów pokrzywki w tym samym czasie, aczkolwiek bez związku z eliminacją podejrzanego czynnika lub bodźca.

Leki. Jeśli w trakcie procesu diagnostycznego za przyczynę choroby uznany zostanie lek, należy wówczas całkowicie zrezygnować z jego stosowania, a w przypadku gdy leczenie jest niezbędne – lek ten należy zamienić na preparat z innej grupy terapeutycznej. Leki wywołujące niealergiczne reakcje nadwrażliwości (prototypem są NLPZ) mogą nie tylko powodować, lecz także nasilać wcześniej istniejącą PPS [78]. Dlatego też w tym ostatnim przypadku eliminacja leku spowoduje jedynie złagodzenie objawów i tylko u części pacjentów.

Bodźce fizyczne. Unikanie wspomnianych bodźców w leczeniu pokrzywki fizycznej jest pożądane, ale nie zawsze łatwe do przeprowadzenia w praktyce klinicznej. Szczegółowe informacje na temat charakterystyki bodźców odpowiedzialnych za wywoływanie objawów choroby powinny uświadomić pacjenta w takim stopniu, by był on w stanie rozpoznawać i unikać ekspozycji na zagrażający mu bodziec w życiu codziennym. Dlatego przykładowo w pokrzywce opóźnionej z ucisku/obrzęku naczyńnioruchowym i w dermografizmie objawowym/*urticaria factitia* bardzo ważne jest wyjaśnienie pacjentowi, że ucisk definiuje się jako siłę przykładaną do określonej powierzchni i takie proste działania, jak poszerzenie paska ciężkiej torby noszonej na ramieniu lub ograniczenie tarcia w przypadku dermografizmu objawowego, mogą być wystarczające w zapobieganiu nawrotom objawów klinicznych. Podobnie w przypadku pokrzywki z zimna należy pamiętać o wpływie wiatru na faktyczne odczucie zimna. W pokrzywce słonecznej dokładne określenie długości fal świetlnych wywołujących objawy może być istotne w zakresie odpowiedniego doboru filtrów przeciwsłonecznych oraz żarówek zaopatrzonych w filtr UVA. U wielu pacjentów wartość progowa określonego bodźca jest jednak niska i w związku z powyższym całkowite

ograniczenie stymulacji objawów klinicznych staje się praktycznie niemożliwe. Ciężki dermatografizm objawowy czasem jest mylony z PPS, gdyż pozornie spontaniczne pojawianie się bąbli może wynikać np. z podrażnienia skóry garderobą (nawet jeśli nie jest obcisła) lub może być wynikiem nieświadomego podrapania skóry przez pacjenta.

Eradykacja czynników infekcyjnych i leczenie procesów zapalnych. W przeciwieństwie do pokrzywek fizykalnych, w przypadku których jedynie sporadycznie stwierdza się współwystępowanie czynników mogących podtrzymywać objawy u chorych z objawami pokrzywki z zimna i pokrzywki dermatograficznej (dermatografizm objawowy/*urticaria factitia*), w PPS często obserwuje się powiązanie z różnymi chorobami zapalnymi lub infekcyjnymi. W pewnych przypadkach związek ten uznaje się za istotny, chociaż wyniki niektórych projektów badawczych są sprzeczne i charakteryzują się niedociągnięciami metodologicznymi. Infekcje takie wymagają właściwego leczenia, a przykładem jest stan zapalny w obrębie przewodu pokarmowego spowodowany *Helicobacter pylori* (leczenie powinno być prowadzone, nawet jeśli związek z pokrzywką u danego pacjenta jest nieznan, a metaanalizy wykazują mało dowodów na korzyść takiej terapii [79], co wynika z potencjalnego związku pomiędzy infekcją spowodowaną *H. pylori* a możliwością rozwoju raka żołądka). Podobnie konieczność leczenia dotyczy bakteryjnych infekcji w obrębie jamy nosowo-gardłowej [41, 80–83]. Konieczna także jest eliminacja wszelkich infestacji pasożytniczych [84], pomimo że są one rzadką przyczyną PPS na obszarze krajów rozwiniętych. W przeszłości za istotną przyczynę PPS uznawano drożdżycę jelit [85], natomiast obecnie w związku z wynikami nowszych badań znaczenie przyczynowe tego czynnika jest podważane. Poza chorobami infekcyjnymi za możliwą przyczynę tego typu pokrzywki uznano ostatnio przewlekłe procesy zapalne rozwijające się na podłożu innych, zróżnicowanych chorób. Zalicza się do nich przede wszystkim zapalenie żołądka, refluksowe zapalenie przełyku oraz stan zapalny dróg żółciowych i pęcherzyka żółciowego [37, 86]. Natomiast, podobnie jak w przypadku infekcji, nie jest łatwo rozstrzygnąć, czy którakolwiek z wymienionych chorób stanowi istotną przyczynę PPS.

Ograniczenie funkcjonalnych autoprzeciwciał. Doświadczenia w zakresie leczenia PPS poprzez bezpośrednią redukcję stężenia autoprzeciwciał metodą plazmaferezy są ograniczone. Wykazano, że plazmafereza może przynosić przejściowe korzyści u niektórych pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby [87]. Ze względu na wysokie koszty tej terapii sugeruje się stosowanie jej jedynie u pacjentów, u których stwierdza się autoprzeciwciała i którzy nie reagują na inne formy leczenia PPS.

Postępowanie dietetyczne. Alergia pokarmowa zależna od IgE jest rzadką przyczyną PPS [36, 37]. Jeśli jednak zostanie ona potwierdzona, to zidentyfikowany alergen pokarmowy powinien zostać wyeliminowany z jadłospisu. W przypadku niektórych chorych na PPS stwierdza się pseudoalergie w stosunku do niektórych naturalnych składników pokarmowych (reakcje nadwrażliwości na pokarmy niezależne od IgE), a czasami reakcje na dodatki do żywności [36, 37, 88–90]. Od czasu wydania poprzedniej wersji wytycznych proponowana dieta wolna od pseudoalergenów została z sukcesem wprowadzona w różnych krajach [91].

Podobnie jak w przypadku leków, pseudoalergeny mogą zarówno wywoływać, jak i nasilać już istniejące objawy PPS [92]. W takich przypadkach należy wprowadzić i utrzymać przez przynajmniej 3–6 miesięcy dietę zawierającą jedynie małe dawki naturalnych i sztucznych pseudoalergenów. Należy podkreślić, że unikanie alergenów typu I, w przypadku ich natychmiastowej eliminacji, powoduje ustąpienie objawów pokrzywki w ciągu 24–48 godzin, natomiast w przypadku pseudoalergii dietę często należy stosować przez przynajmniej 3 tygodnie, zanim zaczną się obserwować poprawę. Szczegółowe informacje na temat postępowania dietetycznego można znaleźć w cytowanych artykułach. Trzeba także pamiętać, że osiągnięty odsetkowy sukces terapeutyczny może być różny w związku z regionalnymi odmiennymi w zakresie samych produktów pokarmowych, jak i zwyczajów żywieniowych. Konieczne są dalsze badania nad znaczeniem pokarmów w rozwoju objawów pokrzywki, szczególnie na obszarach, gdzie codzienna dieta jest zdecydowanie odmienna od tej typowej dla Europy Zachodniej.

Czy pacjenci z IgE-zależną alergią pokarmową (dotądnie swoiste IgE lub testy skórne) powinni unikać określonych pokarmów?

Zaleca się, aby pacjenci z rozpoznaniem uczuleniem na alergeny pokarmowe, potwierdzonym oznaczeniami swoistych IgE, unikali uczulających pokarmów, tylko jeśli istnieją stosowne dane, np. doustna próba prowokacyjna lub jednoznaczny wywiad, które dowodzą, że uczulenie to ma kliniczne znaczenie dla pokrzywki (mocne zalecenie/wysoka jakość danych).

Czy diety eliminacyjne wolne od pseudoalergenów są przydatne w poszerzonej diagnostyce przewlekłej pokrzywki idiopatycznej?

Zaleca się stosowanie diety wolnej od pseudoalergenów (środków wywołujących niealergiczne reakcje nadwrażliwości) w rozszerzonej diagnostyce przewlekłej pokrzywki spontanicznej u pacjentów z objawami występującymi codziennie lub prawie codziennie (mocne zalecenie/wysoka jakość danych).

Wywoływanie tolerancji

Wywoływanie tolerancji może być korzystne w niektórych podtypach pokrzywki. Przykładem jest pokrzywka z zimna, pokrzywka cholinergiczna czy pokrzywka słoneczna. Przy tej ostatniej forma szybkiego wywoływania tolerancji (ang. *rush therapy*) UVA przynosi poprawę już w ciągu 3 dni [93]. Efekt wywołanej tolerancji utrzymuje się jedynie przez kilka dni, dlatego konieczna jest codzienna ekspozycja na bodziec w zakresie nieco poniżej jego wartości progowej, co przykładowo w przypadku zimnych kąpeli często nie jest akceptowane przez pacjentów.

Objawowe leczenie farmakologiczne

Najczęściej wybieraną opcją terapeutyczną jest jednak ograniczanie objawów poprzez redukcję wpływu mediatorów komórek tucznych, takich jak histamina czy PAF, na narządy docelowe. Wiele objawów pokrzywki spowodowanych jest pierwotnie wpływem histaminy na receptory H1 zlokalizowane na komórkach śródbłonna (bąble) lub nerwach czuciowych (rumień neurogenny i świąd). Dlatego istotne znaczenie w leczeniu pokrzywki ma ciągłe podawanie leków przeciwhistaminowych blokujących receptor H1 (istnieją dane o ich bezpiecznym stosowaniu przez wiele lat w sposób ciągły). Zalecenie to opiera się nie tylko na wynikach badań klinicznych [94, 95], lecz także na mechanizmie działania tych leków. Są one odwrotnymi agonistami receptora H1, z preferencyjnym powinowactwem do receptora w stanie nieaktywnym, stabilizują go w tej strukturze i powodują zwiększenie liczby receptorów nieaktywnych.

W niektórych sytuacjach, szczególnie w PPS, udział biorą jednak inne mediatory komórek tucznych (PAF, leukotrieny, cytokiny) i obserwuje się nasilone nacieki komórkowe złożone z bazofilów, limfocytów i eozynofiliów [96]. W tych przypadkach przy braku efektu leczenia przeciwhistaminowego skuteczne może być krótkie glikokortykosteroidowe leczenie ogólne.

Leki przeciwhistaminowe dostępne są w leczeniu pokrzywki od lat 50. XX wieku. Starsza, I generacja leków przeciwhistaminowych charakteryzowała się znacznym działaniem antycholinergicznym i działaniem sedacyjnym w związku z wpływem na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), który to wpływ utrzymywał się ponad 12 godzin, podczas gdy działanie przeciwswiądowe leków obejmowało tylko 4–6 godzin. Opisano także liczne interakcje pomiędzy tą generacją leków przeciwhistaminowych a alkoholem oraz lekami wpływającymi na OUN, takimi jak leki przeciwbólowe, nasenne, uspokajające oraz poprawiające nastrój. Dodatkowo I generacja leków

przeciwhistaminowych może zakłócać fazę snu REM i wpływać na zdolność uczenia się oraz wykonywanie codziennych czynności. W ostatniej publikacji GA²LEN [97] zdecydowanie odradza się dalsze stosowanie leków przeciwhistaminowych I generacji w leczeniu chorób alergicznych zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Podobną opinię zawierają wytyczne WHO dotyczące alergicznego nieżyty nosa i jego wpływu na astmę (ARIA) [98]. W niniejszych wytycznych także odradzamy stosowanie leków przeciwhistaminowych o działaniu sedacyjnym jako leków pierwszego rzutu w typowej terapii pokrzywki. Wyjątkiem są nieliczne regiony świata, w których nowsze leki przeciwhistaminowe II generacji są niedostępne. To zalecenie opiera się na mocnych dowodach uwzględniających potencjalnie istotne działania uboczne leków przeciwhistaminowych starszej generacji (donoszono o przedawkowaniu ze skutkiem śmiertelnym) oraz szeroką dostępność nowszych leków przeciwhistaminowych II generacji przy ich niskim koszcie. Nowsze leki nie tylko nie mają skutków ubocznych typowych dla I generacji, ale mają większą skuteczność i dłuższy czas działania. Działania uboczne leków przeciwhistaminowych I generacji są najbardziej wyraźne przy stosowaniu prometazyny, difenhydraminy, ketotifenu i chlorfeniraminy, a mechanizm ich rozwoju jest dobrze poznany. Leki te przenikają przez barierę krew-mózg, łączą się z receptorami H1 w OUN i zaburzają działanie neurotransmisyjne zależne od histaminy. W badaniach z wykorzystaniem pozytonowej tomografii emisyjnej potwierdzono przenikanie wspomnianych leków do mózgu ludzkiego, wiązanie się ich z receptorami H1 oraz bezpośredni negatywny wpływ na funkcjonowanie OUN [99]. Jest to szczególnie zauważalne w zakresie oceny działań wielozadaniowych i złożonych działań sensomotorycznych, takich przykładowo, jak prowadzenie samochodu.

Stosowanie leków przeciwhistaminowych I generacji wymaga szczególnej uwagi u osób starszych, u których zwiększają one ryzyko wystąpienia zaburzeń poznawczych, zaburzenia koncentracji mowy, świadomości i możliwości utraty równowagi oraz upadku. Dawki takich leków, jak difenhydramina, hydroksyzyna i doksepina, stosowane w pokrzywce są zdecydowanie większe niż skuteczne dawki tych samych leków stosowane przykładowo w leczeniu bezsenności (m.in. wywołujące sedację), np. doksepina w dawce 3 mg.

Opracowanie II generacji leków przeciwhistaminowych pozwoliło uzyskać leki, które mają minimalne działanie sedacyjne lub nie mają go wcale i są pozbawione działania antycholinergicznego. Dwa z wcześniej wprowadzonych leków II generacji – astemizol i terfenadyna, które zasadniczo są prole-

kami wymagającymi do pełnej aktywacji przemian metabolicznych w wątrobie, wywołują efekt kardiotoxyczny, jeśli ich metabolizm blokowany jest przez równoczesne podanie ketokonazolu lub erytromycyny. Oba te leki zostały już wycofane w większości krajów i nie zaleca się ich stosowania.

Dalszy postęp w odniesieniu do bezpieczeństwa leków dokonał się poprzez opracowanie nowszych leków przeciwhistaminowych II generacji – cetyryzyny (metabolitu hydroksyzyny), loratadyny i feksofenadyny – będących w większości niesedatywnymi metabolitami wcześniejszej generacji leków przeciwhistaminowych. Ostatnio do listy współczesnych leków przeciwhistaminowych II generacji zostały dodane akrywastatyna, azelastyna, bepotastyna, bilastyna, desloratadyna (aktywny metabolit loratadyny), ebastyna, epinastyna, lewocetyryzyna (aktywny enancjomer cetyryzyny), mekwytazyna, mizolastyna, olopatadyna i rupatadyna [99]. Wiele z tych leków nie zostało wystarczająco przebadanych w zakresie leczenia pokrzywki, a między poszczególnymi substancjami istnieją istotne różnice kliniczne. Tylko siedem z nich (cetyryzyna, desloratadyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna, loratadyna, rupatadyna, bilastyna) zostało szczegółowo przebadanych w pokrzywce. Podsumowując – współczesne leki przeciwhistaminowe II generacji, ze względu na profil bezpieczeństwa, powinny być uznawane za leki pierwszego rzutu w objawowym leczeniu pokrzywki. Nadal brakuje dobrze zaplanowanych badań klinicznych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo nowszych leków przeciwhistaminowych II generacji w terapii pokrzywki.

Czy w leczeniu pokrzywki należy preferować nowoczesne preparaty II generacji leków przeciwhistaminowych w stosunku do leków I generacji?

Zaleca się, aby w leczeniu pokrzywki preferować nowsze preparaty II generacji leków przeciwhistaminowych w stosunku do leków I generacji (mocne zalecenie/wysoka jakość danych).

Czy nowoczesne preparaty II generacji leków przeciwhistaminowych są lekami pierwszego rzutu w terapii pokrzywki i czy powinny być preferowane w stosunku do innych zarejestrowanych leków?

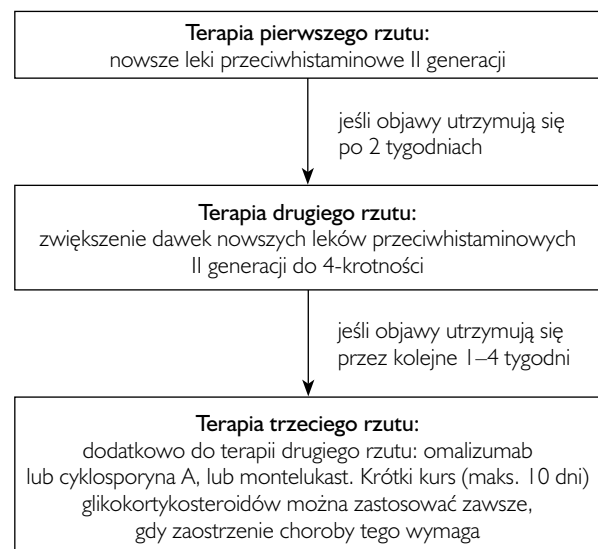
Zaleca się, aby nowsze preparaty II generacji leków przeciwhistaminowych były lekami pierwszego rzutu w terapii pokrzywki (mocne zalecenie/wysoka jakość danych).

Istnieją liczne badania wykazujące korzyści ze stosowania większych dawek leków przeciwhistaminowych w terapii niektórych pacjentów [100–102]. Potwierdzają one wcześniejsze obserwacje w stosunku do leków przeciwhistaminowych I generacji [103,

104]. Wspomniane dane pochodzą z badań, w których stosowano 4-krotnie większe niż powszechnie zalecane dawki bilastyny, cetyryzyny, desloratadyny, lewocetyryzyny, feksofenadyny i rupatadyny [100, 101, 105–107].

Ostatnie badania wykazały korzyści ze stosowania desloratadyny i lewocetyryzyny w dawkach do 4 razy większych niż zalecane u większości pacjentów [105].

Podsumowując – wszystkie cytowane wyżej badania sugerują, że większość pacjentów z pokrzywką niereagujących na podstawową dawkę odniesie korzyści ze zwiększenia dawki leków przeciwhistaminowych. Nowoczesne leki przeciwhistaminowe II generacji w standardowych dawkach są lekami pierwszego rzutu w leczeniu pokrzywki, a zwiększenie ich dawek stanowi leczenie drugiego rzutu (ryc. 2).



Rycina 2. Zalecany algorytm leczenia pokrzywki

*Kolejność terapii trzeciego rzutu nie odzwierciedla preferencji. Leczenie pierwszego rzutu – wysoka jakość danych; niski koszt i łatwa dostępność (np. nowsze leki przeciwhistaminowe II generacji są dostępne także w krajach rozwijających się, w większości są tańsze niż starsze leki przeciwhistaminowe o działaniu sedacyjnym), jedna dawka na dobę ze względu na dłuższy okres półtrwania, bardzo dobry profil bezpieczeństwa, dobra skuteczność. Leczenie drugiego rzutu – wysoka jakość danych; niski koszt, dobry profil bezpieczeństwa, wysoka skuteczność. Leczenie trzeciego rzutu jako dodatek to leków przeciwhistaminowych. Cyklosporyna A – wysoka jakość danych; koszt umiarkowany do wysokiego, umiarkowany profil bezpieczeństwa, dobra skuteczność. Omalizumab – wysoka jakość danych; wysoki koszt, bardzo dobry profil bezpieczeństwa, bardzo wysoka skuteczność. Montelukast – niska jakość danych; niski koszt, dobry profil bezpieczeństwa, niska skuteczność. Krótki kurs glikokortykosteroidów – niska jakość danych; niski koszt, łatwa dostępność, dobry profil bezpieczeństwa (dla krótkiego okresu stosowania), wysoka skuteczność w okresie przyjmowania, ale bardzo niska skuteczność długoterminowa.

Figure 2. Recommended treatment algorithm for urticaria

*The order of third-line treatments does not reflect preference. First line – high-quality evidence: low cost and worldwide availability (e.g., modern second-generation antihistamine s exist also in developing countries mostly cheaper than old sedating antihistamines), per daily dose as the half-life time is much longer, very good safety profile, good efficacy. Second line – high-quality evidence: low cost, good safety profile, good efficacy. Third line as add-on to AH. Cyclosporin A – high-quality evidence: medium to high cost, moderate safety profile, good efficacy. Omalizumab – high-quality evidence: high cost, very good safety profile, very good efficacy. Montelukast – low quality evidence: low cost, good safety, low efficacy. Short course of corticosteroids – low quality evidence: low cost, worldwide availability, good safety profile (for short course only), good efficacy during intake, but very low for lasting efficacy.

Czy 4-krotne zwiększenie dawki nowoczesnych leków przeciwhistaminowych II generacji jest przydatne jako leczenie drugiego rzutu i czy należy je preferować w stosunku do innych schematów leczenia w pokrzywce?

Zaleca się podjęcie próby zwiększenia dawki nowoczesnych leków przeciwhistaminowych II generacji do czterokrotnie większej, jako terapię drugiego rzutu.

Czy nowoczesne leki przeciwhistaminowe II generacji powinny być przyjmowane w sposób regularny czy doraźnie, w razie potrzeby?

Zaleca się raczej doustne przyjmowanie nowoczesnych leków przeciwhistaminowych II generacji w najmniejszej potrzebnej dawce w sposób ciągły niż stosowanie na żądanie (mocne zalecenie/wysoka jakość danych).

Czy powinno się stosować różne leki przeciwhistaminowe w tym samym czasie?

Zaleca się raczej zwiększanie dawki doustnych nowoczesnych leków przeciwhistaminowych II generacji, które nie powodują sedacji, aż do 4-krotności dawki (mocne zalecenie/wysoka jakość danych) zamiast łączenia różnych leków przeciwhistaminowych w tym samym czasie (mocne zalecenie/niska jakość danych).

Jeśli nie ma poprawy, czy należy stosować dawki leków przeciwhistaminowych większe niż 4-krotne?

Zaleca się zwiększanie dawek nowoczesnych leków przeciwhistaminowych II generacji, które nie wywołują sedacji, do ich 4-krotności (mocne zalecenie/wysoka jakość danych), ale nie przekraczanie tej dawki.

INNE MOŻLIWOŚCI TERAPEUTYCZNE U PACJENTÓW NIEODPOWIADAJĄCYCH NA LECZENIE PRZECIWHISTAMINOWE

Wykazano, zarówno w opisach przypadków, opisach serii przypadków, jak i badaniach przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanych placebo, że omalizumab (anty-IgE) jest bardzo skuteczny w leczeniu PPS u wybranych pacjentów nieodpowiadających na leczenie przeciwhistaminowe [108–118]. Stwierdzono też (opisy przypadków i małe serie przypadków) skuteczność omalizumabu w pokrzywce cholinergicznnej [119], pokrzywce z zimna [120], pokrzywce słonecznej [121], pokrzywce z ciepła [122], dermatografizmie objawowym [123] i pokrzywce opóźnionej z ucisku [124]. Informacje dotyczące pokrzywki wywołanej można znaleźć w pracy Metz i wsp. [125]. Omalizumab jest skuteczny już w dawkach 150–300 mg na

miesiąc, często niezależnie od całkowitego stężenia IgE w surowicy [126].

Czy omalizumab jest skuteczny jako terapia trzeciego rzutu w leczeniu pacjentów niereagujących na duże dawki leków przeciwhistaminowych?

Zaleca się próbę leczenia omalizumabem w połączeniu z nowoczesnymi lekami przeciwhistaminowymi II generacji jako terapię trzeciego rzutu, zgodnie z algorytmem leczenia pokrzywki (mocne zalecenie/wysoka jakość danych).

Cyklosporyna A również wywołuje umiarkowany, bezpośredni wpływ na uwalnianie mediatorów z komórek tucznych [127, 128]. W badaniach przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanych placebo wykazano, że jest ona skuteczna i jest jedyną substancją tego rodzaju, która hamuje również uwalnianie histaminy z granulocytów zasadochłonnych. Skuteczność cyklosporyny A w połączeniu z nowoczesnymi lekami przeciwhistaminowymi II generacji potwierdzono w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo [129, 130], jak również w otwartych badaniach klinicznych [131], jednak lek ten nie powinien być zalecany w standardowej terapii ze względu na duże ryzyko wystąpienia działań niepożądanych [130]. Zaleca się stosowanie cyklosporyny A tylko u pacjentów z ciężką chorobą oporną na duże dawki leków przeciwhistaminowych. Lek ten charakteryzuje zdecydowanie lepszy stosunek ryzyka do korzyści w porównaniu z długookresową terapią glikokortykosteroidami.

Czy cyklosporyna A jest skuteczna jako leczenie dodatkowe w terapii trzeciego rzutu u pacjentów niereagujących na duże dawki leków przeciwhistaminowych?

Zaleca się podjęcie próby leczenia cyklosporyną A w połączeniu z nowoczesnymi lekami przeciwhistaminowymi II generacji jako terapię trzeciego rzutu, zgodnie z algorytmem leczenia pokrzywki (mocne zalecenie/wysoka jakość danych).

W kilku dawniejszych randomizowanych badaniach klinicznych poddano ocenie skuteczność leków antyleukotrienowych w terapii pokrzywki. Wyniki poszczególnych badań trudno ze sobą porównywać ze względu na różnice w badanych populacjach, np. włączenie tylko chorych z nietolerancją kwasu acetylosalicylowego i dodatków do żywności lub wykluczenie pacjentów z dodatnim testem ASST. Ogólnie rzecz biorąc, jakość danych dotyczących skuteczności antagonistów receptora leukotrienowego jest niska, a najlepsze uzyskane dane dotyczą montelukastu.

Czy leki antyleukotrienowe powinny być stosowane w terapii pokrzywki trzeciego rzutu?

Sugeruje się próbę leczenia montelukastem w połączeniu z nowoczesnymi lekami przeciwhistaminowymi II generacji jako terapię pokrzywki trzeciego rzutu.

Obecnie glikokortykosteroidy miejscowe są często i z dobrym efektem stosowane w licznych chorobach alergicznych. Niestety w leczeniu pokrzywki glikokortykosteroidy miejscowe nie przynoszą korzyści (z wyjątkiem pokrzywki z ucisku w obrębie stóp, w przypadku której jest to terapia alternatywna o niskiej jakości danych). Przy ogólnym stosowaniu glikokortykosteroidów konieczne są zazwyczaj dawki pomiędzy 20 a 50 mg/dobę, co przy dłuższym okresie stosowania prowadzi do rozwoju objawów ubocznych. Istnieją mocne zalecenia przeciwko długoterminowemu stosowaniu glikokortykosteroidów w warunkach ambulatoryjnych, jeśli tylko można takiej terapii uniknąć. Należy jednak zauważyć, że nie w każdym kraju glikokortykosteroidy są zarejestrowane w leczeniu pokrzywki (np. w Niemczech prednizolon ma rejestrację tylko w leczeniu pokrzywki ostrej). W przypadku pokrzywki ostrej i ostrego zaostrzenia PPS krótki kurs (maksymalnie do 10 dni leczenia) doustnych glikokortykosteroidów może pomóc w skróceniu okresu trwania lub aktywności choroby [132, 133]. Niemniej brakuje dobrze opracowanych randomizowanych badań klinicznych.

Czy glikokortykosteroidy doustne powinny być stosowane w leczeniu pokrzywki?

Nie zaleca się długoterminowego ogólnego stosowania glikokortykosteroidów w leczeniu pokrzywki (mocne zalecenie/wysoka jakość danych) oraz sugeruje się próbę leczenia pokrzywki krótkim kursem ogólnych glikokortykosteroidów jako terapię trzeciego rzutu lub jako opcję terapeutyczną w przypadku zaostrzenia objawów klinicznych (słabe zalecenie/niska jakość danych).

Stosowanie leków przeciwhistaminowych w dawkach dochodzących do 4-krotnej zalecanej pozwala na kontrolę objawów u większości pacjentów spotykanych w codziennej praktyce, ale w grupie pacjentów niereagujących na takie leczenie konieczne są alternatywne metody terapii. Przed zmianą sposobu leczenia zaleca się jednak odczekanie 1–4 tygodni w celu pełnej oceny skuteczności dotychczasowej terapii.

Ponieważ nasilenie objawów może być zmienne, podobnie jak może dojść do spontanicznej remisji, zaleca się także ponowną ocenę konieczności konty-

nuowania terapii lub zmiany sposobu leczenia co 3–6 miesięcy.

Z wyjątkiem leczenia omalizumabem i cyklosporyną A, których stosowanie ograniczają wysokie koszty, wiele z alternatywnych metod terapii, takich jak połączenie nowoczesnych leków przeciwhistaminowych II generacji i leków antyleukotrienowych, opiera się na wynikach badań klinicznych o niskiej jakości danych (tab. 5). Dlatego też możliwości terapeutyczne oparte na jakości danych w trzeciej linii postępowania są ograniczone (patrz algorytm na rycinie 2).

W przypadku antagonistów receptorów histaminowych i dapsonu, zalecanych we wcześniejszej wersji niniejszych wytycznych, dane są zbyt słabe, żeby można było utrzymać stosowanie tych leków w algorytmie terapeutycznym, niemniej jednak mogą mieć one znaczenie w systemach opieki medycznej o ograniczonych funduszach, w przypadku których leki te są łatwo dostępne. W przypadku sulfasalazyny, metotreksatu, interferonu, plazmaferezy, fototerapii i immunoglobulin dożylnych (IVIG) opublikowano badania kliniczne niskiej jakości lub serie przypadków [2] (tab. 5).

Antagoniści czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α) [134] i IVIG [135–138], które okazały się skuteczne w opisach przypadków, są obecnie zalecane do stosowania tylko w wyspecjalizowanych ośrodkach jako ostatnia opcja terapeutyczna (np. anty-TNF- α w pokrzywce opóźnionej z ucisku i IVIG w PPS).

Fototerapia jest z powodzeniem stosowana w mastocytozie i skuteczna w terapii u pacjentów z mastocytozą nieodpowiadającą na inne opcje terapeutyczne [139]. W leczeniu PPS i objawowego dermatografizmu można stosować terapię UVA, PUVA, UVB (wąskopasmowe UVB) przez 1–3 miesiące jako dodatek do leczenia przeciwhistaminowego [140–142].

W badaniach przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanych placebo wykazano nieskuteczność niektórych wcześniej zalecanych alternatywnych form leczenia i nie powinny być one dłużej stosowane w praktyce (choć siła zaleceń jest słaba). Należy do nich stosowanie kwasu traneksamowego i kromoglikanu sodowego w PPS [143, 144], nifedypiny w dermatografizmie objawowym lub pokrzywce wywołanej [145] oraz kolchicyny i indometacyny w pokrzywce opóźnionej z ucisku [146, 147]. Być może jednak będą konieczne dalsze badania w wybranych podgrupach pacjentów, ponieważ przeprowadzone niedawno badanie pilotażowe [63] wykazało, że u pacjentów ze zwiększonymi stężeniami D-dimerów zastosowanie kwasu traneksamowego może być skuteczne. Wyniki te potwierdzają obserwacje innych badaczy oceniających stosowanie leków przeciwkrzepliwych w pokrzywce, o czym już pisano wyżej.

LECZENIE POPULACJI SZCZEGÓLNYCH

Dzieci

Wielu lekarzy stosuje leki przeciwhistaminowe I generacji o działaniu sedacyjnym jako leki pierwszego wyboru u dzieci z chorobami alergicznymi, wychodząc z założenia, że ze względu na bardzo długi okres istnienia ich na rynku farmaceutycznym profil bezpieczeństwa tej grupy leków u dzieci jest lepiej poznany w porównaniu z nowoczesnymi lekami II generacji. Ponadto leki przeciwhistaminowe II generacji nie mają rejestracji do stosowania u dzieci poniżej 6. miesiąca życia. Zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwhistaminowych I generacji są natomiast mniej jednoznaczne, ponieważ rejestracji tych leków dokonywano w czasie, gdy zasada 78. dobrej praktyki klinicznej dla przemysłu farmaceutycznego nie była tak rygorystyczna. W konsekwencji wielu lekarzy wybiera leki przeciwhistaminowe I generacji, które, jak opisano wcześniej, charakteryzuje niższy profil bezpieczeństwa w porównaniu z nowoczesnymi lekami przeciwhistaminowymi II generacji. Panel ekspertów opracował mocne zalecenie, aby zaniechać stosowania leków przeciwhistaminowych I generacji u niemowląt i dzieci. U dzieci zaleca się takie samo leczenie pierwszego rzutu i zwiększanie dawek (dostosowane do masy ciała) jak u dorosłych. W populacji pediatrycznej powinny być stosowane wyłącznie leki o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie. Cetyryzyna, desloratadyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna i loratadyna zostały dobrze przebadane u dzieci, a ich długoterminowe bezpieczeństwo zostało potwierdzone w populacji pediatrycznej. Wybór leku z grupy nowoczesnych leków przeciwhistaminowych II generacji u dzieci zależy od wieku i dostępności, ponieważ nie wszystkie leki występują w postaci syropu lub szybko rozpuszczalnych tabletek stosowanych do leczenia dzieci, a zarejestrowana granica wieku także różni się w zależności od kraju. Dalsze kroki terapeutyczne u dzieci powinny opierać się na wskazaniach indywidualnych.

Czy u dzieci należy stosować taki sam algorytm terapeutyczny jak u dorosłych?

Sugeruje się stosowanie takiego samego algorytmu terapeutycznego u dzieci chorych na pokrzywkę przewlekłą (słabe zalecenie/konsensus kliniczny).

Kobiety w ciąży i karmiące piersią

Podobne zasady odnoszą się do kobiet w ciąży i karmiących. Z jednej strony należy unikać jakiegokolwiek leczenia ogólnoustrojowego w ciąży, szczególnie w pierwszym tryestrze, natomiast za drugiej kobiety w ciąży mają prawo do najlepszej

możliwej terapii. Nie prowadzono systematycznych badań dotyczących bezpieczeństwa terapii u kobiet w ciąży z pokrzywką, jak również nie badano możliwych negatywnych skutków zwiększonego stężenia histaminy występującego w pokrzywce u kobiet w ciąży. Dotychczas nie zanotowano wad płodów matek, które w czasie ciąży stosowały nowoczesne leki przeciwhistaminowe II generacji. W piśmiennictwie dostępne są jedynie badania w niewielkich grupach kobiet stosujących cetyryzynę [148] i jedna duża metaanaliza dotycząca loratadyny [149]. Ponieważ część nowoczesnych leków przeciwhistaminowych II generacji jest dostępna bez recepty i są one szeroko stosowane w pokrzywce i alergicznym nieżycie nosa, to należy przypuszczać, że wiele kobiet stosowało wspomniane leki na początku ciąży, a przynajmniej do czasu jej potwierdzenia. Ze względu na to, że w czasie ciąży wymagane jest szczególne bezpieczeństwo, to przy stosowaniu nowszych leków przeciwhistaminowych II generacji sugeruje się preferencyjne stosowanie loratadyny z przeniesieniem zalecenia na desloratadynę oraz cetyryzynę z analogicznym uwzględnieniem lewocetyryzyny. Wszystkie leki przeciwhistaminowe są w małych stężeniach wydzielane z mlekiem kobiecym. Zaleca się stosowanie leków przeciwhistaminowych II generacji, ponieważ czasem u niemowląt karmionych piersią dochodzi do sedacji na skutek przechodzenia do mleka leków przeciwhistaminowych I generacji.

W ciąży można jedynie sugerować ostrożne zwiększanie dawki leków przeciwhistaminowych II generacji, ponieważ nie przeprowadzono dotąd stosownych badań dotyczących bezpieczeństwa takiej terapii. W przypadku loratadyny należy pamiętać, że lek ten jest metabolizowany w wątrobie. Leki przeciwhistaminowe I generacji mogą być ostrożnie stosowane, gdy brak jest reakcji na leki II generacji. Stosowanie leków przeciwhistaminowych I generacji tuż przed porodem może doprowadzić do depresji oddechowej i innych skutków ubocznych u noworodka (leki przeciwhistaminowe I generacji o najlepiej udokumentowanym bezpieczeństwie to chlorfeniramina i difenhydramina). Wszystkie dalsze kroki terapeutyczne powinny być prowadzone na podstawie indywidualnej oceny pacjentki, przy czym preferowane są leki o satysfakcjonującym wskaźniku stosunku ryzyka do korzyści u kobiet w ciąży i noworodków, z uwzględnieniem ich teratogenności i embriotoksyczności. Na przykład cyklosporyna, choć nie jest teratogenna, jest embriotoksyczna w modelach zwierzęcych i wiąże się z porodem przedwczesnym oraz małą masą urodzeniową noworodków u ludzi (mediana czasu ciąży u kobiet stosujących cyklosporynę wynosi 35,7 tygodnia, a mediana masy urodzeniowej noworodków – 2,2 kg). To, czy korzyści ze stosowania cyklosporyny

Tabela 6. Obszary dalszych badań w pokrzywce**Table 6.** Areas of further research in urticaria

światowa epidemiologia pokrzywki u dorosłych i u dzieci
konsekwencje socjoekonomiczne
identyfikacja czynników aktywujących komórki tuczne lub bazofile
identyfikacja nowych markerów histologicznych
identyfikacja w surowicy biomarkerów aktywności pokrzywki lub aktywności komórek tucznych
określenie granicy istotności klinicznej dla metod oceniających aktywność choroby lub wpływu odpowiedzi istotnych czynników wywołujących objawy chorobowe (np. UAS, CU-Q2oL)
wyjaśnienie roli układu lub czynników krzepnięcia w przewlekłej pokrzywce spontanicznej
opracowanie komercyjnie dostępnych testów <i>in vitro</i> do wykrywania w surowicy autoprzeciwciał przeciwko anty-IgE lub anty-FcεRI
sprecyzowanie związku pokrzywki z chorobami psychiatrycznymi lub psychosomatycznymi i ich wpływu na przebieg pokrzywki
patomechanizm pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego, które nie odpowiadają na leczenie przeciwhistaminowe
badania kliniczne z podwójnie ślełą próbą porównujące różne leki przeciwhistaminowe II generacji w większych dawkach w przewlekłej pokrzywce spontanicznej z uwzględnieniem różnych podtypów pokrzywki
ocena porównawcza skuteczności przewlekłej, ciągłej terapii przeciwhistaminowej z leczeniem na żądanie w zakresie czasu trwania lub nasilenia objawów pokrzywki
wieloośrodkowe badania w zakresie skuteczności leków przeciwkrzepliwych (doustnych i pochodnych heparyny) w terapii przewlekłej pokrzywki spontanicznej
kontrolowane, wieloośrodkowe badania nad skutecznością terapii złożonej z dodaniem antagonistów receptora H2, montelukastu, sulfonów, metotreksatu, azatiopryny

są warte poniesienia ryzyka u kobiet w ciąży, zawsze musi być określone dla indywidualnego przypadku. Wszystkie decyzje powinny być jednak poddawane ponownej ocenie zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami publikowanymi przez odpowiednie, powołane do tego gremia specjalistów.

Czy taki sam algorytm terapeutyczny powinien być stosowany w odniesieniu do kobiet w ciąży i matek karmiących?

Sugeruje się stosowanie takiego samego algorytmu leczenia pokrzywki u kobiet w ciąży i karmiących piersią (słabe zalecenie/konsensus kliniczny).

POTRZEBA DALSZYCH BADAŃ

Członkowie panelu ekspertów i pozostali uczestnicy określili kilka kolejnych zagadnień, w których konieczne są dalsze badania. Zostały one przedstawione w tabeli 6.

PODZIĘKOWANIA

Niniejsze wytyczne są rezultatem sformalizowanego procesu międzynarodowego, w który – oprócz czterech towarzystw założycielskich – zaangażowanych było wiele innych towarzystw i który odzwierciedla międzynarodowy kompromis. Procedury

w krajowych wytycznych mogą się różnić, co zostało podkreślone przez poszczególne towarzystwa uczestniczące. Światowe ujednoczenie sposobu leczenia jest możliwe tylko częściowo, ale ujednoczenie terminologii, klasyfikacji i podejścia klinicznego jest bardzo pożądane. Dziękujemy AAAAI za jej wkład, recenzje i rozważne komentarze w całym procesie tworzenia wytycznych. W czasie spotkania dotyczącego wytycznych w pokrzywce obecni byli też dwaj pacjenci anglojęzyczni.

KONFLIKT INTERESÓW

Pełna lista deklaracji konfliktu interesów autorów zawarta jest w wersji on-line niniejszego dokumentu (zob. „Informacje dodatkowe”).

INFORMACJE DODATKOWE

Dodatkowe informacje w języku angielskim można znaleźć w wersji on-line niniejszego artykułu:

Dane S1. Wyniki głosowania.

Dane S2. Lekarze i specjaliści, którzy brali udział w opracowywaniu tej rewizji i poprawek wytycznych poprzez aktywny udział w demokratycznym procesie i dyskusji w czasie Czwartego Międzynarodowego Spotkania Uzgodnieniowego dotyczącego pokrzywki w 2012 roku.

Dane S3. Konflikt interesu.

Piśmiennictwo

- Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C., Walter Canonica G., Church M.K., Gimenez-Arnau A. i inni: EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009, 64, 1417–1426.
- Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C., Canonica W.G., Church M.K., Gimenez-Arnau A. i inni: EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009, 64, 1427–1443.
- Zuberbier T., Greaves M.W., Juhlin L., Kobza-Black A., Maurer D., Stingl G. i inni: Definition, classification, and routine diagnosis of urticaria: a consensus report. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2001, 6, 123–127.
- Zuberbier T., Greaves M.W., Juhlin L., Merk H., Stingl G., Henz B.M.: Management of urticaria: a consensus report. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2001, 6, 128–131.
- Zuberbier T., Bindslev-Jensen C., Canonica G.W., Grattan C.E., Greaves M.W., Henz B.M. i inni: EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy* 2006, 61, 321–331.
- Zuberbier T., Bindslev-Jensen C., Canonica W., Grattan C.E., Greaves M.W., Henz B.M. i inni: EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006, 61, 316–320.
- Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R., Falck-Ytter Y., Vist G.E., Liberati A. i inni: Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008, 336, 1049–1051.
- Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R., Vist G.E., Falck-Ytter Y., Schunemann H.J.: What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008, 336, 995–998.
- Guyatt G.H., Oxman A.D., Vist G.E., Kunz R., Falck-Ytter Y., Alonso-Coello P. i inni: GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008, 336, 924–926.
- Brozek J.L., Baena-Cagnani C.E., Bonini S., Canonica G.W., Rasi G., van Wijk R.G. i inni: Methodology for development of the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma guideline 2008 update. *Allergy* 2008, 63, 38–46.
- Schunemann H.J., Jaeschke R., Cook D.J., Bria W.F., El-Solh A.A., Ernst A. i inni: An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, 174, 605–614.
- Haas N., Schadendorf D., Henz B.M.: Differential endothelial adhesion molecule expression in early and late whealing reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 1998, 115, 210–214.
- Peteiro C., Toribio J.: Incidence of leukocytoclastic vasculitis in chronic idiopathic urticaria. Study of 100 cases. *Am J Dermatopathol* 1989, 11, 528–533.
- Ito Y., Satoh T., Takayama K., Miyagishi C., Walls A.F., Yokozeki H.: Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases. *Allergy* 2011, 66, 1107–1113.
- Zuberbier T., Schadendorf D., Haas N., Hartmann K., Henz B.M.: Enhanced P-selectin expression in chronic and dermographic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 1997, 114, 86–89.
- Hermes B., Prochazka A.K., Haas N., Jurgovsky K., Sticherling M., Henz B.M.: Upregulation of TNF-alpha and IL-3 expression in lesional and uninvolved skin in different types of urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999, 103, 307–314.
- Greaves M.W.: Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995, 332, 1767–1772.
- Kaplan A.P.: Clinical practice. Chronic urticarial and angioedema. *N Engl J Med* 2002, 346, 175–179.
- Baiardini I., Braidò F., Bindslev-Jensen C., Bousquet P.J., Brzoza Z., Canonica G.W. i inni: Recommendations for assessing patient-reported outcomes and health related quality of life in patients with urticaria: a GA2LEN task force position paper. *Allergy* 2011, 66, 840–844.
- O'Donnell B.F., Lawlor F., Simpson J., Morgan M., Greaves M.W.: The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997, 136, 197–201.
- Baiardini I., Giardini A., Pasquali M., Dignetti P., Guerra L., Specchia C. i inni: Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. *Allergy* 2003, 58, 621–623.
- Poon E., Seed P.T., Greaves M.W., Kobza-Black A.: The extent and nature of disability in different urticarial conditions. *Br J Dermatol* 1999, 140, 667–671.
- Baiardini I., Pasquali M., Braidò F., Fumagalli F., Guerra L., Compalati E. i inni: A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). *Allergy* 2005, 60, 1073–1078.
- Dias G.A., Pires G.V., Valle S.O., Franca A.T., Papi J.A., Dortas S.D. Jr i inni: Cross-cultural adaptation of the Brazilian-Portuguese version of the chronic urticaria quality-of-life questionnaire – CU-Q2oL. *Allergy* 2011, 66, 1487–1493.
- Mlynek A., Magerl M., Hanna M., Lhachimi S., Baiardini I., Canonica G.W. i inni: The German version of the Chronic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire: factor analysis, validation, and initial clinical findings. *Allergy* 2009, 64, 927–936.
- Valero A., Herdman M., Bartra J., Ferrer M., Jauregui I., Davila I. i inni: Adaptation and validation of the Spanish version of the Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL). *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008, 18, 426–432.
- Kocaturk E., Weller K., Martus P., Aktas S., Kavala M., Sarigul S. i inni: Turkish version of the chronic urticaria quality of life questionnaire: cultural adaptation, assessment of reliability and validity. *Acta Derm Venereol* 2012, 92, 419–425.
- Brzoza Z., Badura-Brzoza K., Mlynek A., Magerl M., Baiardini I., Canonica G.W. i inni: Adaptation and initial results of the Polish version of the GA2LEN chronic urticarial quality of life questionnaire (CU-Q(2)oL). *J Dermatol Sci* 2011, 62, 36–41.
- Weller K., Groffik A., Magerl M., Tohme N., Martus P., Krause K. i inni: Development, validation, and initial results of the angioedema activity score. *Allergy* 2013, 68, 1185–1192.
- Mlynek A., Zalewska-Janowska A., Martus P., Staubach P., Zuberbier T., Maurer M.: How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008, 63, 777–780.
- Mathias S.D., Crosby R.D., Zazzali J.L., Maurer M., Saini S.S.: Evaluating the minimally important difference of the urticaria activity score and other measures of disease activity in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012, 108, 20–24.
- Zuberbier T., Maurer M.: Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol* 2007, 87, 196–205.
- Magerl M.A., Altrichter S., Boodstein N., Güzelbey O., Kefler B., Krause K. i inni: Urticaria – classification and strategies for diagnosis and treatment. *CME Dermatol* 2008, 3, 2–18.
- Ventura M.T., Napolitano S., Menga R., Cecere R., Asero R.: Anisakis simplex hypersensitivity is associated with chronic urticaria in endemic areas. *Int Arch Allergy Immunol* 2013, 160, 297–300.

35. **Daschner A., Pascual C.Y.:** Anisakis simplex: sensitization and clinical allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005, 5, 281–285.
36. **Juhlin L.:** Recurrent urticaria – clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol* 1981, 104, 369–381.
37. **Zuberbier T., Chantraine-Hess S., Hartmann K., Czarnetzki B.M.:** Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria – a prospective study. *Acta Derm Venereol* 1995, 75, 484–487.
38. **Hide M., Francis D.M., Grattan C.E., Hakimi J., Kochan J.P., Greaves M.W.:** Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine-release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993, 328, 1599–1604.
39. **Fiebiger E., Hammerschmid F., Stingl G., Maurer D.:** Anti-FcεpsilonRIα autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure-function relationship. *J Clin Invest* 1998, 101, 243–251.
40. **Buhner S., Reese I., Kuehl F., Lochs H., Zuberbier T.:** Pseudoallergic reactions in chronic urticaria are associated with altered gastroduodenal permeability. *Allergy* 2004, 59, 1118–1123.
41. **Wedi B., Raap U., Kapp A.:** Chronic urticarial and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004, 4, 387–396.
42. **Wedi B., Wagner S., Werfel T., Manns M.P., Kapp A.:** Prevalence of *Helicobacter pylori* associated gastritis in chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 1998, 116, 288–294.
43. **Wedi B., Kapp A.:** *Helicobacter pylori* infection in skin diseases: a critical appraisal. *Am J Clin Dermatol* 2002, 3, 273–282.
44. **Altrichter S., Peter H.J., Pisarevskaja D., Metz M., Martus P., Maurer M.:** IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase – a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS ONE* 2011, 6e, 14794.
45. **Magerl M., Borzova E., Gimenez-Arnau A., Grattan C.E., Lawlor F., Mathelier-Fusade P. i inni:** The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias – EAACI/GA²LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy* 2009, 64, 1715–1721.
46. **Foti C., Nettis E., Cassano N., Di Mundo I., Vena G.A.:** Acute allergic reactions to *Anisakis simplex* after ingestion of anchovies. *Acta Derm Venereol* 2002, 82, 121–123.
47. **Chen Y.J., Wu C.Y., Shen J.L., Chen T.T., Chang Y.T.:** Cancer risk in patients with chronic urticaria: a population-based cohort study. *Arch Dermatol* 2012, 148, 103–108.
48. **Sabroe R.A., Grattan C.E., Francis D.M., Barr R.M., Kobza-Black A., Greaves M.W.:** The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999, 140, 446–452.
49. **Asero R., Tedeschi A., Lorini M., Salimbeni R., Zanoletti T., Miadonna A.:** Chronic urticaria: novel clinical and serological aspects. *Clin Exp Allergy* 2001, 31, 1105–1110.
50. **Asero R., Tedeschi A., Lorini M.:** Autoreactivity is highly prevalent in patients with multiple intolerances to NSAIDs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002, 88, 468–472.
51. **Confino-Cohen R., Aharoni D., Goldberg A., Gurevitch I., Buchs A., Weiss M. i inni:** Evidence for aberrant regulation of the p21Ras pathway in PBMCs of patients with chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2002, 109, 349–356.
52. **Metz M., Gimenez-Arnau A., Borzova E., Grattan C.E., Magerl M., Maurer M.:** Frequency and clinical implications of skin autoreactivity to serum versus plasma in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 123, 705–706.
53. **Guttman-Yassky E., Bergman R., Maor C., Mamorsky M., Pollack S., Shahar E.:** The autologous serum skin test in a cohort of chronic idiopathic urticaria patients compared to respiratory allergy patients and healthy individuals. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007, 21, 35–39.
54. **Jang A.S., Park J.S., Lee J.H., Park S.W., Kim D.J., Park C.S.:** Autologous serum skin test for autoantibodies is associated with airway hyperresponsiveness in patients with asthma. *Respiration* 2007, 74, 293–296.
55. **Comi A.L., Tedeschi A., Lorini M., Miadonna A.:** Novel clinical and serological aspects in non-allergic asthma. *Respir Med* 2007, 101, 2526–2533.
56. **Tedeschi A., Comi A.L., Lorini M., Tosini C., Miadonna A.:** Autologous serum skin test reactivity in patients with non-allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2005, 35, 849–853.
57. **Grattan C.E., Wallington T.B., Warin R.P., Kennedy C.T., Bradfield J.W.:** A serological mediator in chronic idiopathic urticaria – a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol* 1986, 114, 583–590.
58. **Niimi N., Francis D.M., Kermani F., O'Donnell B.F., Hide M., Kobza-Black A. i inni:** Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 1996, 106, 1001–1006.
59. **Fagiolo U., Cancian M., Bertollo L., Peserico A., Amadori A.:** Inhibitory effect of heparin on skin reactivity to autologous serum in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999, 103, 1143–1147.
60. **Asero R., Tedeschi A., Lorini M., Caldironi G., Barocci F.:** Sera from patients with multiple drug allergy syndrome contain circulating histamine-releasing factors. *Int Arch Allergy Immunol* 2003, 131, 195–200.
61. **Mari A.:** Allergy-like asthma and rhinitis. Across-sectional survey of a respiratory cohort and a diagnostic approach using the autologous serum skin test. *Int Arch Allergy Immunol* 2004, 133, 29–39.
62. **Konstantinou G.N., Asero R., Maurer M., Sabroe R.A., Schmid-Grendelmeier P., Grattan C.E.:** EAACI/GA²LEN Position Paper. The autologous serum skin test in urticaria: literature review and consensus panel recommendations. *Allergy* 2009, 64, 1256–1268.
63. **Asero R., Tedeschi A., Cugno M.:** Heparin and tranexamic acid therapy may be effective in treatment-resistant chronic urticarial with elevated D-dimer: a pilot study. *Int Arch Allergy Immunol* 2010, 152, 384–389.
64. **Siebenhaar F., Staubach P., Metz M., Magerl M., Jung J., Maurer M.:** Peltier effect-based temperature challenge: an improved method for diagnosing cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 114, 1224–1225.
65. **Mlynek A., Magerl M., Siebenhaar F., Weller K., Vieira Dos Santos R., Zuberbier T. i inni:** Results and relevance of critical temperature threshold testing in patients with acquired cold urticaria. *Br J Dermatol* 2010, 162, 198–200.
66. **Mlynek A., Vieira dos Santos R., Ardelean E., Weller K., Magerl M., Church M.K. i inni:** A novel, simple, validated and reproducible instrument for assessing provocation threshold levels in patients with symptomatic dermatographism. *Clin Exp Dermatol* 2013, 38, 360–366.
67. **Lawlor F., Black A.K.:** Delayed pressure urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004, 24, 247–258, vi–vii.
68. **Gimenez-Arnau A., Maurer M., De La Cuadra J., Maibach H.:** Immediate contact skin reactions, an update of contact urticaria, contact urticaria syndrome and protein contact dermatitis – “a never ending story”. *Eur J Dermatol* 2010, 20, 552–562.
69. **Grattan C.E., Dawn G., Gibbs S., Francis D.M.:** Blood basophil numbers in chronic ordinary urticaria and healthy controls: diurnal variation, influence of loratadine and prednisolone and relationship to disease activity. *Clin Exp Allergy* 2003, 33, 337–341.

70. **Eckman J.A., Hamilton R.G., Gober L.M., Sterba P.M., Saini S.S.:** Basophil phenotypes in chronic idiopathic urticaria in relation to disease activity and autoantibodies. *J Invest Dermatol* 2008, 128, 1956–1963.
71. **Bailey E., Shaker M.:** An update on childhood urticaria and angioedema. *Curr Opin Pediatr* 2008, 20, 425–430.
72. **Novembre E., Cianferoni A., Mori F., Barni S., Calogero C., Bernardini R. i inni:** Urticaria and urticaria related skin condition/disease in children. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2008, 40, 5–13.
73. **Ehlers I., Niggemann B., Binder C., Zuberbier T.:** Role of nonallergic hypersensitivity reactions in children with chronic urticaria. *Allergy* 1998, 53, 1074–1077.
74. **Legrain V., Taieb A., Sage T., Maleville J.:** Urticaria in infants: a study of forty patients. *Pediatr Dermatol* 1990, 7, 101–107.
75. **Greaves M.W.:** Chronic urticaria in childhood. *Allergy* 2000, 55, 309–320.
76. **Bousquet J., Bachert C., Canonica G.W., Casale T.B., Cruz A.A., Lockey R.J. i inni:** Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD). *J Allergy Clin Immunol* 2009, 124, 428–433.
77. **Bousquet J., Mantzouranis E., Cruz A.A., Ait-Khaled N., Baena-Cagnani C.E., Bleeker E.R. i inni:** Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 126, 926–938.
78. **Mathelier-Fusade P.:** Drug-induced urticarias. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006, 30, 19–23.
79. **Shakouri A., Compalati E., Lang D.M., Khan D.A.:** Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in chronic urticaria: evidence based analysis using the Grading of recommendations Assessment, Development, and Evaluation system. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010, 10, 362–369.
80. **Wedi B., Raap U., Wiczorek D., Kapp A.:** Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009, 5, 10.
81. **Liutu M., Kalimo K., Uksila J., Kalimo H.:** Etiologic aspects of chronic urticaria. *Int J Dermatol* 1998, 37, 515–519.
82. **Di Campi C., Gasbarrini A., Nucera E., Franceschi F., Ojetti V., Sanz Torre E. i inni:** Beneficial effects of *Helicobacter pylori* eradication on idiopathic chronic urticaria. *Dig Dis Sci* 1998, 43, 1226–1229.
83. **Baskan E.B., Turker T., Gulden M., Tunali S.:** Lack of correlation between *Helicobacter pylori* infection and autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* 2005, 44, 993–995.
84. **Henz B.M., Zuberbier T.:** Causes of urticaria. In: *Urticaria – clinical, diagnostic and therapeutic aspects*. B.M. Henz, T. Zuberbier, J. Grabbe, E. Monroe (red.). Springer Verlag, Berlin, 1998, 19–38.
85. **Champion R.H., Roberts S.O., Carpenter R.G., Roger J.H.:** Urticaria and angioedema. A review of 554 patients. *Br J Dermatol* 1969, 81, 588–597.
86. **Bruno G., Andreozzi P., Graf U.:** Exercise induced urticaria-angioedema syndrome: a role in gastroesophageal reflux. In: *Proceedings of the International Symposium on Urticaria*. G.A. Vena, P. Puddu (red.). Publ Scientif, Bari, 1998, 85–89.
87. **Graff C.E., Francis D.M., Slater N.G., Barlow R.J., Greaves M.W.:** Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet* 1992, 339, 1078–1080.
88. **Pfrommer C., Bastl R., Vieths S., Ehlers I., Henz B.M., Zuberbier T.:** Characterization of naturally occurring pseudoallergens causing chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1996, 97, 367.
89. **Pigatto P.D., Valsecchi R.H.:** Chronic urticaria: a mystery. *Allergy* 2000, 55, 306–308.
90. **Bunselmeyer B., Laubach H.J., Schiller M., Stanke M., Luger T.A., Brehler R.:** Incremental build-up food challenge – a new diagnostic approach to evaluate pseudoallergic reactions in chronic urticaria: a pilot study: stepwise food challenge in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2009, 39, 116–126.
91. **Akoglu G., Atakan N., Cakir B., Kalayci O., Hayran M.:** Effects of low pseudoallergen diet on urticarial activity and leukotriene levels in chronic urticaria. *Arch Dermatol Res* 2012, 304, 257–262.
92. **Nettis E., Colanardi M.C., Ferrannini A., Tursi A.:** Sodium benzoate-induced repeated episodes of acute urticaria/angio-oedema: randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2004, 151, 898–902.
93. **Beissert S., Stander H., Schwarz T.:** UVA rush hardening for the treatment of solar urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2000, 42, 1030–1032.
94. **Grob J.J., Auquier P., Dreyfus I., Ortonne J.P.:** How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life. *Allergy* 2009, 64, 605–612.
95. **Weller K., Ardelean E., Scholz E., Martus P., Zuberbier T., Maurer M.:** Can on-demand non-sedating antihistamines improve urticarial symptoms? A double-blind, randomized, single-dose study. *Acta Derm Venereol* 2013, 93, 168–174.
96. **Vonakis B.M., Saini S.S.:** New concepts in chronic urticaria. *Curr Opin Immunol* 2008, 20, 709–716.
97. **Church M.K., Maurer M., Simons F.E., Bindslev-Jensen C., van Cauwenberge P., Bousquet J. i inni:** Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA²LEN position paper. *Allergy* 2010, 65, 459–466.
98. **Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., Denburg J., Fokkens W.J., Togias A. i inni:** Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA²LEN and AllerGen). *Allergy* 2008, 63 (Supl. 86), 8–160.
99. **Kubo N., Senda M., Ohsumi Y., Sakamoto S., Matsumoto K., Tashiro M. i inni:** Brain histamine H1 receptor occupancy of loratadine measured by positron emission topography: comparison of H1 receptor occupancy and proportional impairment ratio. *Hum Psychopharmacol* 2011, 26, 133–139.
100. **Kontou-Fili K., Paleologos G., Herakleous M.:** Suppression of histamine-induced skin reactions by loratadine and cetirizine diHCl. *Eur J Clin Pharmacol* 1989, 36, 617–619.
101. **Zuberbier T., Munzberger C., Hausteiner U., Trippas E., Burtin B., Mariz S.D. i inni:** Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology* 1996, 193, 324–327.
102. **Kontou-Fili K., Maniatakou G., Demaka P., Paleologos G.:** Therapeutic effect of cetirizine 2 HCl in delayed pressure urticaria. *Health Sci Rev* 1989, 3, 23–25.
103. **Wanderer A.A., Ellis E.F.:** Treatment of cold urticaria with cyproheptadine. *J Allergy Clin Immunol* 1971, 48, 366–371.
104. **Kaplan A.P., Gray L., Shaff R.E., Horakova Z., Beaven M.A.:** In vivo studies of mediator release in cold urticaria and cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1975, 55, 394–402.
105. **Staevska M., Popov T.A., Kralimarkova T., Lazarova C., Kraeva S., Popova D. i inni:** The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 125, 676–682.

106. **Siebenhaar F., Degener F., Zuberbier T., Martus P., Maurer M.:** High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment inpatients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, cross over study. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 123, 672–679.
107. **Gimenez-Arnau A., Izquierdo I., Maurer M.:** The use of a responder analysis to identify clinically meaningful differences in chronic urticaria patients following placebo-controlled treatment with rupatadine 10 and 20 mg. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009, 23, 1088–1091.
108. **Spector S.L., Tan R.A.:** Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007, 99, 190–193.
109. **Kaplan A.P.:** Treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012, 4, 326–331.
110. **Metz M., Maurer M.:** Omalizumab in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012, 12, 406–411.
111. **Ivyanskiy I., Sand C., Francis S.T.:** Omalizumab for chronic urticaria: a case series and overview of the literature. *Case Rep Dermatol* 2012, 4, 19–26.
112. **Buyukozturk S., Gelicik A., Demirturk M., Kocaturk E., Colakoglu B., Dal M.:** Omalizumab markedly improves urticaria activity scores and quality of life scores in chronic spontaneous urticaria patients: a real life survey. *J Dermatol* 2012, 39, 439–442.
113. **Godse K.V.:** Omalizumab in treatment-resistant chronic spontaneous urticaria. *Indian J Dermatol* 2011, 56, 444.
114. **Magerl M., Staubach P., Altrichter S., Ardelean E., Krause K., Metz M. i inni:** Effective treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 126, 665–666.
115. **Gober L.M., Sterba P.M., Eckman J.A., Saini S.S.:** Effect of anti-IgE (Omalizumab) in chronic idiopathic urticaria (CIU) patients. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 121, S147.
116. **Saini S., Rosen K.E., Hsieh H.J., Wong D.A., Conner E., Kaplan A. i inni:** A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 128, 567–573.
117. **Maurer M., Altrichter S., Bieber T., Biedermann T., Brautigam M., Seyfried S. i inni:** Efficacy and safety of omalizumab inpatients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 128, 202–209.
118. **Groffik A., Mitzel-Kaoukhov H., Magerl M., Maurer M., Staubach P.:** Omalizumab – an effective and safe treatment of therapy resistant chronic spontaneous urticaria. *Allergy* 2011, 66, 303–305.
119. **Metz M., Bergmann P., Zuberbier T., Maurer M.:** Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008, 63, 247–249.
120. **Boyce J.A.:** Successful treatment of cold induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117, 1415–1418.
121. **Guzelbey O., Ardelean E., Magerl M., Zuberbier T., Maurer M., Metz M.:** Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008, 63, 1563–1565.
122. **Bullerkotte U., Wiczorek D., Kapp A., Wedi B.:** Effective treatment of refractory severe heat urticaria with omalizumab. *Allergy* 2010, 65, 931–932.
123. **Krause K., Ardelean E., Kessler B., Magerl M., Metz M., Siebenhaar F. i inni:** Antihistamine-resistant urticaria factitia successfully treated with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2010, 65, 1494–1495.
124. **Bindslev-Jensen C., Skov P.S.:** Efficacy of omalizumab in delayed pressure urticaria: a case report. *Allergy* 2010, 65, 138–139.
125. **Metz M., Altrichter S., Ardelean E., Kessler B., Krause K., Magerl M. i inni:** Anti-immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2011, 154, 177–180.
126. **Saini S., Rosen K.E., Hsieh H.J., Wong D.A., Conner E., Kaplan A. i inni:** A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 128, 567–573.
127. **Stellato C., de Paulis A., Ciccirelli A., Cirillo R., Patella V., Casolaro V. i inni:** Anti-inflammatory effect of cyclosporin A on human skin mast cells. *J Invest Dermatol* 1992, 98, 800–804.
128. **Harrison C.A., Bastan R., Peirce M.J., Munday M.R., Peachell P.T.:** Role of calcineurin in the regulation of human lung mast cell and basophil function by cyclosporine and FK506. *Br J Pharmacol* 2007, 150, 509–518.
129. **Grattan C.E., O'Donnell B.F., Francis D.M., Niimi N., Barlow R.J., Seed P.T. i inni:** Randomized double-blind study of cyclosporine in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* 2000, 143, 365–372.
130. **Vena G.A., Cassano N., Colombo D., Peruzzi E., Pigatto P.:** Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006, 55, 705–709.
131. **Doshi D.R., Weinberger M.M.:** Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Dermatol* 2009, 26, 409–413.
132. **Zuberbier T., Ifflander J., Semmler C., Henz B.M.:** Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol* 1996, 76, 295–297.
133. **Asero R., Tedeschi A.:** Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine resistant chronic urticaria: a retrospective analysis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2010, 20, 386–390.
134. **Magerl M., Philipp S., Manasterski M., Friedrich M., Maurer M.:** Successful treatment of delayed pressure urticaria with anti-TNF-alpha. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 119, 752–754.
135. **O'Donnell B.F., Barr R.M., Black A.K., Francis D.M., Kermani F., Niimi N. i inni:** Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1998, 138, 101–106.
136. **Dawn G., Urcelay M., Ah-Weng A., O'Neill S.M., Douglas W.S.:** Effect of high-dose intravenous immunoglobulin in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 2003, 149, 836–840.
137. **Pereira C., Tavares B., Carrapatoso I., Loureiro G., Faria E., Machado D. i inni:** Low-dose intravenous gammaglobulin in the treatment of severe autoimmune urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007, 39, 237–242.
138. **Mitzel-Kaoukhov H., Staubach P., Muller-Brenne T.:** Effect of high-dose intravenous immunoglobulin treatment in therapy resistant chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010, 104, 253–258.
139. **Brazzelli V., Grasso V., Manna G., Barbaccia V., Merante S., Boveri E. i inni:** Indolent systemic mastocytosis treated with narrow-band UVB phototherapy: study of five cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012, 26, 465–469.
140. **Hannuksela M., Kokkonen E.L.:** Ultraviolet light therapy in chronic urticaria. *Acta Derm Venereol* 1985, 65, 449–450.
141. **Borzova E., Rutherford A., Konstantinou G.N., Leslie K.S., Grattan C.E.:** Narrow band ultraviolet B phototherapy is beneficial in antihistamine-resistant symptomatic der-

- mographism: a pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2008, 59, 752-757.
142. **Engin B., Ozdemir M., Balevi A., Mevlitoglu I.**: Treatment of chronic urticaria with narrow band ultraviolet B phototherapy: a randomized controlled trial. *Acta Derm Venereol* 2008, 88, 247-251.
143. **Thormann J., Laurberg G., Zachariae H.**: Oral sodium cromoglycate in chronic urticaria. *Allergy* 1980, 35, 139-141.
144. **Laurberg G.**: Tranexamic acid (Cyklokapron) in chronic urticaria: a double-blind study. *Acta Derm Venereol* 1977, 57, 369-370.
145. **Lawlor F., Ormerod A.D., Greaves M.W.**: Calcium antagonist in the treatment of symptomatic dermatographism. Low-dose and high-dose studies with nifedipine. *Dermatologia* 1988, 177, 287-291.
146. **Lawlor F., Black A.K., Ward A.M., Morris R., Greaves M.W.**: Delayed pressure urticaria, objective evaluation of a variable disease using a dermatographometer and assessment of treatment using colchicine. *Br J Dermatol* 1989, 120, 403-408.
147. **Dover J.S., Black A.K., Ward A.M., Greaves M.W.**: Delayed pressure urticaria. Clinical features, laboratory investigations, and response to therapy of 44 patients. *J Am Acad Dermatol* 1988, 18, 1289-1298.
148. **Weber-Schoendorfer C., Schaefer C.**: The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol* 2008, 26, 19-23.
149. **Schwarz E.B., Moretti M.E., Nayak S., Koren G.**: Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2008, 31, 775-788.
150. **Zuberbier T., Aberer W., Asero R., Bindslev-Jensen C., Brzoza Z., Canonica G.W. i inni**: Methods report on the development of the 2013 revision and update of the EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy* 2014, 69, e1-e29.

DODATEK 1

Towarzystwa zaangażowane w opracowywanie wytycznych dotyczących pokrzywki

AAAAI – Amerykańska Akademia Alergologii, Astmy i Immunologii (zob. Podziękowania); AEDV – Hiszpańska Akademia Dermatologii i Wenerologii; ASBAI – Brazylijskie Towarzystwo Alergologii i Immunopatologii; CDA – Chińskie Stowarzyszenie Dermatologów; CSACI – Kanadyjskie Towarzystwo Alergologii i Immunologii Klinicznej; DDG – Niemieckie Towarzystwo Dermatologiczne; DGAKI – Niemieckie Towarzystwo Alergologii i Immunologii Klinicznej; EAACI – Europejska Akademia Alergologii i Immunologii Klinicznej; EDF – Europejskie Forum Dermatologiczne; ESCD – Europejskie Towarzystwo Wyprysku Kontaktowego; GA²LEN – Globalna Sieć Europejska ds. Alergii i Astmy; IAACI – Izraelskie Towarzystwo Alergologii i Immunologii Klinicznej; IADVL – Indyjskie Towarzystwo Dermatologów, Wenerologów i Leprologów; JDA – Japońskie Towarzystwo Dermatologiczne; ÖGDV – Austriackie Towarzystwo Dermatologii; SDF – Francuskie Towarzystwo Dermatologii; SGDV – Szwajcarskie Towarzystwo Dermatologii i Wenerologii; SPDV – Portugalskie Towarzystwo Dermatologii i Wenerologii; MSAI – Malezyjskie Towarzystwo Alergologii i Immunologii; UNEV – Sieć ds. Pokrzywki; WAO – Światowa Organizacja Alergii.

DODATEK 2

Raport metodologiczny z weryfikacji i poprawek wytycznych EAACI/GA²LEN/EDF/WAO dotyczących definicji, klasyfikacji, rozpoznawania i leczenia pokrzywki z 2013 roku

Raport metodologiczny z opracowania aktualizacji międzynarodowych wytycznych dotyczących pokrzywki zawiera rozszerzone informacje dotyczące procesu tworzenia weryfikacji tych wytycznych z 2013 roku. Aktualizacje i rewizja wytycznych bazują na trzech wcześniejszych wersjach, będącą efektem uzgodnień poczynionych podczas konferencji, które odbyły się w 2000, 2004 i 2008 roku [1-6]. Same wytyczne zostały opracowane zgodnie z kryteriami jakości określonymi przez *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation (AGREE) Instrument*, grupę roboczą GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group*), Niemieckie Stowarzyszenie Towarzystw Medycznych (AWMF).

Towarzystwa wyznaczyły proporcjonalną liczbę ekspertów reprezentujących różne stowarzyszenia, regiony geograficzne i specjalności medyczne zaangażowane w leczenie pokrzywki, m.in. dermatologów, alergologów, pediatrów, farmakologów oraz reprezentantów organizacji pacjentów. Proces był nadzorowany przez A. Nast, metodologa tworzenia wytycznych, dysponującego równocześnie odpowiednią wiedzą medyczną jako dermatolog. Przed spotkaniem panel ekspercki komitetu zarządzającego przygotował listę pytań, która została poddana ocenie i głosowaniu. Istotne pytania z odpowiedziami zostały przygotowane przez panel ekspertów zgodnie z dostępnymi danymi.

Sformalizowany przegląd piśmiennictwa obejmował:

1. Wcześniejsze wersje wytycznych [1–6]. Na potrzeby poprzednich wytycznych przeprowadzono przegląd systematyczny, jak opisano w odpowiednich publikacjach, a wszystkie randomizowane badania kliniczne opublikowane do 2008 roku włącznie zostały ocenione i opisane zgodnie z tabelami GRADE.
2. Nowy przegląd piśmiennictwa opublikowanego po 2008 roku. Publikacji poszukiwano w ramach przeglądu systematycznego *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library* i *Medline in Process*. Po wykluczeniu powtarzających się artykułów wszystkie streszczenia zostały przejrane przez dwóch niezależnych badaczy, co pozwoliło uzyskać 188 artykułów pełnotekstowych, z których 67 włączono do materiału dowodowego. Włączone artykuły zostały uszeregowane hierarchicznie zgodnie z „piramidą jakości danych”, np. jeśli dostępny był aktualny, dobrze opracowany przegląd systematyczny, nie szukano dalszych analiz systematycznych randomizowanych badań klinicznych lub badań kohortowych. Jeżeli istniały wysokiej jakości kontrolowane badania kliniczne, nie szukano dalszych analiz systematycznych serii przypadków lub opisów przypadków.

We wcześniejszej wersji wytycznych badania były oceniane zgodnie z podejściem GRADE. Istotną zasadą takiego podejścia jest zapewnienie przejrzystości oraz jasnych i jednoznacznych kryteriów oceny jakości danych, a także oceny mocy zaleceń [9] w oparciu o stosunek korzyści do ryzyka. Siła zaleceń i jakość wspierających danych były oceniane niezależnie dla każdego zalecenia, z uwzględnieniem efektów negatywnych i pozytywnych, takich jak działania niepożądane, zmniejszenie objawów pokrzywki, zastosowanie praktyczne, wykonalność i koszty. Co ważne, system GRADE pozwala na tworzenie mocnych zaleceń na podstawie danych o słabej lub (rzadko) bardzo słabej jakości uzyskanych z randomizowanych badań klinicznych o zmniejszonej wiarygodności lub z badań obserwacyjnych. Z drugiej strony słabe zalecenia mogą opierać się na danych o wysokiej jakości, jeśli duże znaczenie mają dodatkowe czynniki, jak np. koszt wybranej terapii.

Wyrażenie „zaleca się” używane jest w stosunku do mocnych zaleceń, a „sugeruje się” do słabych zaleceń, co ma na celu zachowanie metodologii zastosowanej w aktualizacji wytycznych z 2008 roku

„Alergiczny nieżyt nosa i jego wpływ na astmę” [10].

Spotkanie uzgodnieniowe odbyło się w Berlinie w dniach 28–29 listopada 2012 roku. Na podstawie przygotowanych pytań i wcześniejszych wersji wytycznych opracowano projekt manuskryptu zaprezentowany na spotkaniu uzgodnieniowym, w którym brało udział ponad 200 specjalistów z 39 krajów świata. Wszyscy uczestnicy otrzymali wydrukowany projekt manuskryptu. W czasie spotkania każde zalecenie z osobna zostało przedyskutowane i zaakceptowane przez głosowanie. Takie postępowanie miało na celu stworzenie zaleceń, które będą oparte zarówno na dowodach, jak i praktyce.

Jeśli zalecenie w czasie pierwszego głosowania nie otrzymało 90% głosów, wówczas podlegało ponownej dyskusji i, w razie potrzeby, było przeformułowywane. Aby zalecenie zostało przyjęte, w czasie drugiego głosowania musiało otrzymać minimum 75% głosów. Po zakończeniu pracy nad dokumentem nowo sformułowane wytyczne zostały wysłane do wszystkich zaangażowanych towarzystw w celu recenzji zewnętrznej. Działanie to miało na celu upewnienie się, że treść wytycznych nie jest sprzeczna z przepisami danego kraju.

Jedno z towarzystw, pierwotnie zaangażowanych w przygotowanie wytycznych, na tym etapie zdecydowało o nieprzyjęciu nowych wytycznych. Decyzja była podyktowana faktem, że pojawiło się zbyt wiele rozbieżności w stosunku do wytycznych, które już obowiązują w jego kraju.

Raport metodologiczny zawierający wszystkie szczegóły, prezentujący wszystkie proponowane frazy zaleceń omawiane w czasie spotkania będzie dostępny on-line [150]. Niniejsze wytyczne są ważne przez 4 lata (do 2017 roku). Ponieważ do tego czasu mogą zostać zarejestrowane nowe metody lub mogą zostać ujawnione nowe informacje (np. na temat działań niepożądanych), komitet główny będzie oceniał potrzebę wcześniejszej aktualizacji wszystkich wytycznych lub pojedynczych zaleceń w regularnych odstępach czasu.

Podsumowując – proces aktualizacji wytycznych dotyczących pokrzywki jest dobrym przykładem zastosowania zaawansowanej metodologii w medycynie opartej na faktach, jak również uwzględnienia różnorodnych opinii, nie tylko ekspertów z danej dziedziny, którzy zwykle pracują naukowo, lecz także specjalistów, którzy w codziennej praktyce zajmują się leczeniem danej choroby.