Urticaria. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society and the Polish Society of Allergology

Pokrzywka. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego i Polskiego Towarzystwa Alergologicznego

Roman J. Nowicki¹, Elżbieta Grubska-Suchanek¹, Karina Jahnz-Różyk¹, Jerzy Kruszewski², Magdalena Trzeciak¹, Aleksandra Wilkowska¹, Lidia Rudnicka¹, Marek Kulus¹, Magdalena Czarnecka-Operacz², Cezary Kowalewski³, Dorota Krasowska³, Beata Kręcisz³, Maciej Kupczyk³, Magdalena Lange¹, Aleksandra Lesiak¹, Stawomir Majewski¹², Joanna Narbutt¹, Małgorzata Olszewska⁴, Zbigniew Samochocki⁴, Jacek Szepietowski¹³, Radostaw Spiewak¹⁴

¹Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland
²Department of Infectious Diseases and Allergology, Military Institute of Medicine, Warsaw, Poland
³Department of Dermatology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland
⁴Department of Paediatric Pulmonology and Allergology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland
⁵Department of Dermatology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland
⁶Department of Dermatology and Immunodermatology, Medical University of Poznan, Poznan, Poland
⁷Department of Dermatology, Faculty of Medicine and Health Sciences, Jan Kochanowski University, Kielce, Poland
⁸Department of Dermatology and Venerology, Medical University of Lublin, Lublin, Poland
⁹Department of Dermatology and Pulmonology, Medical University of Lodz, Lodz, Poland
¹⁰Department of Dermatology and Oncological Dermatology, Medical University of Lodz, Lodz, Poland
¹¹Department of Dermatology and Venereology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland
¹²Department of Dermatology and Venerology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland
¹³Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Medical University of Wroclaw, Wroclaw, Poland
¹⁴Institute of Experimental Dermatology and Cosmetology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

ABSTRACT

Urticaria has a complex aetiology and pathogenesis, and is characterized by the presence of wheals with accompanying pruritus or skin burning sensation. In 40% of cases, urticaria may be accompanied by angioedema. Depending on the duration, urticaria may be classified as acute or chronic. Acute urticaria is common (25% of the population). Its most common causes include food, drugs, infections, hymenoptera venom, and plant pollen. Acute urticaria does not usually require diagnostic tests. Chronic urticaria is less common...
(1% of the population), and due to its diverse causal factors may cause considerable diagnostic and therapeutic difficulties. Chronic urticaria is divided into induced urticaria and spontaneous urticaria. Diagnosis of chronic urticaria includes detailed medical history, laboratory as well as imaging tests, and consultations with specialists. Therapeutic procedures in urticaria include avoidance of triggering factors, treatment of concomitant diseases, and pharmacological treatment of symptoms. Second-generation antihistamines, used in the doses in compliance with summary of product characteristics, are the treatment of choice in urticaria. When the therapeutic results fail to be satisfactory, an antihistamine drug may be changed to another one. In patients who do not react to standard doses, the dose may be increased four-fold. If there is no improvement after 2–4 weeks of treatment, it is recommended to administer a second-generation antihistamine with omalizumab at the dose of 300 mg every 4 weeks. Also, cyclosporine is recommended in treatment of chronic urticaria. Furthermore, a short-term general treatment with corticosteroids may be considered.

**STRESZCZENIE**

Pokrzywka jest schorzeniem o złożonej etiologii i patogenezie, cechu ujawniającym się występowaniem bąbli pokrzywkowych z towarzyszącym świądem lub pieczeniem skóry. W 40% przypadków pokrzywce może towarzyszyć obrzęk naczynioruchowy. W zależności od czasu trwania pokrzywki dzieli się na ostrą i przewlekłą. Pokrzywka ostra występuje często (25% populacji). Najczęstszymi jej przyczynami są pokarmy, leki, infekcje, jady owadów błonkoskrzydłych i pyłki roślin. Ostra pokrzywka nie wymaga z reguły żadnych badań diagnostycznych. Pokrzywka przewlekła występuje rzadziej (1% populacji) i ze względu na różnorodność czynników przyczynowych może sprawiać duże trudności diagnostyczne i terapeutyczne. Aktualnie pokrzywkę przewlekłą dzieli się na pokrzywkę indukowaną i spontaniczną. Diagnostyka pokrzywki przewlekłej obejmuje szczegółowy wywiad, szereg badań laboratoryjnych i obrazowych oraz konsultacji specjalistycznych. W postępowaniu terapeutycznym uwzględnia się unikanie czynników prowokujących, leczenie schorzeń współistniejących oraz farmakologiczne leczenie objawowe. Lekami z wyboru w pokrzywce są leki przeciwhistaminowe II generacji, które stosuje się w dawkach zgodnych z charakterystyką produktu leczniczego. W przypadku braku zadowalającego efektu terapeutycznego można brać pod uwagę zamianę leku przeciwhistaminowego na inny. U pacjentów nierajujących na dawki standardowe można czterokrotnie zwiększyć dawkę. W przypadku braku poprawy po 2–4 tygodniach leczenia zaleca się dołączenie do leków przeciwhistaminowych II generacji omalizumabu w dawce 300 mg co 4 tygodnie. W leczeniu pokrzywki przewlekłej rekomenduje się również stosowanie cyklosporyny A. Dopuszczalne jest krótkotrwałe leczenie ogólne glikokortykosteroidami.

**Key words:** urticaria, wheal, diagnostics, therapy.

**Słowa kluczowe:** pokrzywka, bąbel pokrzywkowy, diagnostyka, terapia.
DEFINITION AND CLINICAL PRESENTATION

Urticaria is a disease with complex aetiology and pathogenesis. A common feature of all variants of urticaria is the clinical presentation, characterized by a sudden appearance of wheals on the skin. The name of the disease comes from the Latin word urtica (hives) a common plant whose leaves trigger the development of characteristic itching oedematous lesions on the skin.

A wheal is a raised skin lesion, porcelain white or pink in colour, which develops and disappears within 24 hours without scarring.

The size of wheals varies – their diameter may reach from a few millimetres to several centimetres (urticaria gigantea). Sometimes, individual lesions may become confluent and form polycyclic shapes, which cover large skin areas (urticaria circinata). Often wheals spread peripherally: with central clearing, and the lesions persist at the rims (urticaria annularis).

A typical feature of urticaria is severe pruritus and a sensation of skin burning. These symptoms may appear even before the wheals, and scratching the skin can provoke the appearance of new lesions in some cases.

The appearance of wheals may be accompanied by symptoms of angioedema – in about 40% of patients diagnosed with urticaria. This oedema is characterized by a sudden appearance of a limited skin, subcutaneous tissue or mucous membrane oedema, which resolves within 24–72 hours. The appearance of oedema is associated with the sensation of pain, bursting or tension, without pruritus. Oedematous lesions may appear in various localizations, most often the lips or eyelids, occasionally the anogenital area. The oedema may affect the larynx, what can pose a life-threatening risk for the patient.

The underlying cause of urticaria is and increased permeability of blood vessels induced by degranulation of mast cells (mastocytes) and the release of several proinflammatory mediators, predominantly histamine, leukotrienes, and prostaglandins.

The activity of chronic urticaria and its influence on patient well being and comfort is most often assessed with the use of the Urticaria Activity Score (UAS), which is based on evaluating the number of wheals and pruritus intensity in the range of 0 to 3 for every symptom (table 1). It is a simple and clear test based on a numeric scale that can be used both by physicians and patients. A modified UAS, a so-called UAS7, is also very useful as it analyses the intensity of urticarial symptoms for 7 consecutive days. The application of this score allows for positive days. The application of this score allows for the intensity of urticarial symptoms for 7 consecutive days. The application of this score allows for the intensity of urticarial symptoms for 7 consecutive days.

DEFINICJA I OBRAZ KLINICZNY

Pokrzywka jest stanem chorobowym o złożonej etiologii i patogenezie. Wspólną cechą wszystkich odmian pokrzywki jest obraz kliniczny – nagle pojawienie się na skórze bąbli pokrzywkowych. Nazwa schorzenia wywodzi się od łacińskiego słowa urtica – pokrzywa, określającego popularną roślinę, której liście po kontakcie ze skórą powodują powstawanie charakterystycznych, swędzących zmian obrzękowych.

Bąbel pokrzywkowy to wykwit wyniosły ponad poziom skóry, barwy porcelanowobiałej lub różowej, który szybko powstaje i ustępuje w czasie 24 godzin bez pozostawienia śladow.

Wielkość bąbli jest bardzo różna – mogą mieć średnią od kilku milimetrów do kilkunastu centymetrów (urticaria gigantea). Niekiedy poszczególne wykwity łączą się ze sobą, tworząc zarysy wielokoliste, zajmujące duże obszary skóry (urticaria circinata). Często bąble pokrzywkowe szerzą się obwodowo z wchłanianiem się wykwitów w części centralnej i utrzymywaniem się zmian na obrzeżach (urticaria annularis).

Charakterystyczną cechą pokrzywki jest silny świąd lub uczucie pieczenia skóry. Objawy te mogą pojawiać się już przed wystąpieniem bąbli, a drapanie skóry w niektórych przypadkach prowokuje wyjaw nowych zmian chorobowych.

Wysiewowi bąbli mogą towarzyszyć objawy obrzęku naczynioruchowego – dotyczy to ok. 40% pacjentów z rozpoznaniem pokrzywki. Obrzęk ten cechuje się nagłym pojawieniem się ograniczonego obrzęku skóry, tkanki podskórnej lub błon śluzowych, który ustępuje w czasie 24–72 godzin. Wystąpienie obrzęku wiąże się z uczuciem bólu, rozpieczaniem lub napięciem, bez świądu. Zmiany obrzękowe mogą pojawiać się w różnych okolicach, najczęściej w obrębie warg i powiek, niekiedy w obrębie narządów płciowych. Może dochodzić również do obrzęku krztani, co stanowi zagrożenie dla życia pacjenta.

U podłoża pokrzywki leży zwiększone przepuszczalność naczyń krwionośnych spowodowana degranulacją komórek tucznych (mastocytów) i uwolnieniem z nich licznych mediatorów prozapalnych, głównie histaminy, leukotrienów i prostaglandyn.

Do oceny aktywności pokrzywki przewlekłej i jej wpływu na samopoczucie i komfort pacjenta najczęściej stosowany jest wskaźnik UAS (Urticaria Activity Score), oparty na ocenie liczby bąbli pokrzywkowych oraz nasilenia świądu w skali od 0 do 3 pkt dla każdego z objawów (tab. 1). Jest to prosty i przejrzysty test, oparty na skali liczbowej, który może być stosowany zarówno przez lekarza, jak i przez samego pacjenta. Bardzo użyteczna jest modyfikacja wskaźnika UAS, uwzględniająca analizę nasilenia objawów pokrzywki przez 7 kolejnych dni, czyli tzw. UAS7. Zastosowanie tego wskaźnika pozwala na obiektyw-
Objective assessment of the course of urticaria and efficacy of applied therapeutic methods.

**CLASSIFICATION AND CAUSES OF URTICARIA**

There is a wide spectrum various types of chronic urticaria. Moreover, several types of urticaria may be concomitant in a patient.

Urticaria is most often divided on the basis of following criteria: symptom duration, aetiological factors, and pathogenetic mechanisms.

With regard to the disease duration, urticaria is divided into acute and chronic with an accepted time limit being set at 6 weeks after the first appearance of wheals.

Acute urticaria is a common disease. Over 25% of the general population experiences an episode of acute urticaria in their lifetime. This form affects both children and adults. It may vary in intensity and course. In some patients it is mild, transient, while in severe cases it can be a harbinger of life-threatening anaphylactic reactions. Food, drugs, infectious factors, hymenoptera venom, and plant pollen most often cause acute urticaria.

Chronic urticaria, in which symptoms persist continuously or with recurrences and remissions for a period longer than 6 weeks, affects about 1% of the general population. Because of frequent diagnostic and therapeutic difficulties, this type constitutes a considerable challenge in everyday dermatological and allergological practice.

The variety of underlying factors and diverse mechanisms responsible for the development of urticaria causes controversy in regard to classification. In addition, the fact that one patient might be affected by different types of urticaria at the same time makes creating a practically useful classification of urticaria difficult. According to the newest European guidelines chronic urticaria is divided into induced and spontaneous depending on the onset of symptoms and histamine use.

| Symptom intensity score: 0–3 | Wheals | Pruritus |
|-----------------------------|--------|---------|
| 0 – mild | < 20 wheals/24 hours | Present but not annoying or troublesome |
| 1 – moderate | 20–50 wheals/24 hours | Troublesome but does not interfere with normal daily activity or sleep |
| 2 – intense | > 50 wheals/24 hours | Severe, sufficiently troublesome to interfere with normal daily activity or sleep |

UAS7 – the total of points 0–6 for every day is added up for a week (max. week indicator = 42).

**Tabela 1.** Skala UAS do pomiaru nasilenia i aktywności pokrzywki

| Nasilenie objawów w skali 0–3 | Bąble pokrzywkiowe | Świad |
|-------------------------------|---------------------|-------|
| 0                             | Brak                | Brak  |
| 1 – łagodne                   | < 20 bąbli/dobę     | Występuje, ale nie jest dokuczliwy |
| 2 – umiarkowane (średnie)     | 20–50 bąbli/dobę    | Dokuczliwy, ale nie zagraża zdrowiać |
| 3 – duże (intensywne)         | > 50 bąbli/dobę     | Nasilony, zaburza codzienną aktywność i sen |

UAS7 – punkty z każdego dnia (0–6) są sumowane przez tydzień (maksymalny tygodniowy wskaźnik = 42).

**PODZIAŁ I PRZYCZYNY POKRYWKEK**

Spektrum kliniczne różnych odmian pokrzywki przewlekłej jest bardzo szerokie. Ponadto u tego samego chorego może współistnieć kilka odmian pokrzywki.

Jako kryteria podziału pokrzywki przyjmuje się najczęściej czas trwania objawów, czynniki etiologiczne oraz mechanizmy patogenetyczne.

W zależności od czasu trwania procesu chorobowego pokrzywkę dzieli się na ostra i przewlekłą. Umowną granicą czasową jest 6 tygodni od pierwszego wyrwienia bąbli.

Pomimo że osta jest bardzo częstym schorzeniem. W ciągu życia epizodu pokrzywki ostrej doświadcza ponad 25% populacji. Ta postać choroby dotyczy zarówno dzieci, jak i dorosłych. Może mieć bardzo różne nasilenie i przebieg. U części chorych ma charakter łagodny, przemijający, a w przypadkach ciężkich może być zrodzonym nasileniem ujściem reakcji anafilaktycznych. Przyczyną pokrzywki ostrej są najczęściej pokarmy, leki, czynniki infekcyjne, jady owadów błonkoskrzydłych i pyly roślin.

Pomimo że przewlekła, w której objawy utrzymują się w sposób ciągły bądź w postaci nawrotów i remisji powyżej 6 tygodni, dotyczy ok. 1% populacji. Ta odmiana schorzenia stanowi duży problem w codziennym praktyce dermatologicznej i alergologicznej ze względu na często trudności diagnostyczne i terapeutyczne.

Z uwagi na różnorodność czynników odpowiedzialnych za powstawanie pokrzywki przewlekłej i mechanizm leżących u jej podłoża każda próba klasyfikacji budzi pewne kontrowersje. Dodatkowo stworzenie przydatnego w praktyce podziału pokrzywki utrudnia fakt współistnienia różnych odmian choroby u tego samego pacjenta. Zgodnie z najnowszymi zaleceniami europejskimi pokrzywkę przewlekłą dzieli się na...
on the presence or absence of noticeable triggers for the appearance of wheals (table 2).

In spontaneous urticaria, wheals or angioedema develop without a noticeable triggering factor. In the group of spontaneous urticaria with known cause, autoimmune urticaria and infectious urticaria are most common.

In individuals with autoimmune urticaria serum IgG autoantibodies directed against: immunoglobulin E (IgE), high-affinity immunoglobulin E receptor (FcεRI) α-chain, or thyroid antigens. These autoantibodies cause mast cell degranulation with release of inflammation mediators and wheal development.

Induced chronic urticaria includes a number of types such as: inducible urticaria (dermographism), cold-induced urticaria, delayed pressure urticaria, solar urticaria, heat urticaria, vibratory urticaria, cholinergic urticaria, contact urticaria, and aquagenic urticaria (table 3).

**DIAGNOSIS OF URTICARIA**

Acute urticaria does not require diagnostic testing in most cases. In most cases the cause of skin lesions may be determined on the basis of a detailed anamnesis. An exception is a suspicion of acute urticaria caused by food allergy in the first immunological mechanism (IgE-dependent) or a suspicion of other factors that might have caused it, e.g. nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). In patients with acute urticaria triggered by a bite of an insect from the hymenoptera order it is recommended to perform allergological tests (the level of sIgE) to decide on further procedures.

indukowaną (wywołaną) i spontaniczną w zależności od obecności bądź braku uchwytnych bodźców wyzwalaujących wysiewy bąbli (tabl. 2).

W pokrzywce spontanicznej bąble lub obrzęk naczynioruchowy pojawiają się bez zauważalnego czynnika wyzwalającego. W grupie pokrzywek spontanicznych o znanej przyczynie najczęściej odsetek stanowi pokrzywki autoimmunologiczne oraz o podłożu infekcjnym.

U osób z pokrzywką autoimmunologiczną stwierdza się w surowicy obecność autopreципytantów klasy IgG, skierowanych przeciw immunoglobulinie E (IgE), α-receptorz o wysokim powinowactwie do fragmentu Fc immunoglobulinie E (FcεRI) lub antygenom tarczycowym. Autoprzeciwica te powodują degradację komórzek tucznych z uwzględnieniem mediatorów stanu zapalnego i rozwoju bąbli.

Pokrzywka przewlekła indukowana ma wiele odmian, takich jak: pokrzywka wywołana (dermografizm), pokrzywka z zimna, pokrzywka opóźniona z ucisku, pokrzywka świetlna, pokrzywka cieplna, pokrzywka wibracyjna, pokrzywka cholinergiczna, pokrzywka kontaktowa oraz pokrzywka wodna (tabl. 3).

**DIAGNOSTYKA POKRZYWEK**

Ostra pokrzywka w większości przypadków nie wymaga wykonania żadnych badań diagnostycznych. Przyczynę zmian skórnych udaje się najczęściej ustalić na podstawie wnikliwego wywiadu. Wyjątek stanowi podejrzenie pokrzywki ostrej spowodowanej alergią pokarmową w pierwszym mechanizmie immunologicznym (IgE-zależnym) lub podejrzenie istnienia in-
The diagnostic procedure in chronic urticaria is based on an attempt to detect factors causing or leading to disease exacerbation, assessment of the activity level, determination of the disease influence on patients’ daily activities, assessment of treatment efficacy, and exclusion of disease entities, in which symptoms (wheals and oedema) depend on other mediators than the ones produced by mast cells, including interleukin 1 or bradykinin. It includes the following:

- taking detailed medical history with regard to frequency and circumstances of symptom developments, morphology of skin lesions and accompanying subjective symptoms (pruritus, burning sensation), possible provocative factors, skin reaction to physical stimuli, drugs taken, eating habits, infectious foci, concomitant diseases (including allergic, mental and infectious diseases), history of urticaria or angioedema in the family, atopy, past surgeries including anaesthesia, orthopaedic surgeries including implants, and reactions to past treatments;
- basic laboratory tests – obligatory tests: CBC, ESR, or CRP;

nych czynników, które mogły ją wywołać, takich jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Ponadto w ostrej pokrzywce będącej reakcją na użądlenie przez owady błonkoskrzydłe wskazane jest wykonanie badań alergologicznych (badanie poziomu sIgE), co pozwala na ustalenie dalszego postępowania.

Diagnostyka w pokrzywce przewlekłej polega na próbie wykrycia czynników wywołujących lub prowadzących do zaostrzenia choroby, ocenie stopnia aktywności pokrzywki, określaniu wpływu choroby na funkcjonowanie pacjenta, ocenie skuteczności leczenia oraz na wykluczeniu jednostek chorobowych, w których objawy (bąble i obrzęki) zależą od innych mediatorów niż produkowane przez komórki tuczne, w tym od interleukiny 1 lub bradykininy. Obejmuje ona:

- szczegółowy wywiad z uwzględnieniem częstości i okoliczności pojawiania się objawów, morfologii wykwitów skórnych oraz towarzyszących objawów subiektywnych (świad, pieczenie), możliwych czynników prowokujących, reakcji skóry na bodźce fizyczne, przyjmowanych leków, przyzwyczajen żywniowych, ognisk infekcji, chorób współistniejących (m.in. alergicznych, psychicznych, zakaźnych), rodzinnego występowania pokrzywki lub obrzęku naczynioruchowego, atopii, przebytych zabiegów.
- widened laboratory diagnostics – facultative tests in justified cases depending on the medical history may include: thyroid hormone tests, antithyroid and antinuclear antibodies, diagnosis of infections depending on the patient’s exposure and geographical region (e.g. *Helicobacter pylori*), viral hepatitis tests, parasitological tests, cryoglobulin level, complement components, as well as C1-INH level and activity;
- basic imaging tests (chest X-ray, abdominal ultrasound);
- consultations with individually selected specialists (dentist, laryngologist, gynaecologist, urologist in order to search for foci of infections);
- allergy tests (skin prick test and specific IgE concentration) – advisable only in patients with suspected IgE-dependant allergy to airborne and food allergens and hymenoptera venom allergy order;
- physical tests (TempTest, FricTest, dermographometer, tests involving wooden blocks, straps and cylinders with weights, warm water, light exposure, exercise stress test);
- test involving autologous serum (ASST; positive for autoimmune urticaria);
- provocative and elimination diets (an attempt to identify food types inducing the symptoms);
- discontinuation of drugs that are believed to provoke appearance of urticaria (acetylsalicylic acid, other NSAIDs, ACE inhibitors);
- drug provocation tests;
- determination of the level of blood serum trypptide;
- skin biopsy for histopathological evaluation, especially when wheals persist for over 24 hours or disappear leaving visible marks (table 4).

**DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF URTICARIA**

In the majority of cases the diagnosis of urticaria can be easily established, thanks to its characteristic clinical presentation. Urticaria should be differentiated from other diseases that might manifest with wheals, angioedema, or both of these symptoms such as:
- anaphylactic shock;
- mastocytosis;
- autoimmune inflammatory syndromes;
- urticarial vasculitis;
- isolated bradykinin-mediated angioedema, e.g. hereditary angioedema (HAE).

Solar urticaria requires differentiation with porphyria, and polymorphous light eruptions.

Diagnosing urticaria requires differential diagnosis especially in cases when appearance of wheals is accompanied by systemic – headaches, fever, joint pain, swollen lymph nodes, or symptoms originating from abdominal cavity organs.

chirurgicznych (znieczulenia), ortopedycznych (implanty), reakcji na poprzednio stosowane leczenie;
- podstawową diagnostykę laboratoryjną – badania obligatoryjne: morfologia, OB lub CRP;
- rozszerzoną diagnostykę laboratoryjną – badania fakultatywne w uzasadnionych przypadkach, w zależności od wywiadu, mogą obejmować: badanie hormonów tarczycy, oznaczenie poziomu przeciwiać przeciwcząsteczkowych i przeciwdziałających, diagnostykę infekcji zależnie od narażenia pacjentów i regionu geograficznego (np. *Helicobacter pylori*), badania w kierunku wirusowego zapalenia wątroby, badania parazytologiczne, poziom kręgosłupu, poziom składowych dopielna, poziom i aktywność C1-INH;
- podstawowe badania obrazowe (RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej);
- konsultacje specjalistyczne dostosowane indywidualnie do pacjenta (stomatolog, laryngolog, ginekolog, urolog w celu znalezienia ognisk infekcji);
- badania alergologiczne (punktowe testy skórne i stężenie swoistych IgE) – celowe jedynie u pacjentów, w których podejrzewa się alergię IgE-zależną na alergeny powietrznopochodne, pokarmowe lub jady owadów błonkoskrzydłych;
- testy fizykalne (TempTest, FricTest, dermografo-metr, próba klockowa, paskowa, cylindrowa, ciepłą wodą, próbę świetlną, test wysiłkowy);
- test z autologiczną surowicą (ASST, dodatni w przypadku pokrzywki autoimmunologicznej);
- diety eliminacyjne i prowokacyjne (próba identyfikacji pokarmów indukujących objawy);
- odstawanie leków podejrzo-wanych o prowokowanie wysiewów pokrzywki (kwas acetylosalicylowy, inne NLPI, inhibitory ACE);
- próby prowokacji lekami;
- oznaczenie stężenia tryptazy w surowicy;
- pobranie wycinka skóry do badania histopatologicznego, szczególnie w przypadku bąbli utrzymanych się ponad 24 godziny lub u stwierdzających z pozostawaniem widocznych śladów (tab. 4).

**RÓŻNICOWANIE POKRZYWKU**

W większości przypadków rozpoznanie pokrzywki nie budzi wątpliwości ze względu na charakterystyczny obraz kliniczny. Pokrzywka powinna być różnicowana z innymi zespołami chorobowymi, w których mogą występować bąble, obrzęk naczyniowy lub oba te objawy jednocześnie, takim jak:
- wstrząs anafilaktyczny,
- mastocitoza,
- autoimmunologicznie zespoły zapalne,
- pokrzywka naczyniowa,
- mediowane przez bradykininę izolowane obrzęki naczyniowe, np. wrodzony obrzęk naczyniowy (hereditary angioedema – HAE).
Pokrzywka świetlna wymaga różnicowania z porfirią, wielopostaciowymi osukami świetlnymi. Rozpoznanie pokrzywki wymaga diagnoziki różnicowej, szczególnie w tych przypadkach, gdy wysiewom bąbli towarzyszą dolegliwości ogólnoustrojowe – bóle głowy, gorączka, bóle stawów, powiększenie węzłów chłonnych lub objawy ze strony narządów jamy brzusznej.

**GENERAL RULES FOR THE TREATMENT OF URTICARIA**

Therapeutic procedures for urticaria include:
- avoidance of factors triggering clinical symptoms;
- treatment of concomitant diseases;
- pharmacotherapy (treatment of symptoms).

Detection and elimination of factors causing urticaria (food, drugs, physical factors) as well as treatment of concomitant diseases that may cause chronic urticaria are of key importance in therapies. This allows achieving complete, pharmacotherapy free remission in most cases.

Pokrzywka świetlna wymaga różnicowania z porfirią, wielopostaciowymi osukami świetlnymi. Rozpoznanie pokrzywki wymaga diagnoziki różnicowej, szczególnie w tych przypadkach, gdy wysiewom bąbli towarzyszą dolegliwości ogólnoustrojowe – bóle głowy, gorączka, bóle stawów, powiększenie węzłów chłonnych lub objawy ze strony narządów jamy brzusznej.

**OGÓLNE ZASADY LECZENIA POKRZYWKÓW**

Postępowanie terapeutyczne w pokrzywce obejmuje:
– unikanie czynników prowokujących objawy kliniczne,
– leczenie chorób współistniejących,
– farmakoterapię (leczenie objawowe).
Wykrycie i eliminacja czynników wywołujących pokrzywkę (pokarmy, leki, czynniki fizykalne) oraz leczenie chorób współistniejących, które mogą leżeć u podłoża przewlekłej pokrzywki, ma kluczowe znaczenie w postępowaniu terapeutycznym. Takie działania pozwala w większości przypadków na uzyskanie pełnej remisji objawów chorobowych oraz uwalnia pacjentów od potrzeby przewlekłego stosowania leków.

Aktualne zasady farmakoterapii pokrzywek przedstawiono w tabeli 5.

**LEKI PRZECIWHISTAMINOWE II GENERACJI**

Leczenie objawowe pokrzywek należy rozpoczynać od stosowania leków przeciwhistaminowych II generacji (LP II: bilastyna, cetirzyna, desloratadyna, fexofenadyna, lewocetyrizona, loratadyna, rupatadyna), które dzięki dobremu profilowi bezpieczności (brak istotnego działania sedatywnego oraz wpływu na układ krążenia) mogą być stosowane w terapii przewlekłej. Wykrycie i eliminacja czynników wywołujących pokrzywkę (pokarmy, leki, czynniki fizykalne) oraz leczenie chorób współistniejących, które mogą leżeć podłoża przewlekłej pokrzywki, ma kluczowe znaczenie w postępowaniu terapeutycznym. Takie działania pozwala w większości przypadków na uzyskanie pełnej remisji objawów chorobowych oraz uwalnia pacjentów od potrzeby przewlekłego stosowania leków.

Aktualne zasady farmakoterapii pokrzywek przedstawiono w tabeli 5.
most cases, the use of omalizumab brings spectacular improvement both in chronic spontaneous urticaria and the majority of types of induced urticaria. The most commonly recommended dose is 300 mg administered in one injection – every 4 weeks. The use of this drug is limited by the high cost of treatment in some countries.

Since January 2020 treatment of chronic urticaria with omalizumab may be reimbursed within the framework of drug program called Treatment of Spontaneous Chronic Urticaria (ICD-10: L50.1) (table 6). It ensured the access to biological therapy for patients affected by a severe form of the disease. Treatment within the program should be led by physicians specializing in dermatology and allergology that have experience in administration of biological therapies.

CYCLOSPORIN (CSA)

When there is no satisfactory reaction to high doses of the second-generation antihistamines and omalizumab is either ineffective or unavailable, after 6 months of treatment (or earlier of urticaria is exacerbated) it is recommended to add cyclosporin, an immunosuppressive drug that inhibits release of mediators from the mast cells. Despite the possibility of adverse effects, cyclosporin is considered safer as compared to systemic glucocorticoids.

GLUCOCORTICOSTEROIDS

Long-term use of glucocorticosteroids in urticaria is contraindicated because of possible adverse events. Short-term therapy with glucocorticosteroids may be considered in patients with a severe disease course.

Topical use of preparations containing glucocorticosteroids in urticaria is not recommended.

CONCLUSIONS

Clinical diagnosis of urticaria is not problematic in the majority of cases as its clinical presentation is characteristic. In many cases it is difficult to determine the factors that cause symptoms to appear.

Chronic urticaria constitutes a challenging clinical problem due to long-term and troublesome nature of symptoms, unsatisfactory treatment results observed in numerous patients and significant decrease in their quality of life associated with it.

To diagnose the cause of chronic urticaria it is of key importance to take detailed medical history that allows for directing further course of tests as well as limit intense and pricey diagnostics.

OMALIZUMAB

W przypadku braku poprawy po 2–4 tygodniach lub wcześniej przy nasilonych objawach pokrzywki jako terapię trzeciego wyboru zaleca się dołączenie do stosowanych LP II omalizumabu, leku biologicznego z grupy przeciwiał monoklonalnych anty-IgE. W większości przypadków stosowanie omalizumabu przynosi spektakularną poprawę zarówno w przewlekłej pokrzywce spontanicznej, jak i w większości odmian pokrzywki indukowanej. Najczęściej zaleca się dawkę leku to 300 mg podawaną w jednorazowej iniekcji co 4 tygodnie. Wysoki koszt leczenia znacząco ogranicza możliwość stosowania tego leku w niektórych krajach.

Od stycznia 2020 roku leczenie przewlekłej pokrzywki omalizumabem może być realizowane w ramach programu lekowego Leczenie przewlekłej pokrzywki spontanicznej (ICD-10: L50.1) (tab. 6). Oznacza to zapewnienie dostępu do terapii biologicznej pacjentom z ciężką postacią choroby. Leczenie w programie powinno być prowadzone przez lekarzy specjalistów dermatologii i allergologii mających doświadczenie w stosowaniu terapii biologicznych.

CYKLOSPORYNA (CSA)

W przypadku braku satysfakcjonującej reakcji na duże dawki LP II oraz nieskuteczności leczenia omalizumabem lub jego niedostępności po 6 miesiącach terapii (lub wcześniej w przypadku nasilonej pokrzywki) rekomenduje się dołączenie do LP II cyklosporyny A, leku immunosupresyjnego i hamującego uwalnianie mediatorów z komórek tucznych. Pomiędzy potencjalną możliwością wywoływania szeregu działań niepożądanych cyklosporyna jest znacznie bezpieczniejsza w terapii długoterminowej w porównaniu z ogólnie podawanymi glikokortykosteroidami.

GLIKOKORYSTEROIDY

Przewlekłe stosowanie glikokortykosteroidów w pokrzywce jest przeciwnie wskazane ze względu na liczne działania niepożądane. Krótkotrwała glikokortykosteroidoterapia jest dopuszczalna jedynie w przypadku znacznych zaostrzeń choroby.

Miejscowe stosowanie glikokortykosteroidów w pokrzywce nie jest zalecane.
Table 6. Treatment of spontaneous chronic urticaria (ICD-10: L50.1, premise B107 to the Minister of Health regulation, conditions as of 1.01.2020)

Classification criteria

1. Age ≥ 12 years old
2. A documented, at least 6-month-long history of spontaneous chronic urticaria prior to program qualification (counting from the day when symptoms appeared)
3. Severe form of urticaria with the following scores: a) Urticaria Activity Score: UAS7 ≥ 28 and b) Dermatology Life Quality Index DLQI ≥ 10
4. Resistant spontaneous chronic urticaria in case when in the period prior to program qualification expected improvement in symptom control was not achieved with H1 second-generation antihistamines taken in a dose that was 4 times higher than the standard dose for the period of minimum 4 weeks
5. In case of women and menstruating girls informed consent for birth control is required during the treatment

Omalizumab dosage

Omalizumab should be administered according to the dosage specified in current Summary of Product Characteristics, i.e. 300 mg administered subcutaneously every 4 weeks
1. The treatment with omalizumab should be discontinued after 24 weeks from the treatment commencement (administration of the first drug dose). The patient should not discontinue the treatment involving an antihistamine drug. During the time when patient’s participation in the drug program is suspended, the physician should decide about usage of the antihistamine drug
2. Patients with reinstated treatment with omalizumab should continue their treatment with the dose specified in the Summary of Product Characteristics for subsequent 24 weeks, i.e. 300 mg administered subcutaneously every 4 weeks

Exclusion criteria

1. No response to treatment with omalizumab after administration of the 3rd dose and assessment during the 12th week on the basis of criteria for treatment efficacy defined as UAS7 > 16 or DLQI ≥ 10
2. Pregnancy or lactation
3. Appearance of any contraindication for omalizumab use
4. Isolated angioedema
5. Appearance of wheals that is a sign of other diseases, e.g. anaphylaxis, neoplastic diseases, mastocytosis, or parasitic infections
6. Confirmed urticarial vasculitis
7. Ongoing therapy with anti-neoplastic drugs, immunoglobulins or other biological drugs
8. Patient’s failure to comply with physician’s recommendations

Duration of treatment in the program

Treatment with omalizumab is suspended after 24 weeks. During the treatment suspension the patient remains in the drug program and is observed to control the disease (appointments very 4–6 weeks), and in case the disease worsens, the physician should decided about the repeated administration of the drug. A patient for whom the therapy with omalizumab was suspended, and who experienced significant improvement in the disease control and quality of life thanks to previous treatment, may be included into the program again by the physician if during the follow-up examination, disease relapse (as defined by an increase in UAS7 to the level that is not lower than 16, and the patient does not meet the criteria for program exclusion) was confirmed. For patients in whom within 24 weeks counting from the day when the therapy was suspended there was no significant decrease in disease control, the treatment with omalizumab and participation in the drug program ends.

A patient may be qualified again for the therapy involving omalizumab if he/she meets the inclusion criteria and does not meet any of the exclusion criteria

Criteria for renewed inclusion into the program

Patients in whom administration of an active substance included in the program and given according to its description may be included in the program again if:

a) Adverse events appeared, but subsided when the drug was discontinued or the treatment was used or
b) There is a planned break in the treatment.

Renewed qualification to the program is performed by the physician

Tests upon qualification

1. Assessment of patient’s general condition based on their medical history
2. Assessment of intensity of urticarial symptoms: a) Urticaria Activity Score: UAS7, b) Dermatology Life Quality Index: DLQI
3. CBC with smear
4. CRP
5. TSH
6. Alanine aminotransferase (ALAT)
7. Serum creatinine and urea
8. Pregnancy test for women at child-bearing age

Treatment monitoring

1. Every 4 weeks from the moment when the first drug dose was administrated:
   1. Clinical assessment with evaluation of treatment efficacy and quality of life (completed UAS7 and DLQI)
   2. Detailed medical history regarding the condition of health and possible adverse events
After 12th and 24th week of treatment:
1. Clinical assessment with evaluation of treatment efficacy and quality of life (completed UAS7 and DLQI)
2. CBC with smear
3. CRP
4. TSH
5. ALAT
6. Pregnancy test for women at child-bearing age
7. Assessment of patient’s general condition based on their medical history

Monitoring during the treatment (after 24 weeks of treatment with omalizumab)

Every 4–6 weeks from the treatment suspension:
1. Clinical assessment with evaluation of treatment efficacy and quality of life (completed UAS7 and DLQI)
2. Detailed medical history regarding the condition of health and possible adverse events

Program monitoring

1. Gathering the data regarding treatment monitoring in patient’s medical file, and providing the data every time the National Health Fund Controller requests access to it
2. Completion of data included in the register (SMPT) available via a mobile application provided by the Voivodeship Division of National Health Fund as frequency as specified in the program’s description and at the end of the treatment
3. Provision of reporting and accounting information to the National Health Fund: information is to be provided to the National Health Fund as hard or electronic copies according to the requirement published by the National Health Fund

Table 6.

| Table 6. Cont. |
|----------------|
| II. After 12th and 24th week of treatment: |
| 1. Clinical assessment with evaluation of treatment efficacy and quality of life (completed UAS7 and DLQI) |
| 2. CBC with smear |
| 3. CRP |
| 4. TSH |
| 5. ALAT |
| 6. Pregnancy test for women at child-bearing age |
| 7. Assessment of patient’s general condition based on their medical history |

Monitoring during the treatment (after 24 weeks of treatment with omalizumab)

Every 4–6 weeks from the treatment suspension:
1. Clinical assessment with evaluation of treatment efficacy and quality of life (completed UAS7 and DLQI)
2. Detailed medical history regarding the condition of health and possible adverse events

Program monitoring

1. Gathering the data regarding treatment monitoring in patient’s medical file, and providing the data every time the National Health Fund Controller requests access to it
2. Completion of data included in the register (SMPT) available via a mobile application provided by the Voivodeship Division of National Health Fund as frequency as specified in the program’s description and at the end of the treatment
3. Provision of reporting and accounting information to the National Health Fund: information is to be provided to the National Health Fund as hard or electronic copies according to the requirement published by the National Health Fund

Tabela 6. Leczenie przewlekłej pokrzywki spontanicznej (ICD-10: L50.1, zał. B107 do rozporządzenia Ministra Zdrowia, warunki wg stanu na 1.01.2020 r.)

Kryteria kwalifikacji

1. Wiek ≥ 12. roku życia
2. Udokumentowana co najmniej 6-miesięczna historia przewlekłej pokrzywki spontanicznej poprzedzająca kwalifikację do programu
3. Ciężka postać pokrzywki, ze wskaźnikami: a) Skali aktywności pokrzywki – UAS7 ≥ 28 oraz b) jakości życia zależnych od zmian skórnych – DLQI ≥ 10
4. Oporna przewlekła pokrzywka spontaniczna, gdy w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano oczekiwanej poprawy kontroli objawów po leczeniu lekami przeciwhistaminowymi H1 II generacji przyjmowanymi w dawce 4-krotnie przekraczającej dawkę standardową przez okres minimum 4 tygodni
5. W przypadku kobiet i miesiączkujących dziewcząt wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia

Dawkowanie omalizumabu

Omalizumab należy dawkować zgodnie z zaleceniami zawartymi w aktualnej charakterystyce produktu leczniczego, tj. 300 mg podawanych podskórnie co 4 tygodnie
1. Leczenie omalizumabem należy zawiesić po 24 tygodniach od rozpoczęcia terapii (podania pierwszej dawki leku). Pacjent nie powinien przerywać leczenia pokrzywki przeciwhistaminowymi. W razie zawieszenia leku przeciwhistaminowego pozostaje do decyzji lekarza
2. U pacjentów, u których odwiesza się leczenie omalizumabem, terapia powinna być kontynuowana z zastosowaniem dawki określonej w charakterystyce produktu leczniczego przez okres kolejnych 24 tygodni, tj. 300 mg podawanych podskórnie co 4 tygodnie

Kryteria wyłączenia

1. Brak odpowiedzi na leczenie omalizumabem po podaniu 3. dawki leku – ocena w 12. tygodniu na podstawie kryteriów skuteczności leczenia zdefiniowanych jako UAS7 > 16 lub DLQI ≥ 10
2. Ciąża lub laktacja
3. Wystąpienie któregokolwiek z przeciwwskazań do stosowania omalizumabu
4. Izolowany obrzęk naczynioruchowy
5. Wysiewy bąbli pokrzywkowych będący objawem innych schorzeń, np. anafilaksji, chorób nowotworowych, mastocytozy czy infekcji pasożytarnych
6. Potwierdzona pokrzywka naczyniowa
7. Aktualna terapia lekami przeciwnowotworowymi, immunoglobulinami lub innymi lekami biologicznymi
8. Niestosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich

Określenie czasu leczenia w programie

Po upływie 24 tygodni leczenie omalizumabem zostaje zawieszone. W trakcie zawieszenia terapii pacjent pozostaje w programie lekowym i jest obserwowany w zakresie kontroli choroby (wizyty co 4–6 tygodni), a w przypadku istotnego pogorszenia kontroli choroby lekarz może zdecydować o ponownym rozpoczęciu podawania leku. Pacjent, u którego zawieszono leczenie
The Polish programme of chronic spontaneous urticaria treatment using omalizumab, which is currently implemented, adapts instructions how to use this medicine contained in the recommendations and will certainly improve its availability.

It should be emphasized that all diagnostic and therapeutic decisions are made by the physician individually for each patient. These recommendations are solely a general summary of the most current...
knowledge about urticaria. This article is not a recommendation for a particular product or manufacturer.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

References

Piśmiennictwo

1. Criado P.R., Criado R.F., Maruta C.W., Dos Reis V.M.S.: Chronic urticaria in adults: state-of-the-art in the new millennium. An Bras Dermatol 2015, 90, 74-89.
2. Ferrer M., Bartra J., Gimenez-Arnau A., Jauregui I., Labrador-Horrillo M., Ortiz de Frutos J., et al.: Management of urticaria: not too complicated, not too simple. Clin Exp Allergy 2015, 45, 731-743.
3. Fine L.M., Bernstein J.A.: Urticaria guidelines: consensus and controversies in the European and American Guidelines. Cur Allergy Asthma Rep 2015, 16, 30.
4. Kaplan A.: Diagnosis, pathogenesis and treatment of chronic spontaneous urticaria. Allergy 2018, 73, 1393-1414.
5. Pokrzywki – rozpoznawanie i leczenie. Stanowisko Panelu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. J. Kruszewski, R. Nowicki, R. Śpiewak (eds.): Medycyna Praktyczna, Kraków 2011.
6. Maurer M., Magerl M., Metz M., Siebenhaar F., Weller K., Krause K.: Practical algorithm for diagnosing patients with recurrent wheals or angioedema. Allergy 2013, 68, 816-819.
7. Stasikowska M., Popow T.A., Kralimarkova T., Lazarova C., Kraeva S., Popova D., et al.: The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. J Allergy Clin Immunol 2010, 125, 676-682.
8. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., Abdul Latiff A.H., Baker D., Ballmer-Weber B., et al.: The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. Allergy 2018, 73, 1393-1414.

Received: 21.01.2020
Accepted: 3.02.2020

How to cite this article
Nowicki R.J., Grubska-Suchanek E., Jahnz-Różyk K., Kruszewski J., Trzeciak M., Wilkowska A., Rudnicka L., Kulus M., Czarnecka-Operacz M., Kowalewski C., Krasowska D., Kręcisz B., Kupczyk M., Lange M., Lesiak A., Majewski S., Narbutt J., Olszewska M., Samechcki Z., Szeptirowski J., Śpiewak R.: Urticaria. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society and the Polish Society of Allergology. Dermatol Rev/Przegl Dermatol 2020, 107, 1–14. DOI: https://doi.org/10.5114/dr.2020.93966.