

Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V04230240

Urticaria

Sebastian Vigand Svendsen, Natascha G. K. Lange, Morten J. Christensen, Charlotte G. Mørtz & Carsten Bindslev-Jensen

Hudafdeling I og Allergicentret, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger 2023;185:V04230240

HOVEDBUDSKABER

Kronisk urticaria (CU) forekommer hos 0,5-1% af befolkningen og varer som regel i årevis.

CU er en klinisk diagnose, som kan skyldes autoimmunitet, og supplerende blodprøver eller allergiudredning er sjældent indiceret.

Kontinuerlig terapi med moderne antihistaminer og eventuelt omalizumab er effektivt.

Når patienten henvender sig i konsultationen med urticaria, er vedkommende ofte bekymret og oplever markant negativt påvirket hverdag og livskvalitet. Patienten har ofte selv stillet diagnosen via internettet og har påbegyndt livsstilsændringer såsom diæt, skift af vaskepulver og hudplejemidler [1]. Lægens opgave er derfor at verificere diagnosen, aflive fejlopfattelser og iværksætte relevant behandling. Formålet med denne artikel er at vejlede klinikere i håndtering af patienter med kronisk urticaria.

DEFINITION OG KLASSIFIKATION

Urticaria (latinsk substantiv, urtica: nælde) defineres ved tilstedeværelse af kvadler – og hos cirka 40% af patienterne er der samtidigt angioødem [2, 3]. En mindre andel patienter oplever udelukkende angioødem [3].

Kvadler er skarpt afgrænsede, kløende, dermale hævelser med central afblegning (ødem) og perifert reflekseryttem (flare), som fremstår heterogene i antal og størrelse. Den enkelte kvadel svinder inden for nogle timer (altid < 24 timer), men afløses af nye kvadler.

Angioødem defineres som hævelser af dermis og subcutis og/eller mucosa og submucosa og involverer almindeligvis løsbundet hud i ansigt (læber og øjenomgivelser). Symptomerne er ofte smerter, prikkende samt brændende fornemmelser. Angioødem regredierer langsomt (typisk 2-3 dage) og inddeles på baggrund af ledsagende kvadler (histaminerg angioødem) eller som monosymptom (histaminerg eller bradykininerg angioødem).

I guidelines skelnes mellem akut urticaria (AU) og kronisk urticaria (CU) defineret ved varighed af symptomer i henholdsvis kortere (<) eller længere (\geq) tid end seks uger [2]. Patienter vil dog ofte fremmøde, før de seks uger er gået, hvormed klassifikationen er af mindre betydning ved første konsultation.

Epidemiologi

Epidemiologiske data er sparsomme [2]. AU og CU debuterer ofte i 20-40-årsalderen, er hyppigere forekommende hos kvinder end mænd og med en livstidsprævalens på 20% for AU og 0,5-1% for CU [2, 4].

Sygdomsaktiviteten svinder spontant, men cirka 50% af patienterne oplever vedvarende symptomer efter ti år

[5].

PATOGENESE

Patogenesen ved histaminerg urticaria/angioødem er simpel. Symptomerne skyldes degranulering af mastceller i hud og/eller slimhinder; højtliggende mastceller ved urticaria og dybereliggende ved angioødem. Histamin og en lang række vævsaktive mediatorer udløser vasodilatation, hvorved der opstår kvadler ved urticaria og ødem ved angioødem, mens reflekserytem (rødme om kvadlen) og kløe er udløst af sensorisk nervestimulation [6].

Der er mange årsager til aktivering af mastcellen. Den hyppigste årsag er af autoimmun karakter, hvor endogene allergener (f.eks. thyroperoxidase og interleukin (IL)-24) bindes til immunglobulin (Ig) E på mastcellen (type I-autoimmunrespons: »autoallergi«) eller via autoantistoffer (IgE eller IgG) målrettet IgE og/eller mastcellens højaffinitets-IgE-receptor, om end autoimmunitet dog kun erkendes hos cirka halvdelen af patienterne [6, 7]. I andre tilfælde aktiveres mastcellen af mediatorer fra andre celler og uden IgE [6, 7].

En gruppe patienter oplever urticaria udløst af eksogene, fysiske/kemiske stimuli, benævnt kronisk inducerbar urticaria (CIndU), men patogenesen bag aktivering af mastcellen er ukendt [8, 9].

En mindre andel af de monosymptomatiske tilfælde af angioødem skyldes bradykinin, som overvejende består af 1) den familiære form, såkaldt hereditært angioødem (cirka 150 patienter i Danmark), 2) erhvervet angioødem ofte i forbindelse med malignitet samt 3) angioødem udløst af behandling med angiotensinconverterende enzym-hæmmer [10].

DIAGNOSTISK TILGANG TIL URTICARIA

Akut urticaria

AU ses langt oftest i forbindelse med infektion (viral/bakteriel), om end der mangler solide epidemiologiske data. Desuden kan AU ses i forbindelse med vaccination og stress, uden at der med sikkerhed findes en kausal sammenhæng.

AU ses ligeledes ved klassisk, IgE-medieret, allergisk reaktion (type 1-allergi, f.eks. over for fødevarer), hvor der stort set altid er ledsagesymptomer fra andre organsystemer (f.eks. luftveje og det gastrointestinale system), eller som monosymptom ved lægemiddelreaktioner – både non- (f.eks. morfika) og IgE-medierede (f.eks. penicillin). Alternativt kan det dreje sig om kontakturticaria ved direkte hudkontakt (f.eks. latex). Patienter med urticaria, som er i risiko for anafylaksi, bør henvises til relevant, allergologisk udredning.

Kronisk urticaria

Diagnosen kronisk spontan urticaria (CSU) stilles ved hjælp af anamnesen og objektiv undersøgelse (**Tabel 1** og **Figur 1**) [2, 6, 8, 9]. På grund af lidelsens flygtige natur er patientens egne fotos ofte en hjælp til at stille diagnosen.

TABEL 1 Klassifikation og udredning af urticaria [2, 6, 10].

Type	Undertype	Rutineudredning	Udvidet udredning*
Spontan urticaria og histaminergt angioødem	Akut urticaria	Ingen rutinetest medmindre anamnese er særlig suggestiv: infektioner, histaminfrigørende lægemidler, type I-allergi (almindeligvis med ledsagesymptomer)	Ingen
	Kronisk urticaria Kendt årsag: autoreaktivitet, infektionsudløst, intolerance ^d , allergi, interne sygdomme Ukendt årsag	Hæmoglobin, leukocytdifferentialtælling, CRP/SR, anti-TPO ^e , total IgE ^c	Autoantistoffer med BHRA, ASST Infektion: gastrointestinale infektioner som <i>Helicobacter pylori</i> , viral hepatitis og fæcesundersøgelse for patogener, tandcaries og kronisk rhinitis Stofskiftesygdom: TSH og autoantistoffer Mistanke om allergisk reaktion: tryptase, allergologisk udredning med SPT og/eller specifik IgE og provokation ^f
Kronisk inducerbar urticaria og histaminergt angioødem	Kulde ^a	Kuldeprovokation, f.eks. med TempTest, isterningetest	CRP/SR og leukocytdifferentialtælling
	Varmeudløst ^a	Varmeprovokation, f.eks. med TempTest	Ingen
	(Forsinket) tryk ^a	Tryktest	Ingen
	Solar	UV-test med UVA-, UVB- og synligt lys-provokation	Udeluk andre lysdermatoser og fotosensibiliserende medicin ^b
	Urtikariel dermatografisme/ urticaria factitia	Let traumatisering af huden: friktionstest	Ingen
	Aquagen: temperatur-uafhængig	Provokation ved kropstemperatur med vådt klæde Udeluk kolinerg urticaria, kulde- og varmeurticaria	Ingen
	Kolinerg	Anstrengelsestest med passiv eller aktiv opvarmning af kerntemperatur: løbebånd og cykeltest	Ingen
	Kontakt	Provokationstest: SPT, epikutantest, specifik IgE	Ingen
Vibratorisk angioødem		Vibrationstest, f.eks. med Vortex-mixer	Ingen
	Bradykinergt angioødem	<i>Medfødt: HAE</i> C1-INH-mangel: HAE type 1 Dysfunktionel C1-INH: HAE type 2 HAE med normal C1-INH: østrogenafhængigt angioødem Ukendt, genetisk årsag	Komplementprofilscreening: C1-INH Bestyrket mistanke suppleres med måling af: C1-INH funktionel, C1-INH massekoncentration, C4c og C1q ^f
<i>Erhvervet</i>	Spontan	Baseret på individuel vurdering	Regime som for HAE og/eller kronisk urticaria
	ACE-I-udløst	Hæmoglobin, leukocytdifferentialtælling, CRP/SR og TSH	Komplement total: CH50
	C1-INH-mangel: øget	Ingen i tilfælde af ACE-I, obs. CAVE-registrering	
	C1-INH-katabolisme		

AAE = erhvervet angioødem som følge af C1-INH-mangel; ACE-I = angiotensinkonverterende enzym-inhibitor; anti-TPO = thyroideperoxidaseantistof; ASST = autolog serum-hud-test; BHRA = basofil histamin release-assay; C1, C1q, C4c: komplementfaktorer C1, C1q, C4c; C1-INH = komplement C1-inhibitor; CH50: blodprøve til overordnet analyse af komplementsystemet; HAE = arveligt angioødem; Ig = immunoglobulin; SR = sænkingsreaktion; strep-A = gruppe A-streptokokker; SPT = hudpricktest; TSH = thyroideastimulerende hormon; UV-A/B = ultraviolet stråling type A og B.

a) Provokation med kulde, tryk og varme gøres også for at fastsætte tærskelværdi.

b) Eksempler på fotosensibiliserende lægemidler: antibiotika (tetracyclin, doxycyclin, ciprofloxacin, sulfonamider), svampemidler (voriconazol), malariamidler, vanddrivende (thiazider), antidepressiva (citalopram, amitriptylin).

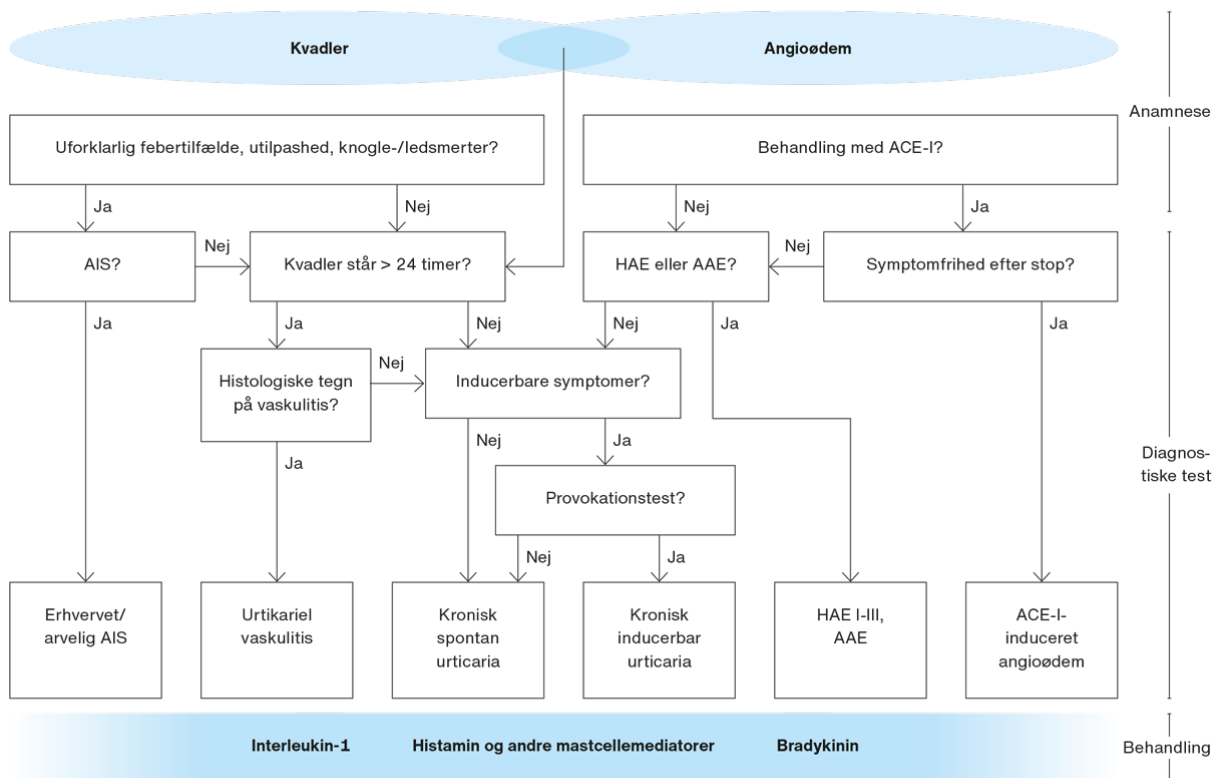
c) Foretages kun i specialiseret center.

d) Eksempelvis NSAID, morfika.

e) Baseret på anamnese.

f) Differentialdiagnostisk mistanke om AAE.

FIGUR 1 Diagnostisk algoritme for patienter med kronisk urticaria, en oversættelse fra [2]. Patienter med kronisk urticaria bør vurderes med henblik på differentialdiagnoser. Klinikerne kan lade sig vejlede af denne diagnostiske algoritme i kombination med oplysningerne i Tabel 1. Den kliniske håndtering af patienterne bør indledningsvist baseres på objektive observationer (kvadler og/eller angioødem), og afhængigt heraf bør anamnesen rettes mod ledsagesymptomer, lægemiddelindtag (inkl. effektive behandlinger og mulige udløsende årsager) og inducerbare symptomer. Parakliniske undersøgelser og provokationstest kan foretages i udvalgte tilfælde med vejledning fra Tabel 1.



AAE = erhvervet angioødem som følge af C1-inhibitormangel; ACE-I = angiotensionkonverterende enzym-inhibitor; AIS = autoinflammatorisk sygdom; HAE = arveligt angioødem.

Anamnesen bør indeholde information om debuttidspunkt, debutvarighed, frekvens af anfald, sværhedsgrad af kløen, distribution og morfologi af kvadler/angioødem (Tabel 1). Derudover beskrives varighed af den enkelte kvadel (< 24 timer) eller enkelte hævelse (< 2-3 dage), udløsende og/eller forværende faktorer (fysisk aktivitet, stress, infektioner, fødevarer- og lægemiddelindtag) samt konsekvent udløsende fysiske/kemiske stimuli (CIndU). Ledsagesymptomer såsom smerter, muskuloskeletale gener, konjunktivitis og febrilia er atypiske (se under differentialdiagnostiske overvejelser). Derudover beskrives allergier, komorbiditeter (autoimmun sygdom, intern sygdom og tandstatus), rejseanamnese, familiær disposition, påvirkning af livskvalitet og respons på tidligere relevant behandling.

Parakliniske undersøgelser kan foretages efter individuel vurdering (Tabel 1), men bør minimeres. Histologisk undersøgelse bør kun udføres i differentialdiagnostisk øjemed såsom ved mistanke om urtikariel vaskulitis (Figur 1). Egentlig vaskulitis ses ikke ved urticaria, selv om der ofte findes infiltrater af bl.a. neutrofile granulocytter omkring karrene [11].

Udredningen af CSU afslører sjældent en årsag ud over kronisk infektion, stofskiftelidelse eller autoimmunitet; sidstnævnte kan bestemmes med en kommercielt tilgængelig in vitro-test (histamin release-test). Testen er ikke nødvendig for diagnosen, men hjælper patienten til en forståelse for, at »sygdommen kommer indefra«, og er tillige vist at korrelere til behandlingssucces [12].

Kronisk inducerbar urticaria

CIndU diagnosticeres på baggrund af anamnese og eventuel provokationstest (Tabel 1) [8, 9]. Blandingsformer ses hyppigt mellem CSU og CIndU (Figur 1 og Tabel 1).

Differentialdiagnostiske overvejelser

Urticaria kan være et tidligt symptom på sjældnere sygdomme, som ofte diagnosticeres med flere års latens. Mistanken bør vækkes i tilfælde af, at kvadlen står i samme lokalisation > 24 timer (urtikariel vaskulitis) og heler op med hyperpigmentering, samt at patienten oplever hudsmærter frem for kløe eller har ledsagesymptomer såsom feber og led-/muskelsmerter (autoinflammatoriske syndromer) [13] (Figur 1).

BEHANDLING AF KRONISK URTICARIA

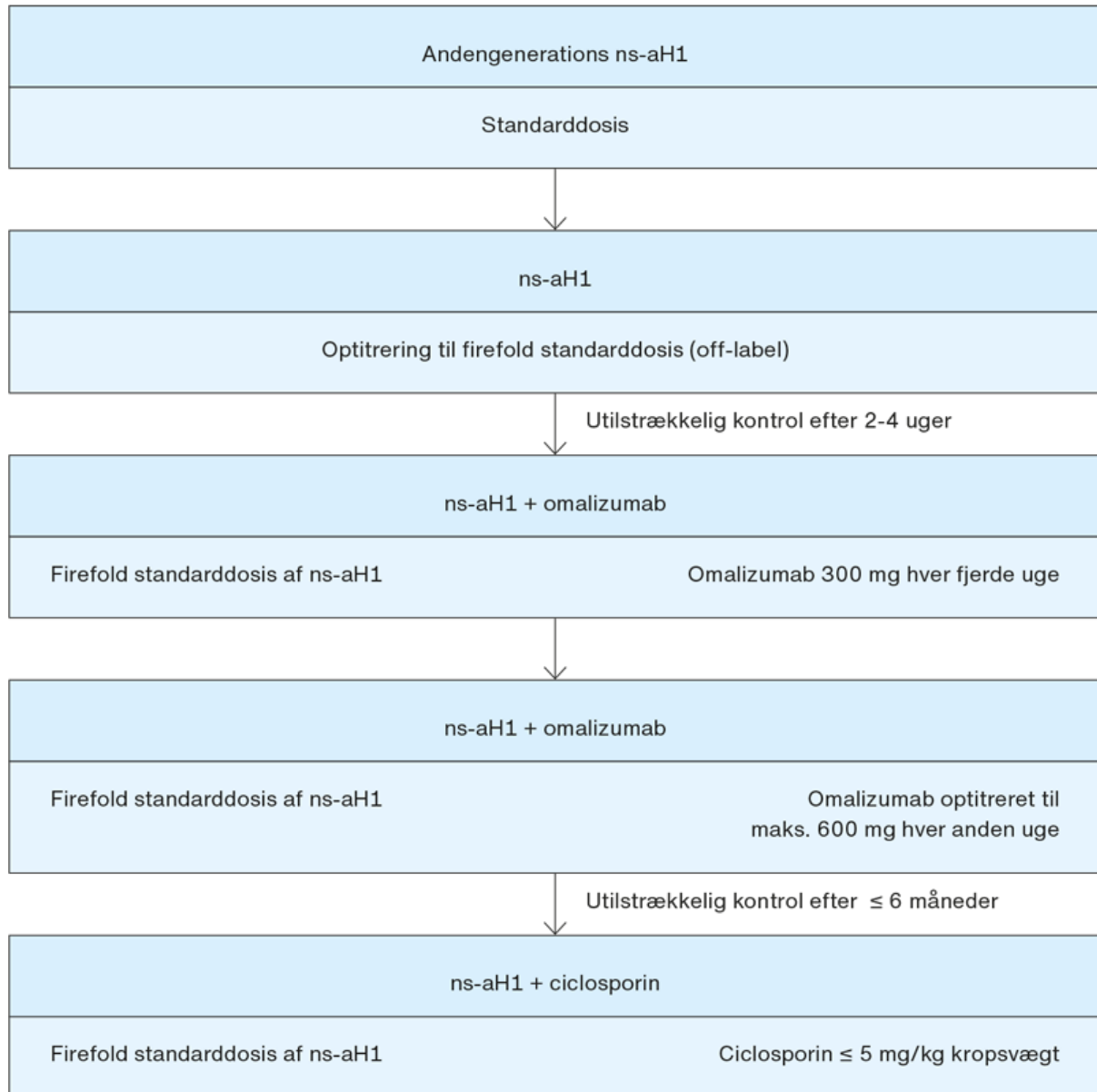
Patienter med CU oplever påvirket livskvalitet som følge af utilregnelige anfald, generende symptomer og associerede komorbiditeter (angst og depression) og medfører personlige og samfundsmæssige omkostninger [14, 15]. Derfor tilstræber behandlingen at kontrollere sygdommen og genoprette livskvalitet indtil spontan remission.

Initialt er det centralt at opnå kontrol over patientens symptomer, hvorfor kontinuerlig terapi er anfaldsbehandling overlegen [2, 8]. Eventuelle, forværrende faktorer bør samtidigt forsøges elimineret. Sygdomsaktiviteten monitoreres via validerede spørgeskemaer, herunder Urticaria Activity Score [16] og Urticaria Control Test [17]. I tilfælde af ledsagende angioødem anbefales Angioedema Activity Score [18] og Angioedema Control Test [19]. Patienternes livskvalitet bør monitoreres med Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire [20] og/eller Angioedema Quality of Life Questionnaire [21]. Nye, patientrapporterende, applikationsbaserede monitoreringssystemer er under udvikling og tilgængelige på dansk [22].

Farmakologisk behandling

Urticaria behandles indledningsvist med andengenerations, nonsederende H₁-antihistaminer (ns-aH1) i standarddosis (**Figur 2**). Valg af præparat er individuelt, men nogle antihistaminer besidder dosisafhængig sedation og bør undgås ved dosisøgning og til f.eks. trafikpiloter. Desloratadin og fexofenadin er tilladt til trafikpiloter i standarddosering. Førstegenerations (sederende) antihistaminer har ingen plads i behandlingen. Ved utilstrækkelig kontrol øges dosis firfold af ns-aH1 (off-label, men i henhold til internationale guidelines) [2]. Herved opnås kontrol hos cirka 80% af patienterne [23]. Monoterapi med antihistamin varetages i primærsektoren.

FIGUR 2 Behandlingsvejledning for kronisk urticaria, en oversættelse fra [2]



ns-aH1 = nonsederende H₁-antihistaminer.

Behandling af ns-aH1-resistent CU suppleres med omalizumab, som er et rekombinant, humaniseret anti-IgE-antistof af IgG-type. Opstartsdosis af omalizumab er 300 mg subkutant hver fjerde uge, som (off-label) kan øges i dosis og/eller administreres med kortere interval (Figur 2). Dosis er uafhængig af niveauet af total serum-IgE [24]. Bivirkninger ud over hovedpine rapporteres sjældent. Cirka to tredjedele af de ns-aH1-resistente patienter responderer på omalizumab [23] og opnår ofte symptomkontrol inden for 4-8 uger, mens en lille del (overvejende patienter med type 2b-autoimmunitet) responderer senere, men ofte inden for nogle måneder [25]. Behandling med omalizumab er en hospitalsopgave.

Patienter, som ikke opnår kontrol på kombinationsterapi (cirka 5%), bør tilbydes off-label-behandling med ciclosporin (eventuelt andre immunsupprimerende farmaka), hvilket er en specialistopgave hos f.eks. dermatologer, allergologer, pædiatere og lungemedicinere. Denne behandling er effektiv hos 50-75% af

subpopulationen [26].

Når symptomkontrol er opnået, skal sygdomsaktivitet vurderes med faste intervaller, og efter en periode (måneder) bør aftrapning forsøges. Ifølge guidelines er omalizumab en tillægsbehandling til højdosis ns-aH1, men nye studier viser, at patienterne sædvanligvis er symptomfri på omalizumab som monoterapi [27]. Aftrapning af omalizumab bør dog foregå ved reduktion i dosis/øgning af dosisinterval og under kontinuerlig behandling med højdosis ns-aH1.

Subpopulationer

Guidelines anbefaler anvendelse af lavest mulige dosering ns-aH1 til børn og gravide. Opdosering (off-label) af ns-aH1 bør undgås, eftersom dette kun er begrænset undersøgt hos disse patienter. Der foreligger ingen rapporter om fødselsdefekter hos børn født af kvinder i behandling med ns-aH1 [28]. Antihistamin udskilles i brystmælk [28], men har næppe betydning for barnet af den ammende. Behandling af gravide med omalizumab er vurderet sikkert og uden teratogene effekter, men er off-label-behandling og bør derfor grundigt vurderes i forhold til mulige risici [29]. Behandlingsalgoritmen (Figur 2) kan således anvendes til gravide, ammende og børn efter individuel vurdering. Omalizumab er indregistreret til behandling af allergisk astma, CSU og svær kronisk rhinosinuitis med nasale polypper hos patienter fra henholdsvis seks-, 12- og 18-årsalderen.

De nye og kommende behandlingsmuligheder til CU inkluderer så vel off-label-anvendelse af allerede godkendte lægemidler såsom hæmning af IL-5 og IL-4/IL-13 som tumornekrosefaktor-alfa fra henholdsvis eosinofile granulocytter, T-celler og mastceller [30]. Nye lægemidler under udvikling omfatter bl.a.: 1) et nyt, humaniseret monoklonalt IgE (ligelizumab), 2) Brutons tyrosinkinasehæmmer (remibrutinib), som hæmmer aktivering af mastceller og B-lymfocytter, 3) antagonist til homolog kemoattraktant receptor-molekylet på Th2-celler samt 4) humant monoklonale antistoffer målrettet siglec-8-receptoren på mastceller, eosinofile og basofile granulocytter [30]. Fremtidige og potentielle behandlinger er målrettet mekanismer i mastcelleaktiveringen såsom Mas-related G proteine coupled receptor X2 og histamin₄-receptoren [30].

KONKLUSION

CU forekommer hos 0,5-1% af befolkningen og påvirker livskvaliteten væsentligt. Patienterne forsøger ofte selv at tilpasse eksponeringer, men CU skyldes sjældent eksogene faktorer. Der findes ingen kurativ behandling af CU, men kontinuerlig terapi med moderne antihistaminer eventuelt med tillæg af omalizumab er effektiv hos langt de fleste patienter.

Korrespondance Sebastian Vigand Svendsen. E-mail: sebastian.vigand.svendsen@rsyd.dk

Antaget 18. oktober 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 4. december 2023

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V04230240

SUMMARY

Urticaria

Sebastian Vigand Svendsen, Natascha G. K. Lange, Morten J. Christensen, Charlotte G. Mørtz & Carsten Bindeslev

Jensen

Ugeskr Læger 2023;185:V04230240

Urticaria is a frequent skin condition presenting with wheals, angioedema or both due to the activation of mast cells. Acute urticaria (< 6 weeks duration) is associated with infections and allergies, whereas chronic urticaria (\geq 6 weeks) is either spontaneous (chronic spontaneous urticaria (CSU)), inducible or both. Quality of life (QoL) is frequently impaired. The pathogenesis of CSU is often of an autoimmune nature. As argued in this review, the treatment aims to restore QoL with a stepwise approach, most often using second-generation H₁-antihistamines, omalizumab and cyclosporine.

REFERENCER

1. Finnegan P, Murphy M, O'Connor C. Reinventing the wheal: a review of online misinformation and conspiracy theories in urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2023;53(1):118-120.
2. Zuberbier T, Latiff AHA, Abuzakouk M et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77(3):734-766.
3. Saini SS, Kaplan AP. Chronic spontaneous urticaria: the devil's itch. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1097-1106.
4. Fricke J, Ávila G, Keller T et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: systematic review with meta-analysis. *Allergy*. 2020;75(2):423-432.
5. Van der Valk PGM, Monet G, Kiemenev LALM. The natural history of chronic urticaria and angioedema in patients visiting a tertiary referral centre. *Br J Dermatol*. 2002;146:110-3.
6. Kolkhir P, Giménez-Arnau AM, Kulthanan K et al. Urticaria. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):61.
7. Kaplan A, Lebowitz M, Giménez-Arnau AM et al. Chronic spontaneous urticaria: Focus on pathophysiology to unlock treatment advances. *Allergy*. 2023;78(2):389-401.
8. Maurer M, Hawro T, Krause K et al. Diagnosis and treatment of chronic inducible urticaria. *Allergy*. 2019;74(12):2550-2553.
9. Maurer M, Fluhr JW, Khan DA. How to approach chronic inducible urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1119-1130.
10. Cicardi M, Aberer W, Banerji A et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69(5):602-16.
11. Bonnekoh H, Krause K, Kolkhir P. Chronic recurrent wheals - if not chronic spontaneous urticaria, what else? *Allergol Select*. 2023;7:8-16.
12. Marcelino J, Baumann K, Skov PS et al. What basophil testing tells us about CSU patients - results of the CORSA Study. *Front Immunol*. 2021;12:742470.
13. Krause K, Grattan CE, Bindslev-Jensen C et al. How not to miss autoinflammatory diseases masquerading as urticaria. *Allergy*. 2012;67(12):1465-74.
14. Maurer M, Abuzakouk M, Bérard F et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: real-world evidence from ASSURE-CSU. *Allergy*. 2017;72(12):2005-2016.
15. Gonçalo M, Giménez-Arnau A, Al-Ahmad M et al. The global burden of chronic urticaria for the patient and society. *Br J Dermatol*. 2021;184(2):226-236.
16. Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P et al. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy*. 2008;63(6):777-80.
17. Weller K, Gróffik A, Church MK et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1365-72, 1372.e1-6.
18. Kulthanan K, Chularojanamontri L, Rujitharanawong C et al. Angioedema Activity Score (AAS): a valid and reliable tool to use in Asian patients. *Biomed Res Int*. 2019;2019:9157895.
19. Weller K, Donoso T, Magerl M et al. Validation of the Angioedema Control Test (AECT) - a patient-reported outcome instrument for assessing angioedema control. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(6):2050-2057.e4.
20. Baiardini I, Pasquali M, Braido F et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic

- urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). *Allergy*. 2005;60(8):1073-8.
21. Kulthanan K, Chularojanamontri L, Rujitharanawong C et al. Angioedema quality of life questionnaire (AE-QoL) - interpretability and sensitivity to change. *Health Qual Life Outcomes*. 2019;17(1):160.
 22. Antó A, Maurer R, Gimenez-Arnau A et al. Automatic screening of self-evaluation apps for urticaria and angioedema shows a high unmet need. *Allergy*. 2021;76(12):3810-3813.
 23. Sabroe RA, Lawlor F, Grattan CEH et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with chronic urticaria 2021. *Br J Dermatol*. 2022;186(3):398-413.
 24. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):567-73.e1.
 25. Arnau AMG, Santiago AV, Tomas JB et al. Therapeutic strategy according to differences in response to omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29(5):338-348.
 26. Kulthanan K, Chaweekulrat P, Komoltri C et al. Cyclosporine for chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis and systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):586-599.
 27. Türk M, Yilmaz I, Bağcıoğlu SN et al. Effectiveness of as-needed antihistamines in chronic spontaneous urticaria patients under omalizumab treatment. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14543.
 28. Kocatürk E, Podder I, Zenclussen AC et al. Urticaria in pregnancy and lactation. *Front Allergy*. 2022;3:892673.
 29. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(2):407-12.
 30. Kolkhir P, Altrichter S, Munoz M et al. New treatments for chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(1):2-12.