

Kronisk urticaria hos voksne **guidelines**

Forfattere

- Overlæge, klinisk lektor, dr.med., ph.d. **Christian Vestergaard**, Hud og Kønssygdomme Afdelingen, Aarhus Universitets Hospital. (Formand for arbejdsgruppen).
- Overlæge, kliniske lektor, ph.d. **Kristian Koefoed**, Hud- og allergiafdelingen, Gentofte Hospital.
- Afdelingslæge, klinisk lektor, ph.d, MPO. **Liselotte Brydenscholt Halkjær**, Hud- og allergiafdelingen, Gentofte Hospital.
- Overlæge, klinisk lektor, **Michael Heidenheim**, Dermatologisk Afdeling, Roskilde Sygehus.
- Professor, overlæge, dr.med., ph.d. **Simon Francis Thomsen**, Dermatologisk Afdeling Bispebjerg Hospital.

Conflicts of interest

- a) Christian Vestergaard: Advisory board, undervisningshonorar og investigator for Novartis og Abbvie.
- b) Kristian Koefoed: Advisory board og investigator for Novartis
- c) Liselotte Brydenscholt Halkær: Advisory Board, undervisningshonorar Novartis,
- d) Michael Heidenheim: Advisory Board, Novartis
- e) Simon Francis Thomsen: Advisory Board, forskningsmidler, undervisning, Novartis

Definition

Urticaria er defineret ved fremkomsten af nælder, angioødem eller begge. I daglig tale anvendes *urticaria* og nælder ofte synonymt, men i denne guideline anvendes den internationalt anerkendte definition (1).

Nælder er ledsaget af kløe eller brændende fornemmelser, er variable af størrelse og karakteriseret ved central hævelse omgivet af rødme, samt er flygtige af natur, idet de står mindre end 24 timer (1, 2).

Angioødem, er ødem i den dybere del af dermis samt subcutis, og involverer ofte slimhinder og løst bundet hud f.eks. omkring læber, øjne ansigt, og tunge, men kan opstå overalt (3). Ofte følges angioødem af smertefulde fornemmelser snarere end kløe. Angioødem kan persistere i op til 72 timer, og foruden symptomerne fra hud og slimhinder give symptomer fra gastrointestinkanalen i form af kvalme, ubehag, smerter, opkastninger og diarré (1). Angioødem skal adskilles fra andre tilstande med lignende symptomer så som allergi med anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner, autoinflammatoriske syndromer, ACE-induceret angioødem og arveligt angioødem (4, 5).

Kronisk *urticaria* er defineret ved gentagne anfald af nælder og/eller angioødem i en periode på 6 uger eller mere. Der findes ingen konsensus om antallet af anfald i de givne perioder (1).

Kroniske *urticaria* inddeles på baggrund af inducerbarhed i henholdsvis kronisk spontan *urticaria* (CSU), udløst af ukendte eller kendte årsager, samt kronisk inducerbar *urticaria* (CINDU)(tabel 1) (1).

Prævalens

Livstidsprævalensen af akut *urticaria* er 15-20%, medens den for kronisk *urticaria* er 0,5-1% (6, 7).

Patogenese

Den vigtigste mediator i den urticarielle reaktion er histamin, der frisættes af mastcellen. Derudover er der utallige medvirkende mediatorer herunder leukotriener, prostagladiner, bradykininer (angioødem) samt inflammatoriske cytokiner.

De præcise udløsende mekanismer for kronisk *urticaria* er ikke kendte men der er forskellige hypoteser.

Autoimmun *urticaria*; hvor patienten har IgG-antistoffer, rettet mod enten FcR ϵ -I eller det receptorbundne IgE, der krydsbindes og dermed fører til degranulering af mastcellen. Tilstedeværelsen af auto-antistoffer kan sandsynliggøres ved f.eks. en histamin release test (HR-test) eller ved autolog skin serum test (ASST). Dog kan begge være positive uden at patienten har *urticaria*, og de kan være positive uafhængigt af hinanden. I en subgruppe af kronisk *urticaria* patienter er der desuden beskrevet auto-IgE-antistoffer rettet mod thyroidea peroxidase, som dermed har en autoimmun type I reaktion.

Udredning

Udredningen af kronisk *urticaria* sigter mod at identificere specifikke udløsende eller forværende faktorer. En grundig anamnese er udgangspunktet for eventuelle parakliniske undersøgelser. En specifik modificérbar årsag til kronisk *urticaria* vil kunne identificeres i under 10% af tilfældene. Anamnesen bør være grundig og detaljeret især med fokus på de i tabel 1 anførte punkter (1).

1 Debuttidspunkt
2 Frekvens og varighed
3 Provokerende faktorer
4 Døgnvariation
5 Symptombillede - arbejds- og fritidsrelateret
6 Rejseanamnese
7 Form, størrelse, antal og fordeling af kvadler
8 Associeret angioødem
9 Associerede symptomer, f.eks. ledsmerter, feber
10 Dispositioner og atopi
11 Allergier
12 Infektioner
13 Tandstatus
14 Intern medicinske sygdomme
15 Gastrointestinale sygdomme
16 Thyroidea sygdomme
17 Kirurgiske indgreb
18 Medicin anamnese NSAID, ASA, ACE-hæmmer, P-piller, vaccinationer
19 Fødevarer
20 Relation til menstruationscyklus
21 Relation til arbejde
22 Relation til hobby
23 Behandlingsrespons

Anamnesen kan suppleres med parakliniske undersøgelser (1).

Primær udredning	Differentialtælling, CRP (SR)
Udvidet udredning (afhængig af anamnesen)	Thyroideahormoner samt anti-TPO. Nyre- og levertal IgE-rast test for fødevarer og evt. inhalationsallergener C1-esterase hæmmer konc. og funktionstest ved angioødem D+R fra pharynx HR-test Tryptase (ved mistanke om mastocytose) Infektionsudredning (f.eks. urin-stix Fæces for æg, parasitter og patogene tarmbakterier, Breath test) Rgt. thorax Rgt. bihuler Ortopan-tomografi Hudbiopsi ved mistanke til urticariel vaskulitis ¹

¹ Et studie har vist at ca. 15% af patienter med kronisk inducerbar urticaria, der ikke responderer på antihistamin behandling, har urticariel vasculitis.

Ved mistanke om kronisk inducerbar urticaria kan der gennemføres fysiske test.

CINDU type	TEST
Kulde urticaria	Kuldeprovokation (f.eks. isterning eller TempTest). Cryopyriner
Tryk urticaria	Tryktest
Varmeudløst urticaria	Varme-provokation
Solar urticaria	UV provokation
Dermografisme (urticaria factitia)	Udløs dermatografisme (kvadler)
Aquagen urticaria	Provokation ved kropstemperatur med vådt klæde
Kolinerg urticaria	Anstrengelsestest
Kontakt urticaria	Provokation (prik test)

Behandling

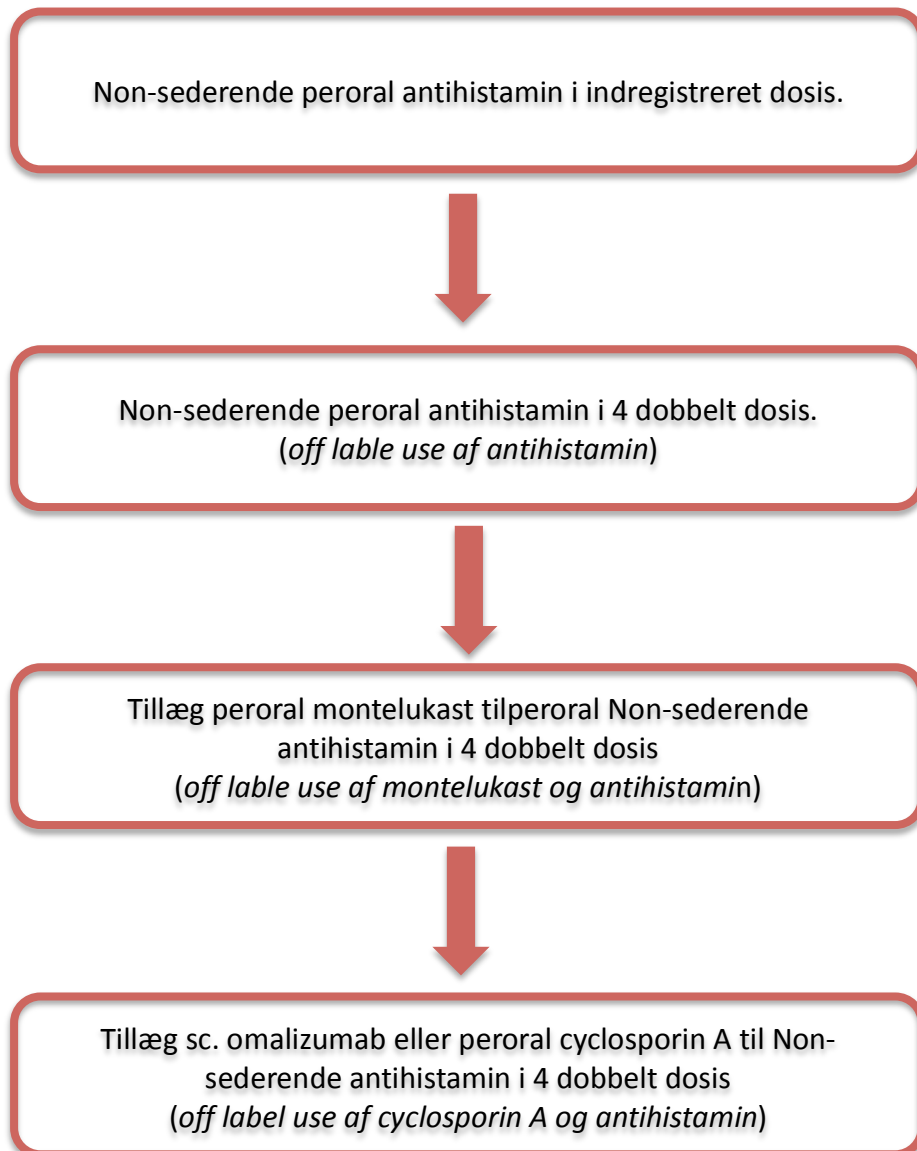
Behandlingsmålet er at patienten bliver symptomfri, eller opnår en for patienten tilfredsstillende grad af symptomkontrol.

Behandlingseffekten bør måles ved hjælp af et eller flere forskellige værktøjer.

- **UAS7** (Urticaria Activity Score) (8),
- **AAS** (angioedema Activity Score) (9)
- **DLQI** (Dermatological Quality of Life Index) (10)
- **CU-Q₂₀L** (Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire) (11)
- **AEQoL** (Angioedema Quality of Life questionnaire) (12)
- **UCT** (Urticaria Control Test) (13).

I den daglige klinik er DLQI, UAS7 og UCT de mest anvendelige medens CU-Q₂₀L og AEQoL er de mest omfattende og tidskrævende.

Behandlings rekommandationer



Før omalizumab eller ciclosporin A behandling iværksættes skal der, på trods af anvendelse af non-sederende antihistaminer op til 4 gange den indregistrerede dosis, være daglig sygdomsbyrde resulterende i en UAS7 på ≥ 10 , en påvirket livskvalitet med en DLQI på ≥ 7 eller en UCT ≤ 10 . Disse grænser er arbitrære og er udtryk for en konsensus i forfattergruppen, og bør derfor løbende evalueres.

Omalizumab er indregistreret til en start dosis på 300 mg hver 4 uge (150mg og 300mg hver 4 uge ved FDA), men der er off-label guidelines, der angiver start dosis på 150 mg med efterfølgende opdosering, og interval justering samt ophør af behandling afhængig af patientens sygdoms aktivitet (14). Tillige skal det bemærkes at Omalizumab udelukkende er indregistreret til brug ved kronisk spontan urticaria, men at der, som det fremgår nedenfor, er rapporter om effekten ved kronisk inducerbar urticaria.

Cyclosporin anvendes i doser på 2,5-5 mg/kg/dag efter gældende retningslinier.

Såfremt den valgte behandling giver symptomfrihed, bør der efter en periode forsøges nedtrapning enten til fremkomst af symptomer, eller til fuldstændig symptomfrihed.

Gravide.

Som altid bør der udvises særlig omhu ved behandling af gravide, men antihistaminer kan anvendes. Fexofenadin og cetirizin har begge været anvendt ved mere end 1000 gravide i 1.trimester uden fosterskader, lige som loratidin og desloratidin har været anvendt. Der er dog diskrepans mellem det i www.medicin.dk anførte og indlægssedlen. Øvrige antihistaminer kan anvendes iht. www.medicin.dk, men det anbefales at søge information om hver enkelt. Det anbefales at anvendes anbefalede doser dvs. ikke at øge til 4 dobbelt dosis. Montelukast kan om nødvendigt anvendes men iht. www.medicin.dk er lav fødselsvægt og præterm fødsel beskrevet som bivirkning og forsigtighed bør udvises. Ciclosporin A og omalizumab bør ikke anvendes.

Gennemgang af baggrundsmateriale

Non-sederende antihistaminer

Evidensniveauet for anvendelse af non-sederende antihistaminer i behandlingen af kronisk urticaria i indregistrerede enkelt dosis er godt (Ib, B) (1, 15, 16). Derudover har behandlingen en god -profil og medicinen er billig (1)..

Ved manglende effekt af behandling med antihistaminer i enkelt dosis øges til 4 gange den indregistrerede dosis af validerede non-sederende antihistaminer (fexofenadin, bilastine, cetirizine, desloratidin, levocetirizin, rupatidin (1, 15-21). Evidensniveau for højdosis non-sederende anden-generations antihistaminer er øjt (Ib,B), men intet anti-histamin præparat er indregistreret til brug i disse doser.

Der er god evidens for virkning, god safety-profil og medicinen er relativ billig (1).

Montelukast

Montelukast blokerer cysteinyl leukotrienerne som er potente proinflammatoriske mediatorer, der spiller en rolle ved urticaria. Montelukast er veletableret i behandlingen af astma og allergisk rhinitis.

Montelukast som add-on til antihistamin er undersøgt i to randomiserede studier i alt involverende 201 patienter med kronisk spontan urticaria (22, 23). Begge studier viser effekt af at addere monte-leukast på kløe og antallet af kvadler. Imidlertid anvender begge studier antihistaminer i enkeltdosis sammen med montelukast. Ingen studier har undersøgt montelukast som add-on til højdosis antihistamin.

Et enkelt (23) studie har vist at effekten af antihistamin i dobbelt dosis er den samme som montelukast plus enkeltdosis antihistamin. Et tredje randomiseret studie med 160 voksne med spontan urticaria sammenlignede fire parallelle grupper som modtog desloratadin 5 mg daglig, desloratadin 5 mg daglig plus montelukast 10 mg dagligt, montelukast 10 mg dagligt eller placebo. Montelukast var bedre end placebo med hensyn total symptom score (TSS) og antallet af kvadler, mens der ikke var en signifikant kløereducerende effekt (24). Kombinationen af desloratadin og montelukast var ikke signifikant bedre end desloratadin som monoterapi i dette studie (24).

Et placebokontrolleret cross-over forsøg med montelukast på 30 patienter med kronisk spontan urticaria, viste signifikant forbedring i UAS og en reduktion i ugentlig antihistamin brug i perioden hvor der blev givet montelukast (25).

Evidensniveau for montelukast som add-on til enkeltdosis antihistamin er Ib, B. Evidensniveau for montelukast som add-on til højdosis antihistamin er III, C.

Montelukast er generelt meget veltolereret; oftest rapporterede bivirkning i studierne er hovedpine.

Sammenfattende er behandlingen kontroversiel, men billig og sikker. Montelukast er off-label brug til behandling af kronisk urticaria.

Ciclosporin A

Ciclosporin A er en calcineurin hæmmer og rationalet for at anvende den i behandlingen af kronisk spontan urticaria er, en dosis-afhængig nedsættelse af histaminfrigørelsen fra mastceller, en reduktion i produktionen af autoantistoffer, samt en øget populationen af regulatoriske T-celler.

Der er udført to dobbeltblindede randomiserede undersøgelser med hhv. 30 (26) og 99 (27) patienter med kronisk spontan urticaria med eller uden angioødem, behandlet med hhv. 4 og 5 mg/kg/dag ciclosporin. Studierne forudsætter, at patienter behandles med antihistamin samtidig med ciclosporin. Begge studier viser effekt af behandlingen på mellem 53% og 70%. Som forventeligt får store dele af patienterne tilbagefald efter endt behandling.

Open label studier med i alt 178 patienter med kronisk spontan urticaria eller autoimmun urticaria, behandlet med ciclosporin doser på mellem 2.5 og 8 mg/kg/dag opnår en responsrate på 50-100% (28-31). Endelig er der 4 prospektive open label studier med doser på mellem 3 og 5 mg/kg/dag med i alt 80 patienter inkluderet, med respons rater på mellem 13 og 100% (32-35).

Der er således en høj kvalitet af evidens (Ib, B) for anvendelse af ciclosporin, men det er baseret på et relativt lille antal patienter. Behandling med ciclosporin A er forbundet med en risiko for en alvorlige række bivirkninger (hypertension, hyperlipidæmi, hovedpine nyrefunktionspåvirkning (>10%), abdominal symptomer, leverpåvirkning, leukopeni, Acne (1-10%) ødemer, thrombocytopeni, cerebrale symptomer (0,1-1%) Pancreatitis, HUS, gynækomasti, myopati (0,01-0,1%) – listen er ikke udtømmende), hvilket forhindrer langvarigt brug af stoffet, og nødvendiggøre grundig og tæt opfølgning af behandlingen. Cyclosporin A er ikke indregistreret til behandling af Urticaria.

Omalizumab

Omalizumab (anti-IgE) er et humaniseret monoklonalt antistof indiceret til subcutan behandling af kronisk spontan urticaria, som ikke responderer tilstrækkeligt på højdosis antihistamin.

Fem dobbeltblindede randomiserede kontrollerede undersøgelser (evidens Ib, A) af patienter i alderen 12-75 år har undersøgt effekten af omalizumab på kronisk spontan urticaria med eller uden angioødem (8, 36-39). Disse studier, der i alt inkluderede 1197 patienter, har undersøgt omalizumab i doser på mellem 75 og 600 mg, givet i op til 24 uger, overfor placebo. Samlet viser disse studier, at omalizumab givet i doser på hhv. 75 mg (39), 150 mg (38, 39), 300 mg (8, 36, 38, 39) [2, 3, 4, 5] og 600 mg (8), signifikant nedsætter sygdomsaktiviteten af urticaria, sammenlignet med placebo, målt på gennemsnitlig reduktion af hudkløe (40). Den mest udtalte effekt på hudkløe

sås ved behandling med 300 mg, hvilket også gjaldt for en række sekundære parametre såsom tid til symptomkontrol, antal kvadler, dage med angioødem, forbrug af antihistaminer, sygdomsspecifik livskvalitet og tid til tilbagevenden af symptomer efter behandlingsophør. Effekten af omalizumab var hurtigt indsættende, og sås for de fleste patienter indenfor den første uge efter behandlingsstart. Efter ophør af behandlingen sås en gradvis tilbagevenden (op til 12 uger) til det symptomatiske udgangspunkt før behandlingsstart. Andelen af patienter behandlet med 300 mg omalizumab som opnåede total symptomfrihed var 34-44% (8, 36, 38, 39), mens andelen af patienter som opnåede total eller næsten total symptomfrihed med 300 mg var 52-66% (36, 38, 39). Andelen af patienter som opnåede total symptomfrihed med 150 mg var 15-22%, mens andelen af patienter som opnåede total eller næsten total symptomfrihed med 150 mg var 40-43% (38, 39). Andelen af patienter, som rapporterede bivirkninger var overordnet ens blandt placebobehandlede patienter og patienter, som modtog omalizumab; dog sås en tendens til flere tilfælde af øvre luftvejsinfektion, hovedpine, artralgi og lokal hudirritation på injektionsstedet blandt de omalizumab-behandlede sammenlignet med de placebobehandlede patienter (36, 39). Bivirkningsfrekvensen syntes at stige med stigende dosis omalizumab.

I en retrospektiv opgørelse (evidens IV, C) af 51 patienter sås total eller næsten total symptomfrihed hos 83% med kronisk spontan urticaria og hos 70% med forskellige typer af inducerbar urticaria efter behandling med 300 mg omalizumab. Af disse patienter opnåede hovedparten af patienterne med kronisk spontan urticaria symptomfrihed allerede ved behandling med 150 mg, mens kun omkring halvdelen af patienterne med kronisk inducerbar urticaria opnåede symptomfrihed med 150 mg (41). En prospektiv kohorteundersøgelse (evidens IIb, B) af 61 patienter rapporterede total symptomfrihed hos 79% med kronisk spontan urticaria og hos 70% med forskellige typer inducerbar urticaria efter behandling med 150 mg omalizumab én gang hver 4 uge (42). En serie på 25 patienter (evidens IV, C) med kronisk spontan eller inducerbar urticaria viste, at behandling med omalizumab kan genoptages efter en behandlingspause af varierende længde, med samme grad af symptomkontrol og uden tegn på takyfylaksi (43).

Kasuistikker og patientserier (evidens IV, C) har rapporteret god effekt af omalizumab på forskellige undertyper af kronisk inducerbar urticaria; kuldeurticaria (44), solurticaria (45), cholinerg urticaria (46), trykurticaria (47), og symptomatisk dermatografisme (48).

Øvrige behandlingsmodaliteter.

Methotrexat har været rapporteret brugt i behandlingen af urticaria men kun i case reports samt et enkelt dobbeltblindet studie, som kun havde 29 patienter (evidens IV, C)(49-51). Methotrexat er derfor ikke anbefalet til behandlingen af urticaria.

Azathioprin og mycofenolat mofetil har været rapporteret i case serier, og open lable studier (IV, C) med nogen effekt, men kan ikke anbefales til behandlingen af urticaria.

Dapson har været vist at have effekt i mindre nonblindede studier, og et enkelt dobbelt blindet studie med meget få inkluderede patienter (IV, C) (52-54), og kan ikke anbefales til behandling af kronisk urticaria.

Intravenøs Immunoglobulin behandling har været anvendt i case-serier, og case-reports (evidens niveau IV, C) med nogen effekt (evidens niveau IV, C) (55-59) og kan ikke anbefales til brug ved urticaria.

Hydroxychlorokin, sulfasalazin, cholchicin har været anvendt i case reports (evidens niveau IV, C) og kan ikke anbefales til behandling af kronisk urticaria (60-64).

Til gengæld vil patienter med svær refraktær urticaria have gavn af henvisning til et tertiært urticariacenter (65)

Referencer

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69(7):868-87.
2. Grattan C. The urticarias: pathophysiology and management. *Clin Med*. 2012;12(2):164-7.
3. Maurer M. Urticaria and angioedema. *Chemical immunology and allergy*. 2014;100:101-4.
4. Bezalel S, Mahlab-Guri K, Asher I, Werner B, Sthoeger ZM. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Induced Angioedema. *The American journal of medicine*. 2014.
5. Bork K. An evidence based therapeutic approach to hereditary and acquired angioedema. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2014;14(4):354-62.
6. Ghosh S, Kanwar AJ, Kaur S. Urticaria in children. *Pediatric dermatology*. 1993;10(2):107-10.
7. Sorensen HT, Christensen B, Kjaerulff E. A two-year follow-up of children with urticaria in general practice. *Scandinavian journal of primary health care*. 1987;5(1):24-6.
8. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong DA, Conner E, Kaplan A, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;128(3):567-73 e1.
9. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy*. 2013;68(9):1185-92.
10. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and experimental dermatology*. 1994;19(3):210-6.
11. Baiardini I, Pasquali M, Braidò F, Fumagalli F, Guerra L, Compalati E, et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). *Allergy*. 2005;60(8):1073-8.
12. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy*. 2012;67(10):1289-98.
13. Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;133(5):1365-72, 72 e1-6.
14. Uysal P, Eller E, Mortz CG, Bindslev-Jensen C. An algorithm for treating chronic urticaria with omalizumab: dose interval should be individualized. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;133(3):914-5 e2.
15. Maurer M, Magerl M, Metz M, Zuberbier T. Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2013.
16. Weller K, Ziege C, Staubach P, Brockow K, Siebenhaar F, Krause K, et al. H1-antihistamine up-dosing in chronic spontaneous urticaria: patients' perspective of effectiveness and side effects--a retrospective survey study. *PloS one*. 2011;6(9):e23931.
17. 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. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2009;23(9):1088-91.
18. Kontou-Fili K, Paleologos G, Herakleous M. Suppression of histamine-induced skin reactions by loratadine and cetirizine diHCl. *European journal of clinical pharmacology*. 1989;36(6):617-9.
 19. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, Martus P, Maurer M. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009;123(3):672-9.
 20. Staevska M, Popov TA, 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. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;125(3):676-82.
 21. Zuberbier T, Munzberger C, Haustein U, Trippas E, Burtin B, Mariz SD, et al. Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology*. 1996;193(4):324-7.
 22. Nettis E, Colanardi MC, Paradiso MT, Ferrannini A. Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2004;34(9):1401-7.
 23. Wan KS. Efficacy of leukotriene receptor antagonist with an anti-H1 receptor antagonist for treatment of chronic idiopathic urticaria. *The Journal of dermatological treatment*. 2009;20(4):194-7.
 24. Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, Esposito Pellitteri M, Lo Bianco C, Ditta V, et al. Randomized placebo-controlled trial comparing desloratadine and montelukast in monotherapy and desloratadine plus montelukast in combined therapy for chronic idiopathic urticaria. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2004;114(3):619-25.
 25. Erbagci Z. The leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a single-blind, placebo-controlled, crossover clinical study. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2002;110(3):484-8.
 26. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *The British journal of dermatology*. 2000;143(2):365-72.
 27. Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P, Neo ISG. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006;55(4):705-9.
 28. Baskan EB, Tunali S, Turker T, Saricaoglu H. Comparison of short- and long-term cyclosporine A therapy in chronic idiopathic urticaria. *The Journal of dermatological treatment*. 2004;15(3):164-8.
 29. Loria MP, Dambra PP, D'Oronzio L, Nettis E, Pannofino A, Cavallo E, et al. Cyclosporin A in patients affected by chronic idiopathic urticaria: a therapeutic alternative. *Immunopharmacology and immunotoxicology*. 2001;23(2):205-13.
 30. Serhat Inaloz H, Ozturk S, Akcali C, Kirtak N, Tarakcioglu M. Low-dose and short-term cyclosporine treatment in patients with chronic idiopathic urticaria: a clinical and immunological evaluation. *The Journal of dermatology*. 2008;35(5):276-82.

31. Toubi E, Blant A, Kessel A, Golan TD. Low-dose cyclosporin A in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria. *Allergy*. 1997;52(3):312-6.
32. Boubouka CD, Charissi C, Kouimintzis D, Kalogeromitros D, Stavropoulos PG, Katsarou A. Treatment of autoimmune urticaria with low-dose cyclosporin A: A one-year follow-up. *Acta dermato-venereologica*. 2011;91(1):50-4.
33. Di Gioacchino M, Di Stefano F, Cavallucci E, Verna N, Ramondo S, Paolini F, et al. Treatment of chronic idiopathic urticaria and positive autologous serum skin test with cyclosporine: clinical and immunological evaluation. *Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies*. 2003;24(4):285-90.
34. Ilter N, Gurer MA, Akkoca MA. Short-term oral cyclosporine for chronic idiopathic urticaria. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 1999;12(1):67-9.
35. Ohtsuka T. Response to oral cyclosporine therapy and high sensitivity-CRP level in chronic idiopathic urticaria. *International journal of dermatology*. 2010;49(5):579-84.
36. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;132(1):101-9.
37. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T, Brautigam M, Seyfried S, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;128(1):202-9 e5.
38. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Gimenez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *The New England journal of medicine*. 2013;368(10):924-35.
39. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob JJ, Bulbul Baskan E, Bradley MS, et al. Efficacy and Safety of Omalizumab in Patients with Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria Who Remain Symptomatic on H Antihistamines: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *The Journal of investigative dermatology*. 2015;135(1):67-75.
40. Mathias SD, Crosby RD, Zazzali JL, Maurer M, Saini SS. Evaluating the minimally important difference of the urticaria activity score and other measures of disease activity in patients with chronic idiopathic urticaria. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2012;108(1):20-4.
41. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. *Journal of dermatological science*. 2014;73(1):57-62.
42. Sussman G, Hebert J, Barron C, Bian J, Caron-Guay RM, Laflamme S, et al. Real-life experiences with omalizumab for the treatment of chronic urticaria. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2014;112(2):170-4.
43. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA dermatology*. 2014;150(3):288-90.
44. Boyce JA. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006;117(6):1415-8.
45. 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(11):1563-5.

46. Metz M, Bergmann P, Zuberbier T, Maurer M. Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy*. 2008;63(2):247-9.
47. Bindslev-Jensen C, Skov PS. Efficacy of omalizumab in delayed pressure urticaria: a case report. *Allergy*. 2010;65(1):138-9.
48. Krause K, Ardelean E, Kessler B, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, et al. Antihistamine-resistant urticaria factitia successfully treated with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy*. 2010;65(11):1494-5.
49. Gach JE, Sabroe RA, Greaves MW, Black AK. Methotrexate-responsive chronic idiopathic urticaria: a report of two cases. *The British journal of dermatology*. 2001;145(2):340-3.
50. Perez A, Woods A, Grattan CE. Methotrexate: a useful steroid-sparing agent in recalcitrant chronic urticaria. *The British journal of dermatology*. 2010;162(1):191-4.
51. Weiner MJ. Methotrexate in corticosteroid-resistant urticaria. *Annals of internal medicine*. 1989;110(10):848.
52. Cassano N, D'Argento V, Filotico R, Vena GA. Low-dose dapsone in chronic idiopathic urticaria: preliminary results of an open study. *Acta dermato-venereologica*. 2005;85(3):254-5.
53. Engin B, Ozdemir M. Prospective randomized non-blinded clinical trial on the use of dapsone plus antihistamine vs. antihistamine in patients with chronic idiopathic urticaria. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2008;22(4):481-6.
54. Morgan M, Khan DA. Therapeutic alternatives for chronic urticaria: an evidence-based review, Part 2. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2008;100(6):517-26; quiz 26-8, 44.
55. Hrabak T, Calabria CW. Multiple treatment cycles of high-dose intravenous immunoglobulin for chronic spontaneous urticaria. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2010;105(3):245; author reply -6.
56. Klote MM, Nelson MR, Engler RJ. Autoimmune urticaria response to high-dose intravenous immunoglobulin. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2005;94(2):307-8.
57. Kroiss M, Vogt T, Landthaler M, Stolz W. The effectiveness of low-dose intravenous immunoglobulin in chronic urticaria. *Acta dermato-venereologica*. 2000;80(3):225.
58. Mitzel-Kaoukhov H, Staubach P, Muller-Brenne T. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin treatment in therapy-resistant chronic spontaneous urticaria. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2010;104(3):253-8.
59. Pereira C, Tavares B, Carrapatoso I, Loureiro G, Faria E, Machado D, et al. Low-dose intravenous gammaglobulin in the treatment of severe autoimmune urticaria. *European annals of allergy and clinical immunology*. 2007;39(7):237-42.
60. Engler RJ, Squire E, Benson P. Chronic sulfasalazine therapy in the treatment of delayed pressure urticaria and angioedema. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 1995;74(2):155-9.
61. Lawlor F, Black AK, Ward AM, Morris R, Greaves MW. Delayed pressure urticaria, objective evaluation of a variable disease using a dermatographometer and assessment of treatment using colchicine. *The British journal of dermatology*. 1989;120(3):403-8.

62. McGirt LY, Vasagar K, Gober LM, Saini SS, Beck LA. Successful treatment of recalcitrant chronic idiopathic urticaria with sulfasalazine. *Archives of dermatology*. 2006;142(10):1337-42.
63. Pho LN, Eliason MJ, Regruto M, Hull CM, Powell DL. Treatment of chronic urticaria with colchicine. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2011;10(12):1423-8.
64. Reeves GE, Boyle MJ, Bonfield J, Dobson P, Loewenthal M. Impact of hydroxychloroquine therapy on chronic urticaria: chronic autoimmune urticaria study and evaluation. *Internal medicine journal*. 2004;34(4):182-6.
65. Weller K, Schoepke N, Krause K, Ardelean E, Brautigam M, Maurer M. Selected urticaria patients benefit from a referral to tertiary care centres - results of an expert survey. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2011.