

# Krooniline urtikaaria

Bret Kaldvee<sup>1</sup>, Maire Karelson<sup>1,2</sup>

Krooniline urtikaaria on nahahaigus, mida iseloomustab kuplade esinemine nahal 6 nädala vältel või kauem. Enamikul juhtudel allub see hästi ravile uue põlvkonna H1-antihistamiinikumidega, kuid teatud juhtudel on vaja kasutada veel põletikuvastase või immuunsupresseeriva toimega ravimeid. Alates 2016. aastast on Eestis võimalik määrata kroonilise urtikaaria raviks omalizumabi.

Urtikaariat klassifitseeritakse selle kestuse, sageduse ja põhjuste alusel. Ägedat urtikaariat defineeritakse kui kuplade, angioödeemi või mõlema spontaanse tekkimist ja kestmist alla 6 nädala. Kroonilise urtikaaria puhul püsivad sümptomid üle 6 nädala. Kublad tekivad naha nuumrakkude degranulatsiooni tõttu, mis tekitab plasma ekstravasatsiooni dermisesse. Angioödeemi puhul on naha turse sügavam kui kuplade puhul ning haaratud võivad olla ka limaskestad (1–4).

Uuringute alusel esineb kroonilist urtikaariat sagedamini 40. eluaastates, naiste ja meeste suhe on 2 : 1 (1, 2). Kroonilise urtikaaria haigetest 80–90%-l ei ole leitud haiguse põhjustajat. Haiguse patogeneesi ei ole lõplikult välja selgitatud, kuid arvatakse, et naha nuumrakkude degranulatsioon ja histamiini vabanemine mängivad kesksel rollil. Tegemist on keskmiselt 2–5 aastat kestva iseparaneva haigusega (4–6). Kroonilise urtikaaria all kannatab 0,5–1% rahvastikust (7, 8).

## KLASSIFIKATSIOON

Krooniline urtikaaria jaotatakse kaheks vormiks:

1. Krooniline spontaanne urtikaaria, mida iseloomustab periooditi spontaanse tekkivate ja taanduvate kuplade ja/või angioödeemi esinemine kestusega vähemalt 6 nädala vältel. Kroonilise spontaanse urtikaaria terminiga on nüüdseks asendatud mõisted krooniline idiopaatiline ja krooniline autoimmuunne urtikaaria.
2. Indutseeritav urtikaaria, mille alla kuuluvad sümptomaatiline dermatograafia, külmaurtikaaria, hiline surveurtikaaria, solaarurtikaaria, kuumaurtikaaria, vibratsiooniurtikaaria,

kolinergiline urtikaaria, kontakturtikaaria, veeurtikaaria.

Ühel patsiendil võib esineda mitu erinevat urtikaaria alatüüpi (4).

## KLIIINILINE PILT

Urtikaariat iseloomustab ootamatu kuplade ja/või angioödeemi teke. Kupladel esineb kolm olulist tunnust: a) tsentraalne, erütemiga ümbritsetud, varieeruva suurusega turse; b) kaasnev sügelus- või põletustunne; c) taandareng minutite või tundidega, aga kindlasti kuni 24 tunni jooksul.

Angioödeemi iseloomustab naha ja/või limaskestade kahvatu või nahavärvi turse ning subjektiivselt pigem hellus, valu kui sügelus. Kroonilise urtikaariaga kaasnev angioödeem haarab tavaliselt huuli, põski, periorbitaalset piirkonda, aga ka jäsemeid ning genitaale. Sügavama turse tõttu on angioödeemi taandumine kupladega võrreldes aeglasem ja võib kesta kuni 72 tundi (1–4). Juhul kui angioödeem esineb ilma kupladeta, peaks mõtlema eelkõige ravimite esilekutsutud ödeemi (näiteks angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid) või päriliku/omandatud C1-proteiini inhibiitori defitsiitsuse peale (4).

## PATOFÜSIOLOOGIA

Kroonilise urtikaaria patofüsioloogia pole lõplikult selge. Hüpoteesidest on enam toetust leidnud autoimmuunne, nuumraku defektsust ja histamiini vabastavaid faktoreid käsitlev teooria. On üritatud leida seoseid kroonilise urtikaaria, *Helicobacter pylori* infektsiooni ning A- ja C-hepatiidi vahel. Haiguse autoimmuunse teooriat toetab kilpnäärme düsfunktsiooni ja kilpnäärme koe vastaste autoantikehade suurem esinemine veres kroonilise urtikaariaga patsientidel võrreldes tavarahvastikuga. Arvatakse, et

Eesti Arst 2017; 96(7):401–405

Saabunud toimetusse: 27.01.2017  
Avaldamiseks vastu võetud: 03.05.2017  
Avaldatud internetis: 28.08.2017

<sup>1</sup> TÜ nahahaiguste kliinik, <sup>2</sup> TÜ Kliinikumi nahahaiguste kliinik

Kirjavahetajaautor: Maire Karelson  
maire.karelson@kliinikum.ee

Võtmesõnad: krooniline urtikaaria, omalizumab, antihistamiinikum, tsüklosporiin, montelukast

kroonilise urtikaaria põhjuseks võivad olla IgE retseptori vastased autoantikehad.

Nuumrakkude defektsust käsitleva teooria järgi esineb kroonilise urtikaaria patsientidel probleeme nuumrakkude ja basofiilide liikumises, signaalteedes ja/või nende funktsioonis. Seda teooriat toetab fakt, et kroonilise urtikaaria korral on nuumrakkude arv referentsväärtuses, kuid nad vabastavad histamiini lihtsamalt kui kroonilist urtikaariat mittepõdevate inimeste nuumrakud.

Veel on kirjeldatud pseudoallergia, toidu, jookide ning ägedate või krooniliste infektsioonide (*Helicobacter pylori*, *Anisakis simplex*) seoseid kroonilise urtikaariaga patsientidel (4, 5, 7). *Helicobacter pylori* ja kroonilise urtikaaria vahelisi seoseid on palju uuritud. Arvatakse, et immuunvastus *H. pylori*'le võib põhjustada antikehade produktiooni, need antikehad omakorda suurendavad histamiini vabanemist nahast. Teooria, et kroonilise urtikaariaga patsientidel tekivad *H. pylori* vastased spetsiifilised IgE antikehad, ei ole seni kinnitust leidnud. *H. pylori* infektsiooni kinnitamiseks on soovitatav teha väljaheite-uuring või urea hingamistest (6, 8).

Praegu ollakse seisukohal, et urtikaaria on nuumrakkude vahendatud haigus. Histamiini, tsütokiinide ja teiste tegurite, näiteks PAFi (trombotsüüte aktiveeriv faktor) vabanemine aktiveeritud nuumrakkudest põhjustab sensorsete närvide aktivatsiooni, vasodilatatsiooni, plasma ekstravasatsiooni. Nuumrakkude degranulatsiooni produktid toimivad kemoatraktantidena teistesse rakkudesse (nt neutrofiilidesse), mis soodustab kuplade teket. Urtikaaria patogeneesis osaleb peale histamiini veel teisi mediaatoreid ning see selgitab asjaolu, et antihistamiinikumid ei ole alati kroonilise urtikaaria ravis tõhusad (3–5).

## DIAGNOOSIMINE

Diagnoos põhineb kliinilisel pildil, mida toetab detailne anamnees. Oluline on kuplade esinemine ja taandumine vähemalt 6 nädala vältel koos või ilma angioödeemita. Põhjuste väljaselgitamisel tuleks veenduda, ega patsiendil ei esine teisi viiteid raskemale süsteemsele haigusele. Küsitlemisel peaks tähelepanu pöörama ravimite tarvitamisele (antibiootikumid, NSAIDid jt), reisimisele, läbipõetud infektsioonidele, muutustele üldises tervises (4). Kui anamneesis puuduvad viited allergiale või süsteemsele

haigusele, siis jäävad laboratoorsete uurin-gute tulemused tavaliselt normi piiridesse. On näidatud, et kroonilise urtikaariaga patsientidel puudub vajadus laialdaste laboratoorsete uuringute tegemiseks.

2003. aasta süstemaatilises ülevaates analüüsiti 29 uuringut, mis hõlmas 6462 patsienti, ning leiti, et potentsiaalselt põhjuslik haigus tuvastati vaid 1,6%-l patsientidest. Uurijad leidsid, et kroonilise urtikaaria korral piisab vere settereaktsiooni kiiruse ja kliinilise vere testist ning mõnest üksikust diferentseerivast uuringust (9, 10). Euroopa urtikaaria ravijuhendis on soovitatud kroonilise spontaase urtikaaria puhul teha vaid kliinilise vere analüüs ja määrata veres C-reaktiivse valgu (CRP) tase või settereaktsiooni kiirus (SR) (vt tabel 1).

Juhul kui anamneesis on viiteid mõnele muule haigusele, tuleks uurida haiget infektsioonide (*Anisakis simplex*, *Helicobacter pylori* jt) esinemise suhtes, määrata veres funktsionaalsete autoantikehade (AAK), kilpnäärme hormoonide, autoantikehade (AK) ja trüptaasi tase. Vajaduse korral tuleb teha nahatestid (kaasa arvatud füüsikalised testid), kaaluda 3 nädalat kestvat pseudoallergeenivaba dieedi soovitamist, teha autoloogse seerumi test ning nahabiopsia.

Biopsia ei kuulu kindlasti kroonilise urtikaaria rutiinse diagnoosimise algoritmi, kuna histoloogiline leid on küllaltki ebaspetsiifiline. Nahabiopsia võtmine on vajalik urtikariaalse vaskuliidi välistamiseks, aga ka juhul, kui patsiendil püsivad kuplad kauem kui 24 tundi, on pigem valusad kui sügelevad, esinevad petehhiad või purpura, kuplade taandumisel jääb nahale hüperpigmentatsioon. Biopsia on soovitatav haigetele, kellel esineb CRP/SRI tõus ja/või süsteemse haiguse sümptomid (artralgia, palavik, kaalulangus), aga ka siis, kui esinevad mastotsütoosile viitavad sümptomid (4, 11, 12).

Kroonilise urtikaaria diagnoosimisel ning ravi efektiivsuse jälgimisel kasutatakse UAS7 skoori (*Urticaria Activity Score*) ja CU-Q2oL (*Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire*) ankeeti. Angioödeemi jaoks on välja töötatud elukvaliteedi küsimustik (*Angioedema Quality of Life Questionnaire*). UAS7 skoori puhul dokumenteerib patsient üks kord päevas 7 päeva jooksul sügeluse intensiivsuse ja kuplade arvu. Skoor < 7 ühe nädala jooksul näitab, et haigus on kontrolli all, samal ajal kui skoor ≥ 28 nädalas viitab raskele haigusele.

**Tabel 1.** Urtikaaria alatüübid, laboratoorne jm diagnostika (4)

Tüüp	Alatüüp	Laboratoorsed uuringud	Laiem diagnostika (vajaduse korral)
Spontaanne urtikaaria	- Äge spontaanne urtikaaria	-	-
	- Krooniline spontaanne urtikaaria	Kliiniline veri, CRV või SR	Infektsioonhaigused ( <i>H. pylori</i> ); I tüüpi allergia; funktsionaalsed AAKd; kilpnäärme hormoonid ja AKd; nahatestid; pseudoallergeenidevaba dieet 3 nädalat; trüptaas; autoloogne seerumi test; biopsia
Indutseeritav urtikaaria	- Külmaurtikaaria	Külmaprovokatsiooni test (jääkuubik, külm vesi, külm tuul)	Kliiniline veri, CRV, SR, krüoproteiinid, välista infektsioonid
	- Hilinenud rõhu urtikaaria	Rõhutest	-
	- Kuumaurtikaaria	Kuumaprovokatsiooni test	-
	- Solaarurtikaaria	UV ja nähtava valguse erinevate lainepikkuste test	Välista valguse poolt indutseeritud dermatoosid
	- Sümptomaatiline dermografism	Dermografismi test (dermografomeetriga)	Kliiniline veri, CRV, SR
	- Vibratoorne angioödeem	Testimine nt vorteksiga	-
	- Akvageenne urtikaaria	Märgade riiete test, 20 min	-
	- Kolinergiline urtikaaria	Treening või kuum vanni provokatsioonitest	-
- Kontakturtikaaria	Naha provokatsioonitestid; <i>prick</i> -testid (naha torketestid)	-	

AAK – funktsionaalne autoantikeha, AK – autoantikeha; SR – settereaktsiooni kiirus; CRV – C-reaktiivne valk; UV – ultraviolettkiirgus

UAS7 skoor, CU-Q2oL ja AE-QoL küsimustikud on valideeritud ning nende kasutamist on soovitatud Euroopa kroonilise urtikaaria ravijuhendis. Skooride ja küsimustike kasutamine kroonilise urtikaariaga patsientidel on äärmiselt oluline, kuna see annab parema ülevaate inimese elukvaliteedist ning aitab objektiivselt hinnata ravivastust (4, 13, 14).

## RAVI

Artiklis toodud ravisoovituste aluseks on kroonilise urtikaaria Euroopa ravijuhend (4). Ravi põhineb kolmel printsiibil: 1) stimuleeriva põhjusliku teguri kõrvaldamine, 2) sümptomaatiline farmakoloogiline ravi nuumrakkude mediaatorite vähendamiseks, 3) tolerantsuse esilekutsumine.

Tolerantsuse esilekutsumine on tõhus vaid teatud urtikaaria alatüüpide puhul, nagu külmaurtikaaria, kolinergiline urtikaaria ja solaarurtikaaria. Kui põhjustav tegur on teada, tuleb püüda selle mõju vältida. Solaarurtikaaria korral on soovitatav kasutada tõhusat päikesekaitset. Külmaurtikaaria puhul tuleb arvestada madala temperatuuri kõrval olulise tegurina ka tuule mõju. Patsientidel, kes kannatavad füüsilise urtikaaria all, on valulävi suhteliselt madal, mistõttu füüsiliste ärritajate täielik eemaldamine tundub olevat võimatu. Infektsiooni

või krooniliste põletike olemasolu korral (gastriit, reflukshaigus, sapi- või neerukivid) tuleb neid ravida (4).

Küsimusi on tekitanud dieedi rakedamine kroonilise urtikaaria ravis. On leitud, et IgE vahendatud toiduallergia on väga harva kroonilise urtikaaria põhjuseks ja sellele peaks mõtlema juhtudel, kui patsiendil tekivad kublad kohe pärast söögikorda ja kestavad lühikest aega (paar tundi) (13–15). Kiiret tüüpi allergeenide vältimine vähendab urtikaaria sümptomeid juba 24–48 tunni jooksul. Pseudoallergilised sümptomid tekivad tavaliselt enam kui 4 tundi pärast kokkupuudet reaktsiooni põhjustava ainega ning positiivsed muutused ilmnevad alles 2–3 nädalat pärast dieedi algust (3, 14, 15). Tavalisteks pseudoallergeenideks on toidulisanditena kasutatavad säilitus- ja värvained. Kuna kõiki pseudoallergeene ei ole tuvastatud, mõeldakse välistamisdieedi all vähese allergeenisaldusega, kuid mitte täielikult allergeenivaba dieeti (15, 16). Pseudoallergeenivabu dieete on edukalt katsetatud mitmes riigis ning ravijuhendis on tugev soovitus selle rakendamiseks kroonilise urtikaaria all kannatavatel patsientidel. Dieeti peaks pidama pikalt, minimaalselt 3–6 kuud, oluline on pidada toidupäevikut, kuna isegi väiksem eksimus

toiduvaliku tegemisel lükkab soovitud tulemuse saavutamise kaugemale (4).

Sümptomaatiline farmakoloogiline ravi põhineb numrakkude mediaatorite (histamiin ja trombotsüüte aktiveeriv faktor, ingl *platelet-activating factor*, PAF) vahendatud sümptomite leevendamisel. Kuna enamk urtikaaria sümptomitest on vahendatud endoteliaalsetel rakkudel (kubel) ja sensoorsetel närvidel (neurogeenne põletus ja sügelus) asetsevate histamiin-1-retseptorite poolt, siis pidev ravi H1-antihistamiinikumidega on olulisel kohal. H1-antihistamiinikumid stabiliseerivad H1-retseptoreid ja soodustavad nende inaktiivsust. Soovitatakse määrata uue põlvkonna antihistamiinikume, kuna vanema generatsiooni antihistamiinikumidel on kolinergiline toime, mis põhjustab 12 tundi või enamgi kestvat unisust, samal ajal kui sügelusvastane toime kestab vaid 4–6 tundi. On leitud, et esimese generatsiooni antihistamiinikumid häirivad REM-und ning neil on negatiivne toime õppimisvõimele ning füüsilisele tegevusele. Teise generatsiooni antihistamiinikumidel on sedatiivne toime minimaalne või puudub täielikult.

Kuigi uuema põlvkonna antihistamiinikumide nimekiri on pikk, on kroonilise urtikaariaga patsientidel tehtud kliinilised uuringud vaid seitsme toimeainega (tseti-

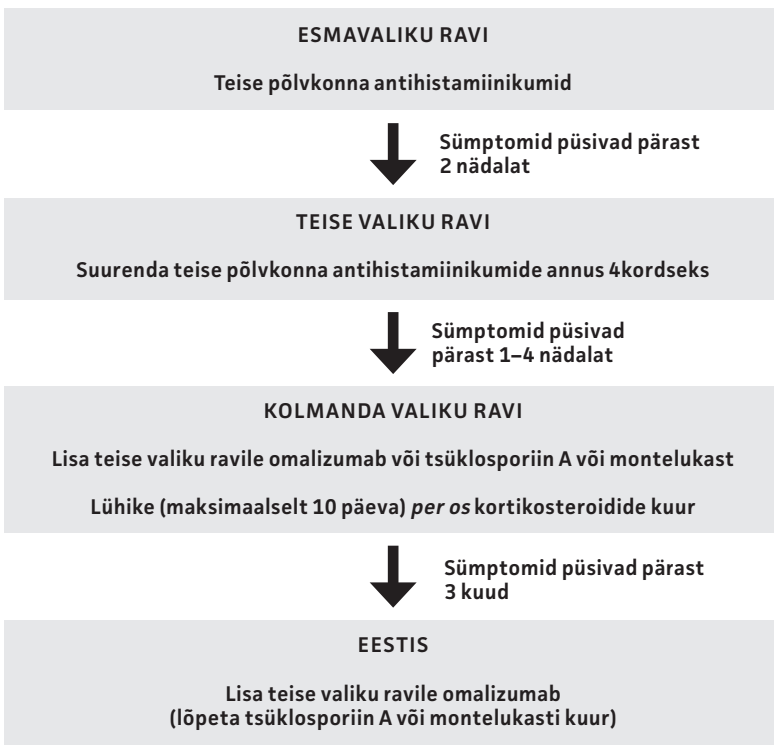
risiin, desloratadiin, feksofenadiin, levotsetirisiin, loratadiin, rupatadiin, bilastiin). Tänu nende ohutusele peaksid need antihistamiinikumid olema sümptomaatilise ravi esmavalikuks. Juhul kui esmavaliku ravi teise põlvkonna antihistamiinikumiga tavaannuses ei anna soovitud tulemust 2 nädala möödudes, tuleb ravimi päevadoosi suurendada 2–4 korda (ei soovitata erinevate antihistamiinikumide kombineerimist ega antihistamiinikumide vahetust) (vt joonis 1). Kui ravivastus ei ilmne neljakordse annuse puhul, tuleks raviskeemi lisada omalizumab, tsüklosporiin või montelukast. Teatud kroonilise spontaanse urtikaaria juhtudel on nahas tekkiva põletikuga seotud teised numrakkude mediaatorid (PAF, leukotrieenid ja tsütokiinid) ja rakud (eosinofiilid, basofiilid, lümfotsüüdid) ning urtikaaria on antihistamiinikumide suhtes resistentne, kuid võib täielikult taanduda lühikese suukaudse kortikosterooidikuuri järel (4).

Eestis on omalizumabi kasutuse piiratud tõttu võimalus teise valiku ravina ordineerida montelukasti või tsüklosporiini. Soovitud ravivastuse saavutamisel peaks raviga jätkama minimaalselt pool aastat ning seejärel kaaluma ravimi tarvitamise järkjärgulist lõpetamist. Kui ravimi annuse vähendamisel tekib uus lööve, siis peaks tagasi minema viimase toimiva annuseni (4).

Krooniline urtikaaria on võimaliku spontaanse remissiooniga fluktureeriv haigus, mistõttu soovitatakse hinnata ravi vajalikkust, annuse vähendamist või ravi lõpetamist iga 3–6 kuu tagant.

## OMALIZUMAB

Omalizumab on rekombinantne humaniseeritud anti-IgE monokloonne antikeha, mis seostub spetsiifiliselt inimese veres ja interstitsiaalses vedelikus oleva vaba E-immunoglobuliiniga. See takistab vaba IgE seostumist numrakkude ja basofiilide pinnal olevate väga afiinsete retseptoritega (FcεRI), tänu sellele väheneb aga FcεRI retseptorite ekspressioon basofiilidel, numrakkudel ja alaneb põletikuliste mediaatorite sekretsioon (17). Erinevalt tavalistest anti-IgE antikehadest ei seostu omalizumab IgE-ga, mis on juba seotud väga afiinse IgE retseptoriga numrakkude, basofiilide ja antigeeni esitlevate dendriitrakkude pinnal. See omadus peaks kõrvaldama preparaadi anafülaktoorse toime, kuna hoiab ära numrakkude ja basofiilide degranulatsiooni. Omalizumabi



Joonis 1. Urtikaaria ravi algoritm (4).

seostumine tsirkuleeriva IgE-ga tekitab IgE-anti-IgE kompleksid, mis on bioloogilisel inertsed ega tohiks käivitada komplemendi süsteemi (17).

Algselt loodi omalizumab inhaleeritavate või suukaudsete allergeenide sensitiivsuse vähendamiseks, et kontrollida mõõdukalt kuni rasket suures doosis kortikosteroidile allumatut astmat. 2014. aasta märtsis sai omalizumab Euroopa Liidus, Ameerika Ühendriikides ja veel 10 teises riigis kroonilise spontaanse urtikaaria (12. eluaastast alates) ravinäidustuse patsientidel, kes ei allu ravile antihistamiinikumidega.

Alates 2016. aastast on omalizumabravi kättesaadav ka Eestis elavatele raske urtikaariaga patsientidele, kes ei allu ravile antihistamiinikumiga neljakordses päevadoosis või kes ei talu seda või kellel puudub 3 ravikuu jooksul soovitud tulemus montelukasti ja tsüklosporiiniga. Ravi omalizumabiga alustatakse, kui patsiendil puuduvad vastunäidustused bioloogiliseks raviks, krooniline spontaanse urtikaaria on eelneva raviga puudulikult kontrollitud vaatamata sellele, et patsient on ettekirjutatud raviskeemi järginud (18). Soovitatav annus on 300 mg manustatuna subkutaanselt iga nelja nädala tagant kuni 6 kuu jooksul, mille järel tehakse paus ravitulemuse hindamiseks. Omalizumabravi ajal on soovitatav jätkata ravi antihistamiinikumiga 4kordses päevadoosis. Ravimi toime võib avalduda juba 1 nädala möödudes, aga ravi katkestamisel kirjeldatakse uut lööbimist 1–2 kuu möödudes (17). Ravi alustamisel omalizumabiga võib mõne kuu möödudes kaaluda antihistamiinikumi annuse vähendamist.

Omalizumabikuur lõpetatakse, kui 16 nädala möödumisel ravi alustamisest ei ole eksperdikomisjoni hinnangul kroonilise urtikaaria ravitulemused märkimisväärselt paranenud, võttes arvesse sümptomite sagedust ja raskust, ägenemiste arvu, erakorralise arstiabi vajadust, ravimikasutust ning muutust elukvaliteedis võrreldes ravieelse perioodiga (18).

## KOKKUVÕTE

Krooniline urtikaaria on nahahaigus, mida iseloomustab enam kui 6 nädalat kestev spontaanse või välistest teguritest põhjustatud kuplade teke. Haiguse patofüsioloogia ei ole lõplikult välja selgitatud ning antihistamiinikumid ei ole alati ravis tõhusad. Tänapäeval saab raviresistentse kroonilise urtikaaria korral rakendada bioloogilist ravi,

mille kasutus on Eestis rangelt reglementeeritud, kuid mis võib tagada patsiendile võimaluse elada täisväärtuslikku elu.

## SUMMARY

### Chronic urticaria

Bret Kaldvee<sup>1</sup>, Maire Karelson<sup>1,2</sup>

Chronic urticaria is a skin disease characterized by the presence of wheals during six weeks or longer. The exact pathophysiology of chronic urticaria is unknown and antihistamines are not always effective. The treatment options for refractory chronic urticaria include biologic treatment, as well as the drugs that have either anti-inflammatory or immunosuppressive effects. Initiation of biologic treatment improves significantly the patients' quality of life, but it is highly regulated in Estonia.

## KIRJANDUS / REFERENCES

- Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *J Dermatol* 2007;34:294–301.
- Bolognia J, Schaffer J, Duncan K. *Dermatology Essentials*. Elsevier; 2014.
- Peroni A, Colato C, Schena D. Urticarial lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria: part I. Cutaneous diseases. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:541–55.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and Update. *Allergy* 2014;69:e1–29.
- Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2009;39:777–87.
- Bossi F, Frossi B, Radillo O, et al. Mast cells are critically involved in serum-mediated vascular leakage in chronic urticaria beyond high-affinity IgE receptor stimulation. *Allergy* 2011;66:1538–45.
- Mogaddam MR, Yazdanbod A, Ardabili NS. Relationship between *Helicobacter pylori* and idiopathic chronic urticaria: effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication. *Postepy Dermatol Alergol* 2015;32:15–20.
- Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:664–72.
- Buhner S, Reese I, Kuehl F. Pseudoallergic reactions in chronic urticaria are associated with altered gastroduodenal permeability. *Allergy* 2004;59:1118–23.
- Kozel MM, Bossuyt PM, Mekkes JR. Laboratory tests and identified diagnoses in patients with physical and chronic urticaria and angioedema: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:409–16.
- Zuberbier T. Urticaria. *Allergy* 2003;58:1224–34.
- Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol* 2007;87:196–205.
- Akin C, Valent P, Metcalfe DD. Mast cell activation syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1099–104.
- Zuberbier R. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1995;75:484–7.
- Zuberbier T. Role of food in urticaria. <https://doi.org/10.1594/eaacinet2007/EO/6-300507>. [http://www.eaaci.org/attachments/853\\_Expert\\_Opinion\\_Zuberbier.pdf](http://www.eaaci.org/attachments/853_Expert_Opinion_Zuberbier.pdf).
- Moolani Y, Lynde C. Advances in understanding and managing chronic urticaria. *F1000Res* 2016;16:5.
- Sussman G, Hébert J, Barron C. Real-life experiences with omalizumab for the treatment of chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112:170–4.
- Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang. Bioloogiline ravi omalizumabiga kroonilise spontaanse urtikaaria korral, 1 mg. [https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/TTL/1006\\_kth\\_2014\\_2.pdf](https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/TTL/1006_kth_2014_2.pdf).

<sup>1</sup>Department of Dermatology, University of Tartu, Tartu, Estonia, <sup>2</sup>Dermatology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to: Maire Karelson [maire.karelson@kliinikum.ee](mailto:maire.karelson@kliinikum.ee)

Keywords: Chronic urticaria, omalizumab, antihistamine, cyclosporine, montelukast