

# Toelichting bij de vragenlijst voor chronische urticaria patiënten

J.R. Mekkes, M.M.A. Kozel

Academisch Medisch Centrum  
Afdeling Dermatologie

## Inleiding

Chronische urticaria, gedefinieerd als het hebben van aanvallen van urticaria en/of angio-oedeem gedurende een periode van 6 weken of langer, is een frequent voorkomend probleem. Naar schatting 12-24% van de populatie krijgt minstens eens in het leven een aanval van urticaria of angio-oedeem.<sup>1-3</sup> In de Nederlandse huisartsenpraktijk wordt de incidentie van acute en chronische urticaria samen geschat op 4.3 per 1000 patiënten, en de prevalentie op 5.0 per 1000 patiënten; 5.1% daarvan hadden langer dan 4 weken urticaria, en 4.1% werd doorverwezen naar een dermatoloog.<sup>4</sup> Circa 1.2-2.4% van de poliklinische dermatologie patiënten werd doorverwezen vanwege chronische urticaria of angio-oedeem.<sup>5,6</sup>

De centrale vraag bij zowel de patiënt als de behandelend arts is meestal: 'wat is de oorzaak?'. In het verlengde daarvan vraagt de arts zich af of laboratoriumonderzoek nodig is, en zo ja, welk onderzoek. Uit de literatuur is een groot aantal mogelijke onderliggende oorzaken van chronische urticaria bekend, waaronder een aantal ernstige interne aandoeningen en maligniteiten.<sup>7</sup> In de jaren 70-80 werd daarom geadviseerd om bij chronische urticaria uitgebreid screenend laboratorium onderzoek te doen, inclusief onderzoek naar zeer zeldzame onderliggende oorzaken.<sup>8-18</sup> De huidige stand van zaken is dat ondanks uitgebreid laboratoriumonderzoek er in 60-90% van de patiënten met chronische urticaria of angio-oedeem geen enkele oorzaak kan worden gevonden.<sup>1,6,8,9</sup> Het nut van routine laboratoriumonderzoek wordt sinds begin jaren 90 steeds meer betwijfeld, terwijl het belang van een goede anamnese steeds meer benadrukt wordt.<sup>19-24</sup>

Tegen die achtergrond werd in 1992 op de afdeling Dermatologie van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam een gestructureerde vragenlijst voor patiënten met chronische urticaria en/of angio-oedeem geïntroduceerd (zie bijlage). In het kader van een 'Richtlijnen voor het klinisch handelen'-programma, werd onderzocht of deze vragenlijst het uitgebreide routine laboratoriumonderzoek zou kunnen vervangen. In de periode januari 1992 tot juli 1994 werd bij alle nieuwe patiënten met chronische urticaria of angio-oedeem door de poli-artsen een gestructureerde anamnese afgenomen met behulp van deze vragenlijst. Op grond van de antwoorden op de vragenlijst en een zeer beperkt laboratoriumonderzoek (bezinkingssnelheid erythrocyten, hemoglobine, leukocytenaantal en differentiatie) werd door de poli-artsen geprobeerd de eventuele oorzaak te achterhalen. In werkelijkheid werd door een arts-onderzoeker bij deze patiënten toch tijdens het eerste poli-bezoek een uitgebreid screenend laboratoriumonderzoek verricht. De uitslagen daarvan werden echter geheim gehouden. De poli-artsen mochten uitslagen opvragen, indien de anamnese of de uitslagen van het beperkte lab-pakket daartoe aanleiding gaven. Van die mogelijkheid werd nauwelijks gebruikt gemaakt. Een onafhankelijke commissie van experts stelde vast wat de meest waarschijnlijke oorzaak van de urticaria was, op grond van alle uitslagen van het uitgebreide laboratoriumpakket, de ingevulde vragenlijst, en het ziektebeloop gedurende 1-2 jaar follow-up. Zo kon de beperkt lab-strategie worden vergeleken met de uitgebreid lab-strategie, waarbij elke patiënt als zijn eigen controle fungeerde. Het bleek dat de poli-artsen met een goede anamnese en alleen het beperkte laboratoriumonderzoek het vrijwel even goed deden als de expert-commissie. Het aantal gevonden oorzaken was vergelijkbaar, en er werden geen ernstige onderliggende ziekten over het hoofd gezien.<sup>25</sup> Het percentage gevonden oorzaken (53%) lag hoger dan in de

periode voor de introductie van de vragenlijst (29%),<sup>6</sup> terwijl de kosten van laboratoriumonderzoek fors afnamen van 245 euro per patiënt in de periode 1983-1984 tot 38 euro per patiënt in de periode 1992-1994.<sup>26</sup>

Op grond van deze resultaten werd het gebruik van de vragenlijst in 1996 in de normale patiëntenzorg geïmplementeerd. Natuurlijk kost het doornemen en beoordelen van de vragenlijst ook tijd, maar het ongericht aanvragen van laboratoriumonderzoek is uiteindelijk toch duurder, en minder effectief. Wij kunnen het gebruik van een dergelijke vragenlijst sterk aanbevelen en publiceren daarom de in het onderzoek gebruikte lijst integraal, met een toelichting, zodat iedere geïnteresseerde kan besluiten of deze vragenlijst (of delen daarvan) bruikbaar zou kunnen zijn voor de eigen praktijk.

### **Toelichting bij de vragenlijst**

De vragenlijst wordt gebruikt bij patiënten met chronische urticaria of angio-oedeem (langer dan 6 weken klachten), waarbij de oorzaak niet direct duidelijk is. Bij het eerste bezoek wordt de vragenlijst meegegeven samen met een toelichting waarin kort wordt uitgelegd wat urticaria en angio-oedeem is, en wat mogelijke oorzaken zijn. Er wordt benadrukt dat er heel vaak geen oorzaak kan worden gevonden, en dat de anamnese erg belangrijk is. Bij het eerste bezoek wordt een dermatografie-test verricht, het bovengenoemde beperkte lab-pakket wordt afgenomen, en de patiënt krijgt meestal een niet-sederend antihistaminicum voorgeschreven. De patiënt stuurt de ingevulde lijst op of neemt hem de volgende keer mee. Zo nodig worden de antwoorden nog een keer doorgenomen samen met de patiënt. Op grond van de ingevulde antwoorden en de eerste laboratoriumuitslagen wordt verdere actie ondernomen, hetgeen kan bestaan uit het aanvragen van aanvullend laboratoriumonderzoek, therapeutische interventies gericht op onderliggende oorzaken, staken van geneesmiddelen, dieetmaatregelen, adviezen en leefregels, of symptomatische behandeling.

De leeftijd geeft op zich al enige informatie. Fysische urticaria zijn zeldzaam boven de 45 jaar.<sup>27</sup> Chronische urticaria komt zelden voor onder de 10 jaar en boven de 60 jaar.<sup>1,28,29</sup> Het merendeel (60-70%) van de chronische urticaria patiënten is vrouw.<sup>1,27</sup>

**Vraag 1** registreert de duur van de urticaria en/of het angio-oedeem. Langer dan 6 weken is per definitie chronische urticaria.<sup>24</sup> Dit is een arbitraire grens. Bij de meeste patiënten verdwijnt urticaria spontaan binnen 3 maanden, bij 80% zelfs binnen 1 maand.<sup>30</sup> Als een patiënt niet al teveel last heeft (zo nodig met antihistaminica) is het daarom verantwoord om eerst eens 6 weken of zelfs 3 maanden af te wachten of de klachten niet spontaan verdwijnen alvorens verdere diagnostiek te doen ofwel de patiënt daarvoor door te verwijzen.

Acute en chronische urticaria verschillen van elkaar wat betreft het patroon en de frequentie van onderliggende oorzaken. Bij acute urticaria (< 6 weken) worden de diagnoses geneesmiddelen-allergie, voedingsmiddelen-allergie, atopie en infectie (viraal of bacterieel) het meest gesteld. Bij chronische urticaria is de differentiële diagnose in volgorde van afnemende frequentie: fysische factoren als groep, onder te verdelen in dermatografie (urticaria factitia), warmte (urticaria cholinergica), koude, en druk, dan geneesmiddelen, voedingsbestanddelen, inhalatie- en contact-allergenen, niet-immunologische contactagenticia, infecties, immuuncomplexziekten, psychische factoren, zonlicht, exercise-induced food-related urticaria, hitte-contact urticaria, familiale koude urticaria, vertraagde druk urticaria, vertraagd dermatografisme, erfelijk angio-oedeem, aquagene urticaria, vibratory angio-oedeem en verkregen C<sub>1</sub>-inhibitor deficiëntie.<sup>7</sup>

Het is belangrijk om het begin van de urticaria precies vast te leggen, om later relaties te kunnen leggen met onderliggende oorzaken, bijvoorbeeld het starten van geneesmiddelen.

**Vraag 2** informeert naar de frequentie en geeft daarmee een beeld van de ernst van de urticaria, de hinder die de patiënt ondervindt. Urticaria kan zeer invaliderend zijn, dit wordt vaak onderschat.<sup>31</sup> De ernst wordt uiteraard ook bepaald door de uitbreiding en eventuele bijkomende symptomen. Er zijn patiënten die continu of elke dag last hebben, maar meestal is er sprake van chronisch recurrenente urticaria. De ernst van de urticaria bepaalt of het verantwoord is om een afwachtend beleid te voeren t.a.v. laboratoriumdiagnostiek.

**Vraag 3 en 4** informeren naar de duur van een individuele urtica. Dat kan verwarring geven omdat patiënten soms lang achter elkaar last hebben van steeds weer nieuwe galbulten die opkomen en verdwijnen op steeds weer andere plekken. Daarom wordt gevraagd om een nieuw opgekomen galbult te markeren met een viltstift en op te letten wanneer hij verdwijnt. Urticaria is per definitie vluchtig, d.w.z. de laesie moet binnen 24 uur verdwenen zijn.<sup>28,32</sup> Gemiddeld binnen 3-6 uur.<sup>29</sup> Drukurticaria verdwijnen wat trager, gemiddeld binnen 8-24 uur.<sup>27,29</sup> Als de urticae langer dan 24 uur blijven bestaan dan zou het om een urticariële vasculitis kunnen gaan, of om zeldzame varianten zoals familiale koude urticaria of vertraagd dermografisme.<sup>27,29</sup> Als de lesies langer dan 48 uur persisteren dan is urticaria zeer onwaarschijnlijk. De differentiële diagnose omvat dan urticariële vasculitis, persistent insectbites, toxicodermie, maculopapuleuze exanthenen, beginstadia van erythema exsudativum multiforme en parapemphigus, Sweet syndroom, polymorfe lichterruptie en de annulaire erythemen. Als de urticae met zekerheid langer dan 24 uur blijven bestaan en bovengenoemde uitzonderingen onwaarschijnlijk zijn dan heeft het zin om een biopsie af te nemen om vasculitis uit te sluiten, en het bloed na te kijken op oorzaken van vasculitis (zie ook vraag 6).

Bij angio-oedeem duurt het altijd wat langer voordat het wegtrekt (uren tot dagen).<sup>28</sup> Van een aantal subvormen van urticaria is bekend hoelang het duurt voordat een aanval gemiddeld over is (urticaria factitia 30 min-3 uur, cholinergische urticaria 30-60 min, koude-urticaria 1-2 uur, urticaria solaris 15 min-3 uur, druk-urticaria 8-24 uur).<sup>1,27,28,32</sup> Maar omdat het gemiddelden betreft kan die informatie slechts als circumstantial evidence worden gebruikt.

**Vraag 5**, de grootte, kan differentiëren tussen bepaalde varianten. De meeste galbulten zijn 0.5-5 cm groot, maar ook urticae groter dan 10 cm komen voor (giant urticaria<sup>33</sup>), en kleinere urticae kunnen confluëren tot grote gebieden. Kleine (1-3 mm) papeltjes op een erythemateuze ondergrond passen bij cholinergische urticaria. Kleine gepigmenteerde papeltjes zijn karakteristiek voor urticaria pigmentosa. In dat geval kan dermografisme in de lesie worden opgewekt (teken van Darier). Ook bij urticaria solaris komen kleine papeltjes voor, naast een andere variant waarbij het hele aan zonlicht geëxposeerde gebied diffuus opzwellt.

**Vraag 6** dient vooral ter registratie van de lokalisatie van angio-oedeem. Zwelling van tong of keel is gevaarlijk en is reden om het traject anamnese en diagnostiek snel en ongefaseerd af te ronden, preventief antihistaminica voor te schrijven, zondig prednison, en eventueel een EpiPen® (adrenaline vermindert het mucosa oedeem en eventuele bronchospasmen). Typische lokalisaties voor angio-oedeem zijn de oogleden, lippen, tong/mondholte, maar ook de handen en de genitaliën. Bij zwelling van alleen de oogleden moet men ook denken aan contacteczeem of contacturticaria voor cosmetica of andere stoffen die via de vingers de oogleden bereiken, bij zwelling van de lippen aan contacteczeem of contacturticaria voor voedingsmiddelen. Chronische urticaria komt meestal verspreid over het hele lichaam voor. Als er alleen in een bepaalde regio urticae zijn, moet men denken aan contacturticaria, dermografisme, druk, of urticaria solaris.

Blauwe of paarse verkleuringen of puntbloedingen (**vraag 7**) wijzen op erythrocytenextravasatie en dit kan door een vasculitis zijn veroorzaakt. Bruine pigmentaties passen bij een doorgemaakte vasculitis, post-inflammatoire hyperpigmentatie, of urticaria pigmentosa. In de vragenlijst zijn een aantal items opgenomen die naar aanwijzingen voor vasculitis informeren, zoals de duur van de urticae (vraag 3), en verkleuringen (vraag 7), of

naar mogelijk gerelateerde aandoeningen, zoals Raynaud-fenomeen (vraag 23), spierpijn, gewrichtspijn, reuma, SLE (algemene gezondheid vragen). Indien een urticariële vasculitis serieus wordt overwogen dan is het zinvol om direct aanvullend onderzoek te doen (biopt, vriesbiopt voor immunofluorescentie-onderzoek (depositie van IgM, IgG, IgA, C1q, C4, of C3), serum-C4, circulerende immuuncomplexen, lever- en nierfunctie, Reumafactor, SLE-pakket, paraproteïnen, IgG, IgA, IgM, eventueel ANCA's, eiwit en erythrocyten in urine).

Chronische urticaria kan geassocieerd voorkomen bij een groot aantal interne aandoeningen (SLE, vasculitis, chronische infectieziekten, auto-immuun thyreoiditis, reumatoïde artritis, M. Still, polymyositis, cryoglobulinemie, cryofibrinogenemie, koude hemoglobinerie, paraproteïnemie, M. Kahler, M. Waldenström, M. Hodgkin, lymfomen, lymfosarcoom, reticulosarcoom, leukemie, carcinomen, Mola hydatidosa, polycythemie vera, sarcoidose, amyloidose, syndroom van Muckle en Wells, familiale Middellandse Zeekoorts, complementafwijkingen, Loëffler syndroom, M. Henoch Schönlein).<sup>7</sup> Bij de meeste bovengenoemde interne afwijkingen spelen circulerende immuuncomplexen, auto-immunreacties, of circulerende abnormale proteïnen een rol. Mogelijk ontstaat de urticaria door complementaktivatie, waarbij vrijkomende anafylatoxinen (C3a en C5a) mestceldegranulatie veroorzaken.

**Vraag 8-10:** bij urticaria staat de jeuk op de voorgrond. Angio-oedeem is meer pijnlijk aanvoelend of brandend en gespannen. Druk urticaria en urticariële vasculitis kunnen ook pijnlijk zijn. De meeste patiënten krabben wel aan de galbulten maar richten daarbij toch weinig schade aan. Krabeffecten en vooral droogheid of schilfering zijn meer suggestief voor eczeem. Als eczeempatiënten bij toeval ook last van dermatografisme hebben, en dit komt frequent voor, dan kan door het krabben een uitgebreid urticaria factitia beeld ontstaan.

**Vraag 11** inventariseert de klachten tijdens een aanval. Rhinitis, conjunctivitis, en astma kan bij elke urticaria of angio-oedeem aanval ongeacht de oorzaak voorkomen, maar men moet dan ook specifiek denken aan inhalatie-allergenen. Dit geldt ook voor de tractus digestivus-klachten, die bij elke aanval kunnen voorkomen maar waarbij men ook aan een echte voedingsmiddelen-allergie moet denken. Heesheid kan het eerste symptoom van een beginnend angio-oedeem zijn. Een dikke tong, gezwollen verhemelte of keelholte, en benauwdheid past bij angio-oedeem, voedingsmiddelen-allergie, en het zeldzame hereditaire angio-oedeem, dat door een gering weefseltrauma kan worden geluxeerd, bijvoorbeeld bijten op wang. Koorts en koude rillingen tijdens een aanval en vermoeidheid direct na een aanval zijn niet-specifieke begeleidende symptomen.

Het vragen naar het moment van de dag waarop de urticaria meestal optreedt (**vraag 12**) dient vooral om de patiënt te dwingen na te gaan of daar een vast patroon in zit, en of er misschien een relatie valt te leggen met activiteiten kort daarvoor. Er zijn legio voorbeelden te geven: een relatie met wat er gegeten is tijdens ontbijt, lunch, avondeten; urticaria cholinergica en aquagene urticaria na het douchen; urticaria na sporten; 's ochtend wakker worden met drukurticaria door verkeerd liggen of door druk uitgeoefend tijdens de dag ervoor; een relatie met het moment van de eerste jeukaanval bij patiënten die aan dermatografisme lijden; inname van geneesmiddelen; stress/psychische factoren; alcohol-inname.

Bij **vraag 13** wordt nagegaan of er een relatie is met de omgeving. Urticaria kan door inhalatie allergenen worden geluxeerd, hoewel dit zeldzaam is.<sup>28</sup> De werkomgeving kan ook inhalatie-allergenen bevatten, of contactallergenen en contactagentia die immunologische dan wel niet-immunologische contacturticaria kunnen veroorzaken (zie ook vraag 25).<sup>34,35</sup> Indirect informeert deze vraag ook naar een mogelijke rol van stress (zie ook vraag 24).

De rol van focale infecties (**vraag 14**) bij chronische urticaria wordt sterk overschat en blijkt vooral op casuïstiek gebaseerd. Het zorgvuldig opsporen en behandelen van focale infecties resulteert slechts zelden in het verdwijnen van de urticaria maar moet natuurlijk bij klachten

niet nagelaten worden.<sup>5,6</sup> Genezing van chronische urticaria na het behandelen van tandwortel granuloom is beschreven,<sup>5</sup> maar dit kan ook worden verklaard door toeval (spontane genezingstendens van urticaria), of doordat de behandeling een eind maakte aan analgetica gebruik. Type I en type III immuunreacties op microbiële allergenen kunnen bij sommige patiënten een oorzaak zijn van chronische en acute urticaria. Dit geldt bijvoorbeeld voor Hepatitis A, B en C en mononucleosis infectiosa (waarbij urticaria en/of angio-oedeem kan ontstaan in de prodromale fase), Coxsackie virusinfecties en mazelen.<sup>36-38</sup> Kinderen kunnen urticaria krijgen na infectie met sommige banale rhinovirussen of enterovirussen (ECHO, Coxsackie).<sup>24,39,40</sup> Ook *Candida albicans* kan urticaria veroorzaken.<sup>41</sup> Het verrichten van screenend onderzoek naar infectieziekten bij chronische urticaria of angio-oedeem is niet zinvol. Men moet alleen onderzoek verrichten indien er duidelijke symptomen zijn, suggestieve anamnestiche gegevens, of afwijkingen in eerder verricht routine laboratoriumonderzoek.

**Vraag 15:** contrastvloeistoffen kunnen urticaria veroorzaken.<sup>42,43</sup> Verder wordt gevraagd naar andere eenmalige verstrekkingen van geneesmiddelen, en heel in het algemeen of er voor het ontstaan van de eerste aanval iets bijzonders is gebeurd.

**Vraag 16** informeert naar een relatie met het seizoen en weersomstandigheden om relaties met fysische factoren (koude, warmte, zon) of inhalatie-allergenen op te sporen.

**Vraag 17:** parasitaire infecties (*Ancylostoma*, *Anisakis*, *Ascaris*, *Ecchinococcus*, *Enterobius*, *Fasciola hepatica*, *Filariasis*, *Schistosoma*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Trichomonas*, *Toxocara*, *Toxoplasma*) kunnen urticaria veroorzaken, hoewel het wel zeldzaam is.<sup>24,44,45</sup> Indien er bloed-eosinofilie is of indien de urticaria is ontstaan in aansluiting aan een verblijf in de tropen, vooral als dat langdurig was, dan wordt het zinvol om de faeces te onderzoeken op wormeieren en cysten. Ook *Blastocystis hominis* wordt in verband gebracht met chronische urticaria, de enige manier om dit vast te stellen is behandelen en kijken of de urticaria verdwijnt.

De **items 18 t/m 22** vragen naar de fysische urticaria dermatografisme, drukurticaria, koude-urticaria, urticaria cholinergica, en urticaria solaris, en spreken eigenlijk voor zich. Druk-urticaria wordt soms over het hoofd gezien omdat het tijdsinterval lang is. Bij urticaria die in of rond zwembad of strand ontstaat kan het moeilijk zijn om uit te zoeken of het nu zonlicht is, of warmte, of afkoeling door het zwemmen. Voor alle fysische urticaria zijn provocatieproeven mogelijk, maar deze zijn met uitzondering van de dermatografie test (waarvoor speciale gestandaardiseerde drukpennen verkrijgbaar zijn) tijdrovend, en slechts zelden nodig voor de normale praktijk.<sup>24</sup> Er bestaan enkele zeldzame varianten van fysische urticaria zoals 'exercise-induced food-triggered' urticaria,<sup>33,41</sup> hitte contact-urticaria, vibratory angio-oedema, vertraagde druk-urticaria, en vertraagd dermatografisme.<sup>24</sup> Bij patiënten die tijdens inspanning de ene keer wel en de andere keer niet urticaria krijgen moet men denken aan de zeldzame 'exercise-induced food-triggered' urticaria, en nagaan wat er voorafgaand is gegeten (voedingsdagboek bijhouden), en screenen op voedingsallergie (IgE, Phadiatop, RAST-pakket, voedingsmiddelenpakket).

Het Raynaud-fenomeen (**vraag 23**) kan een indicatie zijn voor een systeemziekte, waaronder SLE, en kan evenals urticaria zelf ook een prodromaal verschijnsel zijn van een systeemziekte.<sup>46-48</sup>

Stress en psychische factoren (**vraag 24**) kunnen urticaria luxeren en worden door patiënten vaak genoemd als oorzaak. Maar dat komt ook vanuit de gedachte 'er wordt niets gevonden dus zal het wel psychisch zijn'. Oude onderzoeken hebben aangetoond dat bij urticaria-patiënten meer stress en psychische problematiek voorkomt dan bij controle-groepen,<sup>1,49</sup> maar het lijden aan chronische urticaria is op zich ook een niet te onderschatten stress-factor.<sup>31</sup> Patiënten met cholinergische urticaria kunnen uiteraard door stress een acute aanval krijgen. Maar ook gewone urticaria kunnen geluxeerd worden door een acuut

stressmoment (schrik, ruzie). Verder moet men bedacht zijn op indirecte relaties via het gebruik van alcohol, slaap- of kalmeringsmiddelen, en psychofarmaca (barbituraten, benzodiazepinen, fenothiazinen). Psychische factoren beïnvloeden mogelijk de gevoeligheid van receptoren in de vaatwand voor mediators; een andere hypothese is dat sommige neurotransmitters een regulerende invloed hebben op de mestceldegranulatie.

Indien een urtica (oedeem en erytheem) ontstaat tengevolge van direct huidcontact met een allergeen of agens (**vraag 25**) spreekt men van contacturticaria. De reactie beperkt zich meestal tot de contactplaats, maar ook een gegeneraliseerde urticaria is mogelijk, en zelfs verschijnselen als astma, rhinitis, conjunctivitis, oedeem van de tractus digestivus, en shock.<sup>34</sup> De meeste vormen van contact-urticaria veroorzaken uitputting van de mestcellen (tachyfylixie), waarna de huid in een refractaire periode komt die 2-3 dagen kan duren. Daarom levert het onderzoek van de huid meestal niet veel op. Alleen in de acute fase kan men urticaria en angio-oedeem zien. Krabeffekten kunnen het beeld doen lijken op een contacteczeem (type IV-allergie). Een atopische constitutie vormt een geringe predisponerende factor. De verschijnselen zijn meestal beperkt tot een klein gebied en hebben een vorm en lokalisatie die te verklaren zijn door contact met een bepaald produkt. Een groot aantal geneesmiddelen, voedingsmiddelen, cosmetica, planten, dierlijke produkten en industriële produkten kan contacturticaria veroorzaken.

**Vraag 26-28:** Urticaria in de familie zal vaak voorkomen omdat urticaria vaak voorkomt. In atopische families komt urticaria vaker voor dan bij niet-atopici, maar het gaat dan om de IgE-gemedieerde urticaria, bijvoorbeeld urticaria door voedingsmiddelen. Door de korte tijdsintervallen weten deze patiënten vaak wel wat de urticaria veroorzaakt, en mijden voortaan dit produkt. Deze patiënten belanden dus niet in het cohort 'chronische urticaria e.c.i.'. Als gevolg daarvan komt atopie onder chronische urticaria patiënten niet significant vaker voor dan in de normale populatie. **Vraag 27** is bedoeld om vast te stellen of de patiënt zelf atopisch is. Er bestaan zeldzame familiale vormen van urticaria, familiale koude urticaria, familiaal 'vibratory angio-edema', en hereditair angio-oedeem.<sup>24,50</sup> Hereditair angio-oedeem is een zeldzame autosomaal dominant erfelijke ziekte die berust op deficiëntie of onvoldoende activiteit van C1-esterase remmer (C1-INH). C1-INH heeft een belangrijke regulerende rol in de eerste stap van de complementaktivatie, de omzetting van C1 in enzymatisch actief C1. Bij patiënten met C1-INH deficiëntie is er een voortdurende afbraak van C4 en C2 aan de gang. Patiënten met hereditair angio-oedeem hebben periodiek last van diepe subcutane zwellingen, die soms ontstaan na gering trauma. De diagnose wordt gesteld op de positieve familie anamnese, de combinatie van angio-oedeem, gastro-intestinale klachten en larynxoedeem, en het ontbreken van urticae. Verder is het serum C4-gehalte obligaats verlaagd, 0-37% van de norm. Pas als aan deze voorwaarden is voldaan is het zinvol om aanvullend onderzoek te verrichten zoals C1-INH, C1, C2, C3, C1q, CH50.

Voedingsmiddelenallergie of -intolerantie (**vraag 29 t/m 32**) vormen belangrijke oorzaken van acute en chronische urticaria. Bij **vraag 30** worden een aantal beruchte produkten genoemd om de patiënt er op attent te maken dat deze mogelijkheid bestaat. Soms is er alleen een vage verdenking, b.v. omdat de patiënt bepaalde produkten mijdt. Het laten bijhouden van een voedingsdagboek kan verhelderend werken. Een groot aantal voedingsmiddelen kunnen een IgE-gemedieerde overgevoeligheid veroorzaken, maar sommige zijn zeer berucht, zoals vis, noten, mosselen, oesters en garnalen. De reactie op dit soort voedingsmiddelen ontstaat meestal binnen enkele minuten, zodat de relatie tussen voeding en urticaria duidelijk is. Naast urticaria of angio-oedeem kan de patiënt last hebben van jeuk, een tintelend of brandend gevoel in de mondholte (**vraag 31**), zwelling van de tong of lippen, buikkrampen, diarree, en zelfs allergische rhinitis en benauwdheid. Soms bevatten voedingsmiddelen sporen van antibiotica (eieren, melk, rundvlees), of gisten, schimmels, *Candida albicans* (bier, wijn, brood, rozijnen, kaas) die een IgE-gemedieerde urticaria veroorzaken, en is het verband minder duidelijk. Voedingsmiddelen veroorzaken veel vaker op niet-immunologische wijze urticaria (intolerantie), bijvoorbeeld omdat ze een directe histamine-release teweegbrengen (zoals aardbeien, wit van ei, schaaldieren), histamine

bevatten (wijn, kaas, bedorven vis en vlees) of andere aminen. Sommige producten bevatten salicylaten, vooral 'steenvruchten' zoals abrikozen, perziken en pruimen. Veel chronische urticaria patiënten krijgen na orale provocatie met salicylaten, AZO-kleurstoffen of benzoaten urticae.<sup>24</sup> Alcohol (ethanol, maar ook bv. de kleurstoffen in wijn) kan een acute urticaria doen ontstaan en bestaande urticaria verergeren. Bij anamnestiche verdenking op voedselovergevoeligheid is het zinvol om IgE-antistoffen tegen (pakketten van) voedingsmiddelen aan te vragen, mits men zich realiseert en dit ook aan de patiënt duidelijk maakt dat er veel fout-negatieve en fout-positieve uitslagen zijn. Het levert de informatie op dat IgE-gemedieerde reacties mogelijk een rol spelen, en soms een verdenking richting producten waar tevoren nog niet aan gedacht werd. Orale provocatieproeven zijn de enige betrouwbare testen, maar zijn riskant. Bij verdenking op voedingsmiddelenallergie kan men de patiënt verwijzen naar een diëtist voor een dieet zonder beruchte urticariogene producten. Dit dieet kan zowel diagnostisch als therapeutisch gebruikt worden en als het helpt gevolgd worden door geleidelijk introductie van productgroepen.

**Vraag 33**, huisdieren: patiënten kunnen met gegeneraliseerde urticaria reageren op epidermale producten van honden en katten, of op eventuele parasieten die de huisdieren meedragen, maar dit is erg zeldzaam.<sup>51,52</sup>

**Vraag 34 en 37** zijn bedoeld om na te gaan of er veel, vooral beroepsmatig contact is met potentieel urticaria veroorzakende inhalatie- of contact-allergenen, zoals b.v. meelsoorten in een bakkerij, bloemen of planten, latex handschoenen. Ook **vraag 35** (wat is uw beroep) en **vraag 36** (wat zijn uw hobby's) zijn gericht op het opsporen van contact met bijzondere stoffen, materialen, of andere omgevingsfactoren.

**Vraag 38** informeert naar eventuele metalen prothesen in het lichaam, een bijzonder zeldzame oorzaak van urticaria.<sup>53,54</sup>

Ook orale anticonceptie (**vraag 39**) kan urticaria veroorzaken.<sup>55,56</sup>

De voorafgaande therapie (**vraag 40**) is belangrijk, de meeste patiënten hebben al een aantal antihistaminica uitgeprobeerd, en het is nodig te weten welke en met welk effect, en ook wanneer de laatste is ingenomen (**vraag 41**), omdat dit testen zoals een dermatografie test of intracutaan allergologisch onderzoek beïnvloedt.

Het geneesmiddelengebruik van de patiënt (**vraag 42 en 43**) moet zeer zorgvuldig in kaart worden gebracht, ook het moment van starten, omdat dit voor chronische urticaria een van de belangrijkste oorzaken is, waaraan bovendien eenvoudig iets te doen is (vervangen of staken van het middel). De meest beruchte (groepen van) geneesmiddelen die urticaria kunnen veroorzaken worden in vraag 42 genoemd. Het is belangrijk specifiek te vragen naar pijnstillers en eventuele andere 'over the counter' preparaten, omdat patiënten die vaak niet vermelden. Geneesmiddelen kunnen via veel verschillende mechanismen urticaria veroorzaken, grofweg onder te verdelen in de immunologische reacties (vooral type I en III reacties) en de niet-immunologische reacties. De niet-immunologische of pseudo-allergische reacties zijn bij chronische urticaria veel belangrijker. Bekende veroorzakers zijn salicylaten en andere antiflogistica, contrastmedia, plasmavervangingsmiddelen, en lokale anaesthetica.<sup>24</sup>

**Vraag 44** informeert in algemene zin naar de medische voorgeschiedenis, en **vraag 45** naar eventuele lichamelijke klachten. Daarnaast is er nog een aanvullende gezondheidsvragenlijst toegevoegd om eventuele onderliggende ziekten op te sporen. In deze lijst wordt gevraagd naar algemene klachten (vermoeidheid, koorts, afvallen, hoesten, slijm of bloed opgeven, kortademigheid bij inspanning, hartkloppingen, enkeloedeem, pijn in de hartstreek, buikpijn, misselijkheid, overgeven, diarree, obstipatie, bloed bij de ontlasting, hoofdpijn, kiespijn, keelpijn, oorpijn, neusverstopping, verkoudheid, neusbijholte ontsteking, spierpijn, gewrichtspijn, fluor vaginalis), doorgemaakte of bestaande ziekten (nierziekte, childklierziekte,

suikerziekte, bloedtransfusie, geelzucht, leverziekten, ziekte van Pfeiffer, reuma, SLE, geslachtsziekten, kwaadaardige ziekten, blaasontsteking, prostaatklachten), rookgewoonten, en alcoholgebruik.

Ten slotte is er ruimte opengelaten op het formulier (**vraag 46**) waarop de patiënt zelf zijn eigen gedachten en theorieën over mogelijke oorzaken kan opschrijven.

Het gebruik van het formulier is een handig hulpmiddel gebleken om verborgen oorzaken op te sporen. Het geeft de patiënt de gelegenheid en de tijd om maximaal mee te denken, hetgeen bij chronische urticaria belangrijk is. Bovendien kan het een deel van de ongerustheid wegnemen, omdat naar de meest uiteenlopende oorzaken gevraagd wordt en omdat er begeleidende informatie wordt verstrekt. In veel gevallen zal de vragenlijst en het laboratoriumonderzoek toch geen aanknopingspunten opleveren, maar door de aandacht die er aan besteed is, is het voor de patiënt makkelijker te accepteren als zijn of haar urticaria *e causa ignota* blijkt te zijn.

## Referenties

1. Champion RH, Roberts SOB, Carpenter RH, Roger JG. Urticaria and angio-oedema. A review of 544 patients. *Br J Derm* 1969;81:588-597.
2. McKee WD. The incidence and familial occurrence of allergy. *J Allergy* 1966;38:226-235.
3. Swinny B. The atopic factor in urticaria. *South Med J* 1941;34:855-8.
4. Lamberts H, Brouwer HJ, Mohrs J. Reason for encounter- & episode- & process-oriented standard output from the Transition Project. Part 1 and 2. Amsterdam: Department of General Practice 1991; Amsterdam University press.
5. Douglas HMG. Chronic urticaria. Clinical and pathogenetic studies on 141 patients. Thesis 1975; Dijkstra Niemeyer, Groningen.
6. Mekkes JR, Schaar WW van der, Bos JD. Anamnese en diagnostiek van chronische urticaria. *Ned Tijdschr Geneesk* 1986;130:1801-1805.
7. Mekkes JR, Bos JD. Urticaria en erythemen. In: van Vloten (ed). *Dermatologie en venereologie*. Wetenschappelijke Uitgeverij Bunge, Utrecht, 1992; 2e druk 1996, pp 124-131.
8. Jacobson MKW, Branch LB, Nelson HS. Laboratory tests in chronic urticaria. *JAMA* 1980;243:1644-1646.
9. Champion RH. Urticaria: then and now. *Br J Derm* 1988;119:427-436.
10. Bressler RB, Sowell K, Huston DP. Therapy of chronic idiopathic urticaria with nifedipine: Demonstration of beneficial effect in a double-blinded, placebo-controlled, crossover trial. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:756-763.
11. Claveau J, Lavoie A, Brunet C, Bédard PM, Hébert J. Chronic idiopathic urticaria: Possible contribution of histamine-releasing factor to pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:132-137.
12. Kaeser P, Revely ML, Frei PC. Prevalence of IgE antibodies specific for food allergens in patients with chronic urticaria of unexplained etiology. *Allergy* 1994;49:626-629.
13. Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, editors: *Allergy Principles and Practice* 1988, 3rd Ed., Mosby, St. Louis, MO, pp. 1377-1401.
14. Armenaka M, Lehach J, Rosenstreich DL. Successful management of chronic urticaria. *Clin Rev Allergy* 1992;10:371-389.
15. Kaplan A, Buckley RH, Mathews KP. Allergic skin disorders. *JAMA* 1987;20:2905-2909.

16. Nizami RM, Baboo MT. Office management of patients with urticaria: an analysis of 215 patients. *Ann Allergy* 1974;33:78-85.
17. Juhlin L. Recurrent urticaria: clinical investigations of 330 patients. *Br J Derm* 1981;104:369-381.
18. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Wahlgren CF, Eklund G. Chronic urticaria and cancer: an epidemiological study of 1155 patients. *Br J Derm* 1990;123:453-456.
19. Kobza Black A, Greaves MW, Champion RH, Pye RJ. The Urticarias 1990. *Br J Derm* 1991;124:100-108.
20. Soter NA. Acute and chronic urticaria and angioedema. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:146-154.
21. Cooper KD. Urticaria and angioedema: Diagnosis and evaluation. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:166-176.
22. Greaves MW. Chronic urticaria. *N Engl J Med* 1995;332:1767-1772.
23. Kozel MMA, Mekkes JR, Bos JD. Increased frequency and severity of angio-oedema related to long-term therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor in two patients. *Clin Exp Derm* 1995;20:60-61.
24. Henz BM. Urticaria. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, 1998:184-95.
25. Kozel MMA, Mekkes JR, Bossuyt PMM, Bos JD. The effectiveness of a history-based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema. *Arch Dermatol* 1998;134:1575-1580.
26. Mekkes JR, Kozel MMA, Bossuyt PMM, Bos JD. Reduction of laboratory investigations by introducing a standard questionnaire (abstract). *Clin Exp Dermatol* 1995;20:269.
27. Jorizzo JL, Smith EB. The physical urticarias, an update review. *Arch Dermatol* 1982;163:151-159.
28. Bromberg Schneider S, Atkinson JP. Urticaria and angioedema. *Update Dermatology in general medicine*. McGraw-Hill 1983;61-79.
29. Champion RH, Warin RP. Urticaria. In: Major problems in Dermatology, volume 1, Londen;Saunders WB, 1974.
30. Erlings M, Jongedijk-Brøndsted H. Etiologie van urticaria' een retrospectief onderzoek bij 200 patiënten. *Ned. Tijdschr Geneesk* 1976;120:1565-1558.
31. O'Donnel BFO, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *B J Dermatol* 1997;136:197-201.
32. Soter NA, Wasserman SI. Urticaria/angioedema. A consideration of pathogenesis and clinical manifestations. *Int J Dermatol* 1979;18:517-532.
33. Romano A, Di Fonso M, Venuti A, Palmieri V, Zeppilli P. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: report of two cases. *International Journal of Sports Medicine* 1992;13:585-587.
34. Von Krogh G, Maibach HI. The contact urticaria syndrome - an updated review. *J Am Acad Dermatol* 1981;5:328-342.
35. Lahti A. Non-immunologic contact urticaria. *Acta Dermatovenereol* 1980;60:1-49.
36. Scully LJ, Ryan AE. Urticaria and acute hepatitis A virus infection. *Am J Gastroenterol* 1993;88:277-278.
37. Geller M. Association of chronic localized angioedema of the tongue with hepatitis B. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:96.
38. Llanos F, Raison-Peyron N, Meunier L, Ducos J, Meynadier J. Hepatitis C virus infection in patients with urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:646.
38. Cherry JD. Viral exanthems. *Current Problems in Pediatrics* 1983;13:1-44.
39. Fineman S, Ghory JE. The hospitalized child with urticaria. *J Asthma Res* 1976;14:27-32.
40. Mortureux P, Léauté-Labrèze C, Legrain-Lifermann V, Lamireau T, Sarlanque J, Taïeb A. Acute urticaria in infancy and early childhood. A prospective study. *Arch Dermatol* 1998;134:319-323.
41. Numata T, Yamamoto S, Yamura T. The role of mite, house dust and Candida allergens in chronic urticaria. *J Dermatol* 1980;7:197-202.
42. Nemcek A Jr. Contrast material reactions. *J Vascular & Interventional Radiology* 1996;7:541.

43. Feczko PJ. Increased frequency of reactions to contrast materials during gastrointestinal studies. *Radiology* 1990;177:287.
44. Montoro A, Perteguer MJ, Chivato T, Laguna R, Cuellar C. Recidivous acute urticaria caused by *Anisakis simplex*. *Allergy* 1997;52:985-991.
45. Pasricha JS, Pasricha A, Prakash OM. Role of gastro-intestinal parasites in urticaria. *Ann Allergy* 1972;30:348-351.
46. O'Loughlin S, Schroeter AL, Jordon RE. Chronic urticaria-like lesions in systemic lupus erythematosus. A review of 12 cases. *Arch Dermatol* 1978;114:879-883.
47. Bisaccia E, Adamo V, Rozan SW. Urticarial vasculitis progressing to systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1988;124:1088-1090.
48. D'Cruz DP, Wisnieski JJ, Asherson RA, Khamashta MA, Hughes GR. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus and urticarial vasculitis. *J Rheumatol* 1995;22:1669-1673.
49. Rees L. An aetiological study of chronic urticaria and angioneurotic edema. *J Psychosom Res* 1957;2:172-189.
50. Gelfand JA, Boss GR, Conley CL, Reinhart R, Frank MM. Acquired C1-esterase inhibitor deficiency and angioedema. *Medicine* 1979;58:321-328.
51. Dominguez Lazaro AR, Bootello Gil A, Garcia Cubero A. Bronchial asthma and urticaria caused by sensitization to animal dander (review and report of 4 cases). *Revista Clinica Espanola* 1968;108:136-143.
52. Monterisi N, Testaferrata A, Tofani S, Cioni M, Davalli E, Cecchi M. Allergy caused by animal ectodermal derivatives in children. *Minerva Pediatrica* 1979;31:251-258.
53. Hensten-Pettersen A. Skin and mucosal reactions associated with dental materials. *Eur J Oral Sciences* 1998;106:707-712
54. Symeonides PP, Paschaloglou C, Papageorgiou S. An allergic reaction after internal fixation of a fracture using a vitallium plate. *J Allergy Clin Immunol* 1973;51:251-252.
55. Warin RP, Cunliffe WJ, Greaves MW, Wallington TB. Recurrent angioedema: familial and oestrogen-induced. *Br J Dermatol* 1986;115:731-734.
56. Adam H, Schirmer B. Adverse effects of oral contraceptives. *Zeitschrift fur Ärztliche Fortbildung* 1973;67:1078-1081.