

## Chronische urticaria – een update naar aanleiding van nieuwe richtlijnen

Chronic urticaria – an update on the occasion of new guidelines

M.T. van den Elzen<sup>1</sup>, dr. H. Röckmann<sup>2</sup>, dr. A.C. Knulst<sup>2</sup>

### Samenvatting

Recent zijn de Europese en Amerikaanse richtlijnen voor de diagnostiek, classificatie en therapie van urticaria herzien. In dit artikel worden de veranderingen met de eerdere Europese richtlijn beschreven evenals de verschillen tussen de twee richtlijnen. Onder chronische urticaria vallen zowel chronische spontane urticaria (vroeger idiopathische urticaria) als chronische induceerbare urticaria (vroeger fysieke urticaria, cholinerge en aquagene urticaria en contacturticaria). Er is een diagnostisch algoritme ontwikkeld. Daarnaast wordt een therapeutisch algoritme gepresenteerd voor chronische urticaria. Hierbij start men met tweedegeneratieantihistaminica. Bij onvoldoende effect wordt de dosering hiervan verhoogd tot maximaal viermaal de standaarddosering per dag. Bij aanhoudende klachten wordt montelukast, ciclosporine of omalizumab toegevoegd en een exacerbatie kan worden behandeld met kortdurend prednisolon. Het effect van therapie, evenals de impact op het dagelijks leven van de patiënt, kan worden bepaald met behulp van vragenlijsten gericht op ziekteactiviteit en kwaliteit van leven.

(*Ned Tijdschr Allergie & Astma* 2014;14:151-57)

### Summary

Recently, the European and American guidelines for diagnosis, classification, and especially management of chronic urticaria are revised and updated. In this article, the modifications on the previous European guideline, and differences between the two guidelines are discussed. Chronic urticaria can be spontaneous or inducible. A diagnostic algorithm is developed. Also, a therapeutic algorithm is presented, which states that second generation antihistamines should be taken daily. When symptoms persist it is recommended to updose to four times the daily standard dose. When symptoms still persist after this, the addition of either montelukast, ciclosporine or omalizumab is recommended. For exacerbations, the short-term use of prednisolone up to 10 days is recommended. The effect of treatment and impact on daily life can be monitored using disease-specific questionnaires regarding quality of life and disease activity in chronic urticaria and/or angioedema.

### Inleiding

Recent is een nieuwe Europese richtlijn voor definitie, classificatie, diagnostiek en therapie van urticaria gepubliceerd.<sup>1</sup> De Amerikaanse richtlijn voor diagnostiek en

therapie van urticaria is eveneens herzien en hier is een samenvatting van verschenen.<sup>2</sup> In dit artikel worden overeenkomsten en verschillen met de oude Europese

<sup>1</sup>arts-onderzoeker, <sup>2</sup>dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

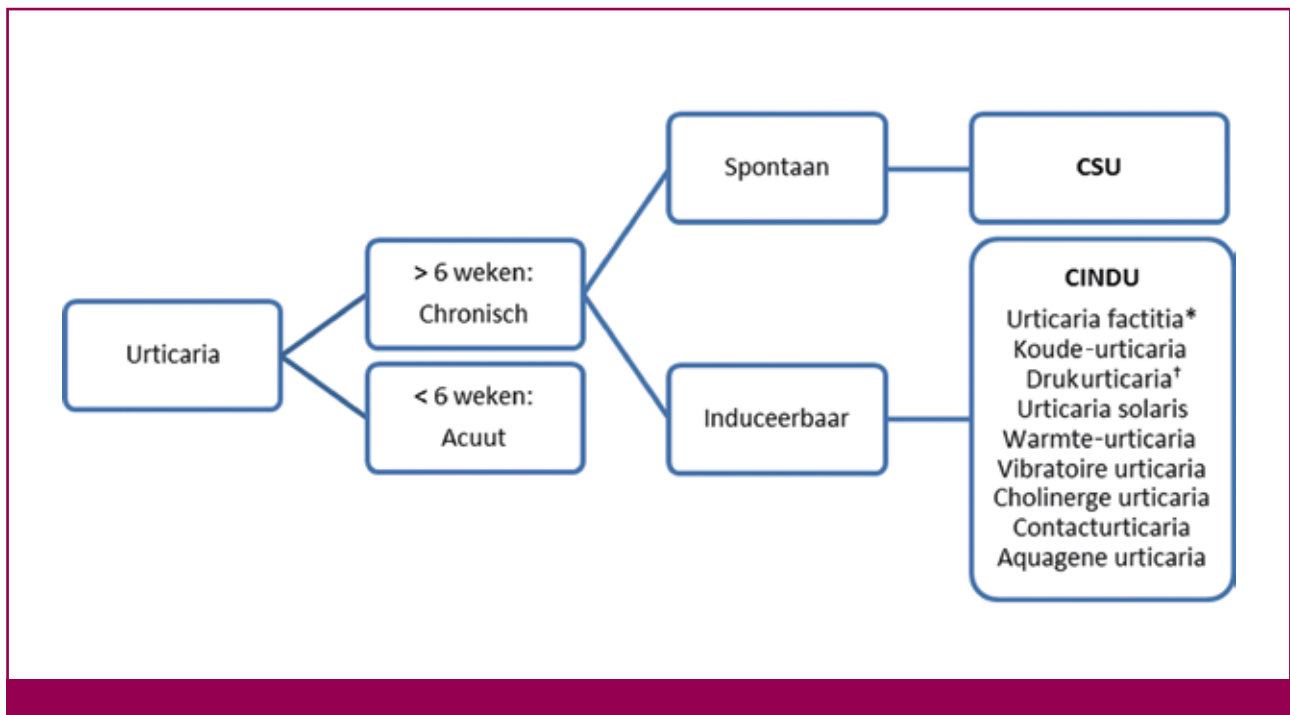
Correspondentie graag richten aan: dhr. dr. A.C. Knulst, dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht, Huispost G02.124, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht, e-mailadres: A.C.Knulst@umcutrecht.nl.

Belangenconflict: André Knulst is lid van de nationale en internationale adviesraad voor omalizumab van Novartis en heeft meerdere sprekersfees van Novartis ontvangen voor voordrachten over urticaria. Hij is voorzitter van de commissie die een richtlijn voorbereidt over de therapie van urticaria. Mignon van den Elzen heeft sprekersfees van Novartis ontvangen voor voordrachten over urticaria en is lid van de commissie die een richtlijn voorbereidt over de therapie van urticaria. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** angio-oedeem, chronische induceerbare urticaria, chronische spontane urticaria, CINDU, CSU, richtlijn, therapie, urticaria

**Keywords:** angioedema, chronic inducible urticaria, chronic spontaneous urticaria, CINDU, CSU, guideline, therapy, urticaria

Ontvangen 5 september 2014, geaccepteerd 7 oktober 2014.



**Figuur 1. Classificatie van urticaria volgens de Europese richtlijn uit 2013 (gepubliceerd juli 2014).**

CSU: chronische spontane urticaria, CINDU: chronische induceerbare urticaria

\* Ook bekend als dermatografische urticaria of symptomatisch dermatografisme.

† Ook bekend als vertraagdedrukurticaria.

richtlijn gepresenteerd, evenals overeenkomsten en verschillen tussen de Europese en Amerikaanse nieuwe richtlijn.

### Reikwijdte van de richtlijn

Deze richtlijn is gericht op patiënten met urticaria en/of angio-oedeem. Bij urticaria ontstaan urticae: sterk jeuken, soms licht verheven, rode, vluchtige laesies (< 24 uur). Angio-oedeem wordt gekarakteriseerd door een spontane, meer uitgesproken zwelling die kan jeuken of pijnlijk kan zijn. Doordat de zwelling in de diepere huidlagen optreedt (dermis of subcutis), kan deze tot 72 uur aanhouden.<sup>1</sup>

Zoals ook in eerdere richtlijnen gemeld, wordt onderscheid gemaakt tussen acute (< 6 weken) en chronische (> 6 weken) urticaria en angio-oedeem. Vervolgens kan onderscheid worden gemaakt tussen spontane of induceerbare klachten. De naamgeving is veranderd: in de nieuwe richtlijn spreekt men niet meer over chronische idiopathische urticaria, maar over chronische spontane urticaria (CSU). Ook de term fysische urticaria werd vervangen, namelijk door chronische induceerbare urticaria (CINDU). Deze laatste groep omvat urticaria door een fysische prikkel, maar ook cholinerge en aquagene urticaria en contacturticaria (Figuur 1).

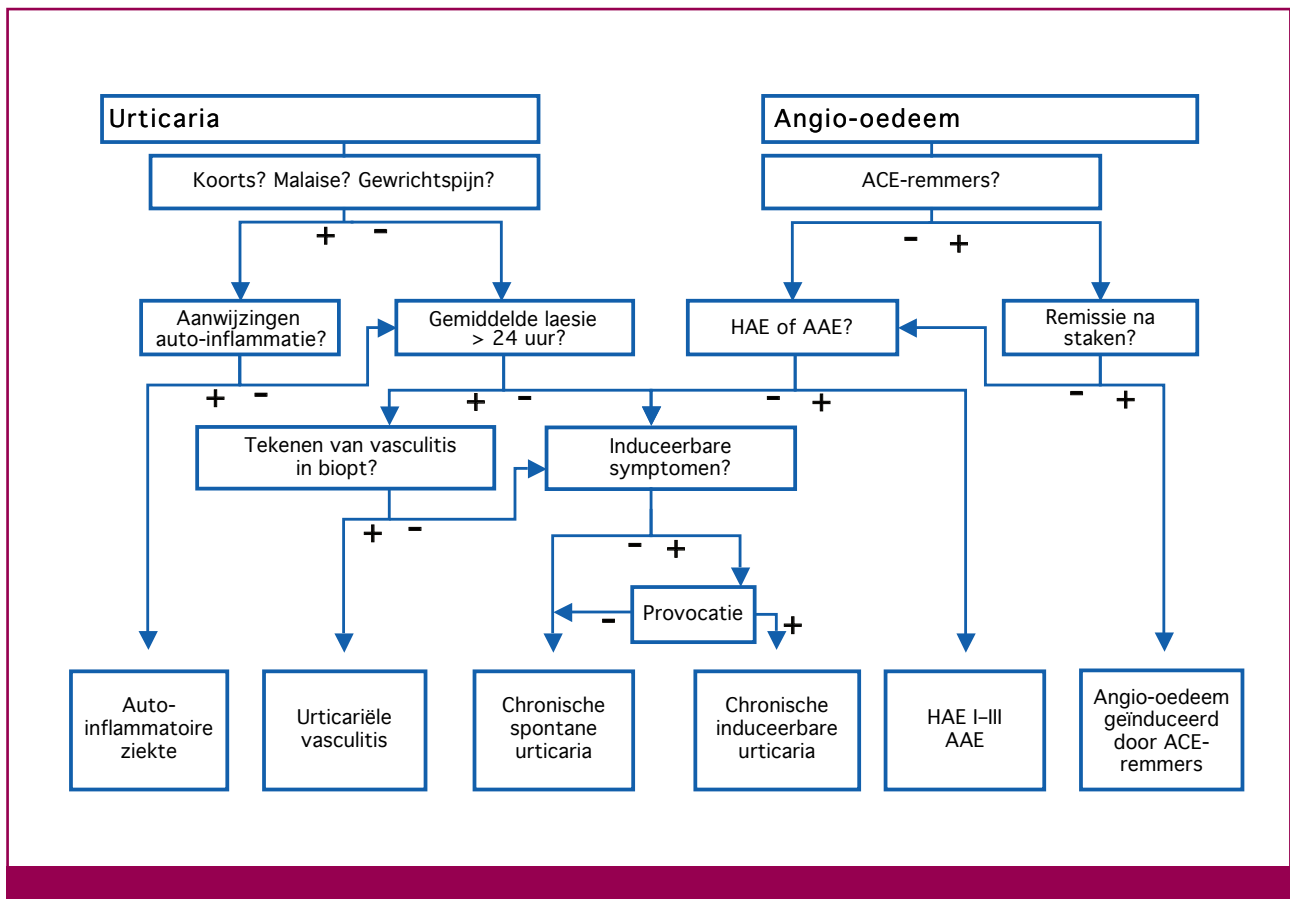
Differentiaaldiagnostisch moet urticaria worden onderscheiden van urticaria pigmentosa (cutane mastocytose), urticariële vasculitis en auto-inflammatoire syndromen.<sup>1</sup>

### Diagnostiek

Een juiste diagnose van urticaria is bepalend voor de behandeling die een patiënt zal ontvangen. Als hulpmiddel daarvoor werd in 1992 een Nederlandse vragenlijst geïntroduceerd, waarin wordt geïnformeerd naar het type urticaria, de lokalisatie, de ernst en frequentie, en naar een groot aantal mogelijke oorzaken en uitlokkende factoren. Verder bevat deze aanvullende algemene gezondheidsvragen waarmee eventuele onderliggende ziekten kunnen worden opgespoord.<sup>3</sup> Deze vragenlijst is voor het laatst in 2011 herzien.

Recent is een diagnostisch algoritme opgesteld dat in de Europese richtlijn wordt aanbevolen (Figuur 2, pagina 153). Als eerste wordt achterhaald of er sprake is van urticaria, angio-oedeem of beide.<sup>1,4</sup>

In geval van geïsoleerde urticaria moet men bedacht zijn op urticariële vasculitis, met name wanneer de laesies langer dan 24 uur persisteren. Wanneer dit het geval is, wordt geadviseerd om door middel van een biopt deze diagnose te bevestigen dan wel uit te sluiten.<sup>1,4</sup> Wij zien echter regelmatig dat confluërende laesies langer dan 24 uur blijven bestaan, zoals ook in de Amerikaanse richt-



**Figuur 2. Algoritme diagnostiek urticaria en angio-oedeem volgens de Europese richtlijn uit 2013.** ACE = angiotensine convertering enzyme; HAE = hereditair angio-oedeem, type I-III; AAE = verworven angio-oedeem ('acquired angioedema').

lijen wordt beschreven.<sup>2</sup> Urticaria zonder angio-oedeem kan ook voorkomen in het kader van auto-inflammatoire syndromen. Een aanwijzing voor auto-inflammatie is de aanwezigheid van begeleidende symptomen, zoals onverklaarde koorts, malaise en spier- en/of gewrichtspijnen. In geval van geïsoleerd angio-oedeem moet men denken aan hereditair angio-oedeem (HAE) wat kan worden uitgesloten met aanvullend onderzoek (C4- of C1-esteraseremmerconcentratie en -functie). Ook kan angio-oedeem worden geïnduceerd door ACE-remmers en daarom is het belangrijk bij de anamnese te vragen naar het gebruik hiervan.<sup>1,4</sup>

Als bovenstaande ziektebeelden zijn uitgesloten en de ziekte duurt langer is dan zes weken, spreekt men van chronische urticaria. Chronische urticaria omvat zowel CSU als CINDU. Ook recidiverend angio-oedeem zonder urticaria valt binnen de diagnose CSU zoals ook te zien is in *Figuur 2*. Onderliggend lijden dient bij alle patiënten te worden uitgesloten met screenend laboratoriumonderzoek (bloedbeeld, BSE of CRP). Daarnaast kan men bij verdenking op CINDU routinematig drempelwaardebepalingen uitvoeren (*Tabel 1*). Uitgebreider

laboratoriumonderzoek wordt alleen aanbevolen wanneer de anamnese daar een indicatie voor geeft. Bij acute urticaria wordt overigens alleen aanvullende diagnostiek noodzakelijk geacht indien de anamnese suggestief is voor een specifieke allergie.<sup>1</sup>

Chronische urticaria kan worden veroorzaakt door een type-I-allergie bij patiënten met intermitterende symptomen.<sup>1</sup> Op basis van de anamnese kan men bij vermoeden hiervan zo nodig aanvullende diagnostiek inzetten gericht op het aantonen of uitsluiten van een specifieke allergie bijvoorbeeld voor voedsel.<sup>1,2</sup> Een discussiepunt tussen de Europese en Amerikaanse richtlijn is het al dan niet inzetten van een breder dieet. In de Europese richtlijn wordt gesteld dat pseudoallergie een mogelijke oorzaak is van CSU, vooral bij patiënten met (vrijwel) dagelijks klachten. Deze diagnose kan volgens de Europese richtlijn worden gesteld met behulp van een diagnostisch eliminatiedieet, volgens een vast protocol dat kan worden gedownload via <http://www.ecarf.org/>. In tegenstelling tot een type-I-allergie wordt hier pas effect gezien wanneer de patiënt dit dieet minimaal drie weken volgt.<sup>1</sup> De Amerikaanse aanpak staat hier zeer

**Tabel 1. Provocatietests ter diagnostiek en drempelwaardebepaling bij chronische induceerbare urticaria, volgens de Europese richtlijn uit 2013.**

Subtype urticaria	Aanbevolen diagnostische test
Koude-urticaria	Koudeprovocatie en drempelwaardebepaling (ijsblokje, koud water, koude lucht)
(Vertraagde) drukurticaria	Druktest en drempelwaardebepaling
Warmte-urticaria	Warmteprovocatie en drempelwaardebepaling
Urticaria solaris	UV en zichtbaar licht van verschillende golflengtes
Symptomatisch dermografisme	Dermografisme
Vibratoir angio-oedeem	Test met bijvoorbeeld vortex
Aquagene urticaria	Natte kleding op lichaamstemperatuur 20 minuten dragen
Cholinerge urticaria	Provocatie met inspanning en warm bad
Contacturticaria	Cutane provocatie (bijvoorbeeld priktest)

**Tabel 2. Urticaria Activiteit Score: UAS.**

Aantal galbulten afgelopen 24 uur	Score	Jeuk afgelopen 24 uur
Geen	0	Geen
Mild (1-20)	1	Mild (aanwezig maar niet hinderlijk)
Matig (21-50)	2	Matig (hinderlijk, maar dagelijkse activiteiten en slapen worden niet belemmerd)
Ernstig (> 50 OF grote samengevloede gebieden)	3	Ernstig (slapen en dagelijkse activiteiten worden belemmerd)

Dagelijks wordt retrospectief een cijfer gegeven voor urticae en jeuk waardoor aan het einde van een week een totaalscore (0-42) ontstaat. Deze score heet de UAS7.

kritisch tegenover: dit pseudoallergene dieet wordt door hen gezien als een empirisch dieet, dat onvoldoende wetenschappelijk is onderbouwd.<sup>2</sup>

### Impact op het dagelijks leven

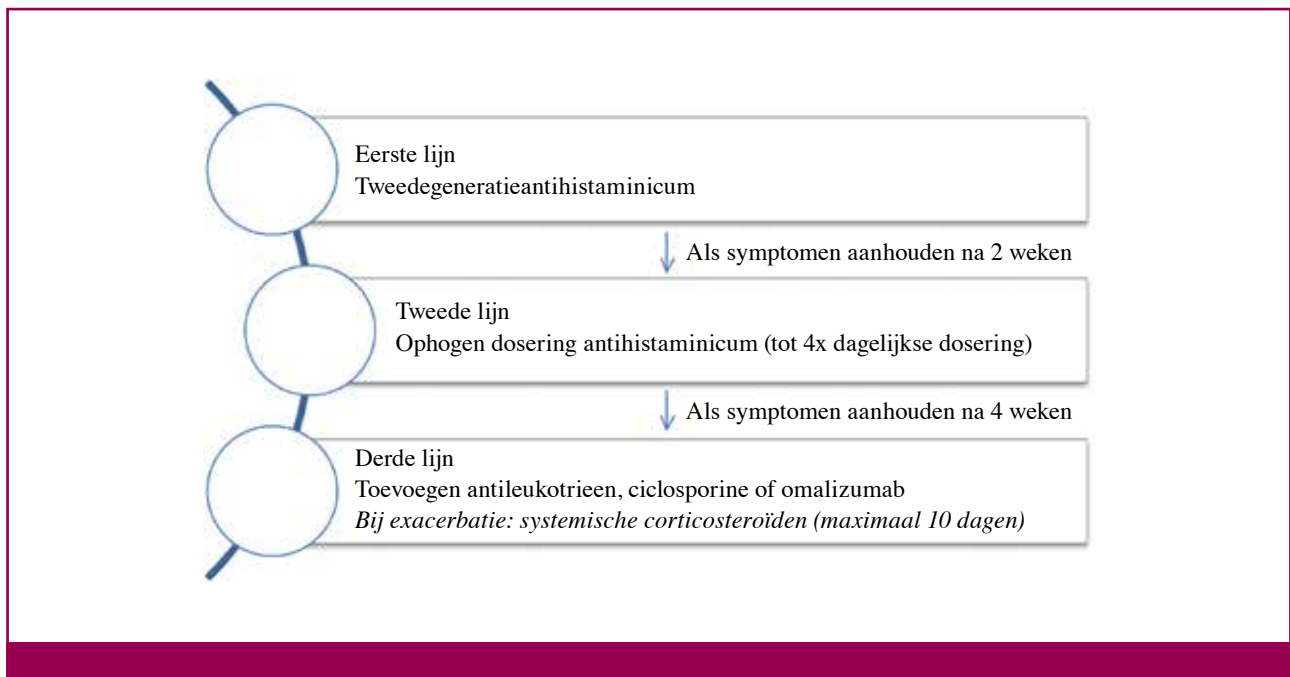
Om te meten en te monitoren wat de impact van chronische urticaria is op het dagelijks leven van de patiënt, zijn verschillende instrumenten ontwikkeld.

Om de ziekteactiviteit te meten wordt aangeraden gebruik te maken van de *Urticaria Activiteit Score* (UAS). Dit is een gemakkelijke en gevalideerde vragenlijst waarbij patiënten dagelijks het aantal urticae en de hoeveelheid jeuk scoren (0-3 punten per item; zie ook *Tabel 2*). Gedurende een week worden deze twee items beoordeeld en zo kan men de wekelijkse UAS (UAS7) berekenen.<sup>5</sup> In de Verenigde Staten gebruikt men een variant die tweemaal per dag wordt ingevuld over de afgelopen

twaalf uur; men gebruikt het gemiddelde van een dag om de totaalscore te berekenen.<sup>6</sup> In Europa wordt aangeraden om eenmaal per dag symptomen te beoordelen over de afgelopen 24 uur. Dit laatste maakt het gemakkelijker om internationale resultaten te vergelijken maar geeft een bias bij patiënten die alleen 's nachts of juist alleen overdag symptomen hebben.<sup>1</sup>

De UAS7 is niet geschikt om ziekteactiviteit te meten bij CINDU. De ziekteactiviteit is daarbij immers afhankelijk van de expositie aan een prikkel en deze factor wordt in de UAS7 niet beoordeeld. Daarom wordt geadviseerd om bij CINDU de drempelwaarde van een prikkel te bepalen. Bij herhaling van de meting kan men het effect van therapie evalueren.<sup>1</sup>

Wanneer sprake is van zowel CSU als CINDU, vult de patiënt de UAS7 in en worden daarnaast drempelwaardebepalingen gedaan.



Figuur 3. Algoritme therapie van urticaria volgens de Europese richtlijn uit 2013.

Voor angio-oedeem is een apart instrument ontwikkeld en gevalideerd om de ziekteactiviteit te bepalen. Bij deze *Angio-oedeem Activiteit Score* (AAS) wordt gedurende een maand dagelijks bijgehouden of er een zwelling was. Wanneer dit het geval was, volgen aanvullende vragen waaronder de duur en ernst van een aanval van angio-oedeem.<sup>7</sup>

Conform de vorige Europese richtlijn wordt ook aanbevolen om de kwaliteit van leven te bepalen bij chronische urticaria, niet alleen in onderzoeksverband maar ook in de dagelijkse praktijk.<sup>1</sup> Hiervoor werd al eerder de *Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire* (CU-QoL) aanbevolen.<sup>8</sup> Nieuw is dat er voor angio-oedeem een aparte vragenlijst is ontwikkeld en gevalideerd ten aanzien van de kwaliteit van leven: de *Angioedema Quality of Life Questionnaire* (AE-QoL).<sup>9,10</sup> Deze twee vragenlijsten zijn de enige gevalideerde, ziektespecifieke vragenlijsten gericht op de kwaliteit van leven bij chronische urticaria en angio-oedeem. In tegenstelling tot de generieke of dermatologische vragenlijsten bevatten zij vragen over de specifieke symptomen van urticaria en angio-oedeem en worden daarom verkozen boven instrumenten zoals DLQI en Skindex.<sup>10</sup> Wanneer sprake is van een combinatie van CSU en angio-oedeem wordt geadviseerd om zowel de vragenlijsten behorend bij urticaria in te vullen (UAS7 en CU-QoL) als de vragenlijsten voor angio-oedeem (AAS en AE-QoL). Deze vragenlijsten zijn in het UMC Utrecht vertaald en zijn op dit moment in de validatiefase.

Naast de eerder genoemde vragenlijsten is recent een vijfde vragenlijst ontwikkeld en gevalideerd welke (nog) niet in richtlijnen beschreven wordt: de *Urticaria Controle Test* (UCT), welke evaluatie van kwaliteit van leven en ziekteactiviteit combineert.<sup>11</sup> Deze vragenlijst is afgeleid van de *Astma Controle Test* en onderzoekt door middel van vier vragen meerdere dimensies van chronische urticaria. Binnen enkele minuten is met deze test te achterhalen in welke mate de patiënt lichamelijke klachten heeft, in hoeverre de kwaliteit van leven is aangedaan en of de huidige therapie afdoende is. Deze vragenlijst wordt op dit moment in het UMC Utrecht vertaald en gevalideerd.

## Therapie

De belangrijkste therapeutische optie is symptomatische behandeling volgens een in drie stappen opbouwend schema (zie ook *Figuur 3*). Hierbij is er geen plaats meer voor eerstegeneratieantihistaminica (ook wel sederend genoemd), vanwege de bijwerkingen: vermoeidheid, slaperigheid, hoofdpijn, droge mond, buikpijn, duizeligheid en kans op verhoogde oogdruk welke kan leiden tot een aanval van glaucoom.<sup>12</sup> De eerste twee stappen zijn vergelijkbaar met de oude richtlijn. Als eerste stap wordt onderhoudstherapie met een tweedegeneratieantihistaminicum geadviseerd. Bij onvoldoende effect wordt de dosis verhoogd tot dagelijks maximaal viermaal de standaarddosering. De Europese richtlijn adviseert hierbij op te hogen met hetzelfde antihistaminicum, de Amerikaanse richtlijn stelt dat ook kan worden

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Na publicatie van de nieuwste Europese richtlijn voor chronische urticaria spreekt men over spontane of induceerbare urticaria in zowel de acute als de chronische variant.
2. Bij alle patiënten met chronische urticaria wordt aanbevolen om beperkt screenend laboratoriumonderzoek te doen en uitvoerig aanvullend onderzoek alleen op indicatie in te zetten.
3. De basis van de therapie bij chronische urticaria is onderhoudstherapie met tweedegeneratie-antihistaminica. Bij onvoldoende effect kan de dosering hiervan worden verhoogd. Wanneer ook dat onvoldoende klachtenvermindering geeft, kunnen aanvullend antileukotriënen, ciclosporine of omalizumab worden toegevoegd.

opgehoogd door te combineren met een tweede antihistaminicum.<sup>1,2</sup>

Mocht ook dit onvoldoende effect hebben, dan adviseert de Europese richtlijn als derde stap van de behandeling toevoeging van antileukotriënen (montelukast), ciclosporine of anti-IgE (omalizumab). De effectiviteit en veiligheid van ciclosporine in de behandeling van urticaria zijn in eerdere studies aangetoond.<sup>10</sup> Dit middel is echter evenals montelukast niet geregistreerd voor de behandeling van urticaria. Van omalizumab zijn effectiviteit en veiligheid in recente studies bewezen.<sup>13-15</sup> Sinds februari 2014 is omalizumab geregistreerd voor de indicatie chronische spontane urticaria. Op dit moment wordt het middel nog niet vergoed. De richtlijn geeft verder aan dat bij exacerbaties kortdurend prednisolon kan worden voorgeschreven tot maximaal tien dagen.<sup>1</sup> De Amerikaanse richtlijn verschilt hier van de Europese richtlijn: wanneer behandeling met antihistaminica tot maximaal viermaal de standaarddosering onvoldoende effect heeft (stap 2), wordt geadviseerd om te starten met H<sub>2</sub>-antihistaminica (zoals ranitidine) of antileukotriënen (zoals montelukast) als aanvulling op de H<sub>1</sub>-antihistaminica. Bij aanhoudende klachten adviseert deze richtlijn daarnaast om ook sederende antihistaminica zoals hydroxyzine of doxepine toe te voegen. Pas hierna adviseert de richtlijn over te gaan op ciclosporine of omalizumab. Ook geeft deze richtlijn aan, weliswaar met de kanttekening dat er een *low level of evidence* voor bestaat, dat sommige patiënten gebaat zijn bij andere medicamenten zoals dapson, sulfasalazine, hydroxychloroquine of colchicine. Dit is afhankelijk van verscheidene factoren waarbij onder andere kosten en ziektelast worden afgewogen tegen de kans op resultaat.<sup>2</sup>

De Europese richtlijn adviseert het gebruik van eerstegeneratieantihistaminica en H<sub>2</sub>-blokkerende antihista-

minica niet. Ook andere aanvullende therapeutische opties zoals dapson worden hierin niet (meer) aanbevolen, vanwege onvoldoende wetenschappelijk bewijs.<sup>1</sup> Voor beide richtlijnen geldt dat langdurig gebruik van prednisolon wordt ontmoedigd. Omdat urticaria spontaan kan verbeteren, wordt geadviseerd regelmatig na te gaan of de medicatie kan worden afgebouwd.<sup>1,2</sup>

Naast symptomatische behandeling zijn er nog andere therapeutische overwegingen.

In sommige gevallen kan een (potentiële) trigger worden vermeden. Voorbeelden hiervan zijn NSAID's, welke urticaria kunnen uitlokken en exacerbaties kunnen veroorzaken en fysische factoren. Warmte en strakke kleding kunnen symptomen verergeren. Het vermijden van zulke factoren kan een bijdrage leveren aan symptoomvermindering.<sup>2</sup> Een ander voorbeeld is eradicatie van infecties, waarvan *H. pylori* een veelbesproken verwekker is, maar er is onvoldoende bewijs voor een samenhang met CSU. Een laatste therapeutische optie is tolerantie-inductie. Dit is alleen mogelijk bij koudeurticaria, urticaria solaris en cholinerge urticaria en heeft slechts een kortdurend effect en moet daarom blijvend worden volgehouden, wat met name bij koudeurticaria een uitdaging is voor de patiënt.<sup>1</sup>

### Conclusie

Recent zijn de Europese en Amerikaanse richtlijnen voor chronische urticaria herzien ten aanzien van diagnostiek, classificatie en therapie. Vanaf nu wordt gesproken over chronische spontane urticaria (CSU) en chronische induceerbare urticaria (CINDU). In de Europese richtlijn wordt een praktisch diagnostisch algoritme gepresenteerd dat kan worden gebruikt als handvat bij de classificatie van uw patiënt.

Daarnaast zijn verschillende vragenlijsten ontwikkeld



die kunnen worden gebruikt om ziekteactiviteit en kwaliteit van leven te bepalen bij patiënten met chronische urticaria en/of angio-oedeem.

Een nieuw therapeutisch algoritme voor chronische urticaria (CSU en CINDU) wordt ook gepresenteerd. Hierbij start men met tweedegeneratieantihistaminica. Bij onvoldoende effect wordt hiervan de dosering verhoogd tot maximaal viermaal de standaarddosering per dag. Bij aanhoudende klachten worden antileukotriënen, ciclosporine of omalizumab toegevoegd en een exacerbatie kan worden behandeld met kortdurend prednisolon. Er zijn verschillen tussen de Europese en Amerikaanse richtlijn, onder andere in de therapeutische aanbevelingen. Een Nederlandse richtlijn uit naam van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie is in ontwikkeling.

## Referenties

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69:868-87.
2. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *Allergy Clin Immunol* 2014;133:1270-7.
3. Mekkes JR, Kozel MMA, Bossuyt PMM, et al. Een vragenlijst voor patiënten met chronische urticaria: gestructureerde anamnese als basis voor diagnostisch beleid. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:1748.
4. Maurer M, Magerl M, Metz M, et al. Practical algorithm for diagnosing patients with recurrent wheals or angioedema. *Allergy* 2013;68:816-9.
5. Młynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, et al. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008;63:777-80.
6. Mathias SD, Crosby RD, Zazzali JL, et al. Evaluating the minimally important difference of the urticaria activity score and other measures of disease activity in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:20-4.
7. Weller K, Groffik A, Magerl M, et al. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy* 2013;68:1185-92.
8. Baiardini I, Pasquali M, Braido F, et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). *Allergy* 2005;60:1073-8.
9. Weller K, Groffik A, Magerl M, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy* 2012;67:1289-98.
10. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. Methods report on the development of the 2013 revision and update of the EAACI/GA2 LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy* 2014;69:e1-29.
11. Weller K, Groffik A, Church MK, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: A patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1365-1372.e6.
12. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Beschikbaar via: <http://www.farmacotherapeutischkompas.nl> [Bijgewerkt tot 1 april 2014].
13. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368:924-35.
14. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:101-9.
15. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol* 2014 Jul 21. [Epub ahead of print]