

Jeuk

Vastgesteld op: 21-02-2022

Methode: evidence based

Regi houder: NIV

Gegenereerd op: 04-10-2024

Bron: <https://palliaweb.nl/richtlijnen-palliatieve-zorg/richtlijn/jeuk>

Inhoudsopgave

JEUK	6
Diagnostiek	6
Integrale zorg	6
Voorlichting	6
Ondersteunende zorg	7
Beleid	7
Behandeling van de oorzaak	7
Niet-medicamenteuze symptomatische behandeling	7
Lokale medicamenteuze symptomatische behandeling	7
Systemische medicamenteuze symptomatische behandeling	8
Links voor meer informatie	8
INLEIDING	9
Aanleiding	9
Doel	9
Doelpopulatie	9
Doelgroep	9
Werkwijze	9
Diagnostiek:	9
Integrale zorg:	10
Beleid:	10
Drie richtlijntrajecten parallel laten verlopen	10
Leeswijzer	10
BEGRIPSBEPALING	12
ONTSTAANSWIJZEN EN OORZAKEN	13
Ontstaanswijze	13
Oorzaken	14
Prevalentie	15
DIAGNOSTIEK	17
Aanbevelingen	17
Uitgangsvragen	17
Aanbevelingen	17
Literatuurbespreking	18
Inleiding	18
Literatuuronderzoek	18
Overwegingen	18
Anamnese	18
Meetinstrumenten	19
Lichamelijk onderzoek	19
Aanvullend onderzoek	19
INTEGRALE ZORG	21
VOORLICHTING	22
Aanbevelingen	22
Uitgangsvraag	22
Aanbevelingen	22
Literatuurbespreking	22

Overwegingen	22
ONDERSTEUNENDE ZORG	24
Aanbevelingen	24
Uitgangsvraag	24
Aanbevelingen	24
Literatuurbespreking	24
Overwegingen	24
BELEID	25
BEHANDELING OORZAAK	26
Aanbevelingen	26
Uitgangsvraag	26
Aanbevelingen	26
Literatuurbespreking	26
Overwegingen	26
NIET-MEDICAMENTEUS	28
Aanbevelingen	28
Uitgangsvraag	28
Aanbevelingen	28
Maatregelen t.a.v. de huidverzorging:	28
Algemene maatregelen:	28
Specifieke behandelingen:	28
Literatuurbespreking	28
Overwegingen	28
Algemene maatregelen	28
Specifieke behandelingen	29
Cholestatische jeuk:	29
Polycythemia vera:	29
Maligne lymfomen:	29
Hiv:	29
LOKALE MEDICAMENTEUZE BEHANDELING	31
Aanbevelingen	31
Uitgangsvraag	31
Aanbevelingen	31
Literatuurbespreking	31
Onderzoeksvraag	31
Literatuurbespreking	31
Kwaliteit van het bewijs	32
Effect op jeuk	32
Effect op overige uitkomsten	32
Conclusies	32
Overwegingen	32
SYSTEMATISCHE MEDICAMENTEUZE BEHANDELING	34
Aanbevelingen	34
Uitgangsvraag	34
Aanbevelingen	34
Literatuurbespreking	35
Onderzoeksvraag	35
Literatuurbespreking	35
Kwaliteit van het bewijs	36
Cholestatische jeuk	37

Galzuurbindende harsen	37
Flumecinol	37
Gabapentine	37
Intraveneuze (lokaal)anesthetica	37
Opioidantagonisten	38
Ondansetron	38
Rifampicine	38
SSRI's	39
Thalidomide	39
Hiv	39
Patiënten in de palliatieve fase	40
Chronische jeuk van onbekende oorsprong	40
Conclusies	40
Patiënten met cholestatische jeuk	40
Patiënten met hiv-geassocieerde jeuk	43
Patiënten in de palliatieve fase	43
Chronische jeuk van onbekende oorsprong	44
Overwegingen	44
Acetylsalicylzuur	44
Anti-epileptica	45
Antihistaminica	45
Corticosteroiden	45
Galzuurbindende harsen	45
(Lokaal)anesthetica	46
NK1-antagonisten	46
NSAID's	46
Opioidantagonisten	46
Rifampicine	47
Serotonine-antagonisten	47
SSRI's en andere antidepressiva	47
Thalidomide	48
Conclusie	48
Cholestatische jeuk	48
Jeuk bij nierfalen	49
Jeuk bij hiv	49
Medicamenteuze jeuk	49
Neuropathische jeuk	50
Paraneoplastische jeuk	50
STAPPENPLAN	51
Uitgangsvraag:	51
Inleiding	51
Aanbevelingen	51
Stap 1: anamnese en lichamelijk onderzoek	51
Stap 2: aanvullend onderzoek	51
Stap 3: integrale zorg	51
Stap 4: behandeling van de oorzaak	51
Stap 5:	51
Niet-medicamenteuze interventies	51
Lokale medicamenteuze behandeling	52
Stap 6: systemische medicamenteuze behandeling	52
REFERENTIES	54
BIJLAGEN	63
Geldigheid	63
Juridische betekenis van richtlijnen/richtlijnmodules	63
Algemene gegevens	63

Initiatief	63
Regiehoudende vereniging	63
Autoriserende/instemmende en/of bij de richtlijnwerkgroep betrokken verenigingen	63
Financiering	63
Procesbegeleiding en verantwoording	64
Samenstelling werkgroep	64
Wergroepleden	64
Klankbordleden	64
Ondersteuning	64
Belangenverklaringen	64
Methode	65
Zoekverantwoording	65
Evidence tabellen en GRADE profielen	65
Kennislacunes	65
Kennislacunes in de richtlijn 'Jeuk in de palliatieve fase'	66
Referentie	66
Communicatie- en implementatieplan	66
Afkortingen	66

Jeuk

Vastgesteld: 21-02-2022 Regiehouder: NIV

Samenvatting

Diagnostiek

- Neem bij hinderlijke jeuk een anamnese af. Daarbij kan gevraagd worden naar:
 - onderliggende ziekten en behandeling daarvan;
 - doorgemaakte of reeds bestaande huidziekte en familieanamnese van huidziekten;
 - t.a.v. de jeuk:
 - tijdsbeloop: duur van klachten, geleidelijk of plotseling ontstaan, tijdsbeloop, variatie over de dag, continu/intermitterend;
 - locatie: geeneraliseerd/lokaal, waar het is begonnen;
 - ernst en gevolgen: gebruik een jeukscore voor beoordeling van de ernst. Hoe slaapt de patiënt? Wat is de invloed op het psychisch welbevinden?;
 - factoren die de jeuk beïnvloeden:
 - verergerende factoren;
 - huidverzorging
 - verbeterende factoren;
 - reeds ingestelde behandeling door patiënt/zorgverlener en het effect hiervan op de jeuk.
 - omgeving: zijn er mensen in de omgeving met recent ontstane jeuk?
 - oorzaak:
 - volledige medicatiegeschiedenis van 12 maanden voorafgaand aan het ontstaan van jeuk;
 - aanwezigheid van polydipsie/polyurie, klachten passend bij hypo-/hyperthyreoïdie, koorts, nachtzweeten of gewichtsverlies;
 - gele huidskleur en sclerae, donkere verkleuring van urine en/of ontkleurde ontlasting
 - aanwezigheid van risico op het oplopen/reactivatie van onderliggende infectie.
- Gebruik bij voorkeur een jeukscore voor en na het starten van de behandeling
- Verricht volledig lichamelijk onderzoek om inzicht te krijgen in de mogelijke oorzaak. Besteed aandacht aan:
 - onderzoek van gehele huid en slijmvliezen op aanwezigheid van zichtbare afwijkingen;
 - aard van eventueel aanwezige huidafwijkingen;
 - kleur van huid en sclerae;
 - aanwezigheid van vergrote lymfeklieren;
 - hepatomegalie/splenomegalie;
 - aspect van schildklier en ogen;
 - neurologisch onderzoek.
- Doe aanvullende diagnostiek indien er sprake is van generaliseerde jeuk zonder huidafwijkingen, maar alleen indien dit gewenst is door de patiënt en invloed heeft op de keuze van behandeling. Begin met oriënterend bloedonderzoek (volledig bloedbeeld inclusief Hb met celindices (MCV, MCH, MCHC), leukocytdifferentiatie, glucose, creatinine, LDH, elektrolyten (inclusief calcium), leverproeven (gamma-GT, AF, ASAT, ALAT, LDH, bilirubine), ferritine, transferrine, glucose, TSH). Doe bij afwijkende bevindingen aanvullend onderzoek (aanvullende laboratoriumonderzoek, beeldvorming, beenmergonderzoek en/of (huid)biopsie) of verwijst daarvoor naar internist(-hematoloog/oncoloog), MDL-arts, dermatoloog of neuroloog

Integrale zorg

Voorlichting

- Besteed aandacht, toon begrip en erken de ervaren last van jeuk.
- Geef voorlichting over:
 - de jeuk en mogelijke gevolgen en complicaties;
 - mogelijke oorzaken en beïnvloedende factoren; besteed daarbij expliciet aandacht aan krabben;
 - het belang van goede ventilatie en goede nachtrust;

- goede huidhygiëne en -verzorging, inclusief instructies over wassen, baden en douchen, verzorging van nagels en wondverband of incontinentiemateriaal;
 - wat patiënten zelf kunnen doen;
 - informatie van Overpalliatievezorg.nl en Thuisarts.nl.
- De centrale zorgverlener en de regiebehandelaar zijn ervoor verantwoordelijk dat voorlichting wordt gegeven.

Ondersteunende zorg

- Overweeg ontspanningsoefeningen en afleiding;
- Verwijs bij moeilijk behandelbare jeuk naar een dermatoloog;
- Schakel een wondverpleegkundige in bij oncologische ulcera;
- Vraag bij moeilijk behandelbare jeuk en/of problematiek op meerdere gebieden advies aan een consultatieteam palliatieve zorg of bespreek de patiënt in een PaTz-groep.

Beleid

Behandeling van de oorzaak

Behandel, indien mogelijk, haalbaar en gewenst, oorzaak/ beïnvloedende factoren:

- Houd huid goed vet.
- Bij obstructie van de extrahepatische galwegen, indien de levensverwachting langer is dan enkele weken en de ingreep gewenst wordt door de patiënt: overleg met de MDL-arts over endoscopische plaatsing van een stent. Alternatief is een percutane drainage of endoscopische, echografisch geleide drainage.
- Bij paraneoplastische jeuk: behandel de onderliggende maligniteit met systemische therapie.
- Staak (tijdelijk) medicatie, als deze de oorzaak is.
- Behandel onderliggende infecties, ijzerebreksanemie of endocrinologische aandoeningen.

Niet-medicamenteuze symptomatische behandeling

Maatregelen t.a.v. de huidverzorging:

- Adviseer om:
 - de huid frequent in te vetten in met indifferente crème, vooral na wassen, baden of douchen;
 - niet vaker dan 1x per dag en niet te lang wassen, baden of douchen;
 - hierbij lauw water, ongeparfumeerde zeep of badolie als zeepvervanger en pH-neutrale producten te gebruiken;
 - katoenen handschoenen voor de nacht te dragen om krabeffecten te beperken;
 - overmatig zweten te vermijden door aangepaste kleding en te zorgen voor goede ventilatie;
 - verkoeling toe te passen.

Algemene maatregelen:

- Zorg voor een goede nachtrust;
- Overweeg om ontspanningsoefeningen en afleiding toe te passen;

Specifieke behandelingen:

- Overweeg toepassing van UV-B-lichttherapie bij refractaire jeuk als gevolg van cholestase, polycythemia vera, maligne lymfomen en hiv. Beoordeel het effect na twee weken. UV-A-lichttherapie wordt afgeraden.

Lokale medicamenteuze symptomatische behandeling

- Houd de huid zacht door het frequent gebruik van een indifferente crème: 5-10% ureum of 20% vaseline in cetomacrogolcrème of lanettecrème, of koelzalf (unguentum leniens).
- Pas verkoeling van de huid toe door daarnaast gebruik te maken van 1-2% levomenthol in lanettecrème of carbomeerwatergel of van de combinatie van 1% lidocaïne en 1% levomenthol in carbomeerwatergel.
- Overweeg afhankelijk van de oorzaak, lokale toediening van corticosteroiden alleen als er sprake is van primaire

huidafwijkingen als oorzaak.

- Over het lokale gebruik van mentholpoeder kan geen aanbeveling worden gedaan.

Systemische medicamenteuze symptomatische behandeling

- Start met systemische behandeling bij ernstige jeuk (NRS >4), waarbij behandeling van de oorzaak niet mogelijk of niet effectief is en als niet-medicamenteuze behandeling niet zinvol of effectief is.
- Gebruik van antihistaminica wordt niet aanbevolen, behalve bij allergische reacties op medicatie.
- Indien gekozen wordt voor systemische medicamenteuze behandeling, start, afhankelijk van de oorzaak en/of onderliggende ziekte, met:
 - bij cholestatische jeuk:
 - **1^e keuze:** rifampicine: 1dd 300-600 mg p.o.; wees bedacht op interacties met andere medicatie;
 - **2^e keuze:** naltrexon (mits patiënt geen opioïden gebruikt): startdosering 1dd 12,5 mg p.o., in stappen van 12,5 mg/dag ophogen tot 1dd 50 mg p.o., evt. verder ophogen naar 3dd 25-50 mg; alternatief (om onthoudingsverschijnselen te voorkomen) titratie met naloxon-oplaaddosis 0,2-0,4 mg/24 uur s.c.; na ophoging tot 1 mg/24 uur kan overgestapt worden naar naltrexon 1dd 50 mg p.o., evt. verder ophogen naar 3dd 25-50 mg
 - **3^e keuze:** colestyramine: startdosis 1dd 4 g p.o. 's morgens voor of na het ontbijt, zo nodig ophogen tot 4dd 4 g
 - **4^e keuze:** sertraline 1dd 50-100 mg p.o.;
 - Indien geen effect van bovengenoemde middelen wordt ervaren: overweeg buprenorfine transdermaal 35 µg/uur, mirtazapine 15-30 mg p.o. a.n. of fenobarbital 1dd 3 mg/kg p.o.;
 - Wees terughoudend met het gebruik van ondansetron p.o., propofol i.v. en lidocaïne i.n.;
 - bij hiv-gerelateerde jeuk: overweeg indometacine 3dd 25 mg p.o..
 - bij medicamenteuze jeuk:
 - Geef bij allergische (huid)reacties op medicatie een antihistaminicum;
 - Behandel bij huidreacties bij chemotherapie, targeted therapy of immuuntherapie volgens lokaal protocol;
 - bij nierfalen: zie voor aanbevelingen de richtlijn 'Palliatieve zorg bij eindstadium nierfalen'.
 - bij paraneoplastische jeuk:
 - overweeg bij maligne lymfomen: prednison 1dd 40 mg p.o., in drie weken afbouwen en staken;
 - overweeg bij polycythemia vera: acetylsalicylzuur 1dd 300 mg p.o. of paroxetine 1dd 10-20 mg p.o.;
 - overweeg bij solide tumoren: paroxetine 1dd 10-20 mg p.o.;
 - overweeg bij onvoldoende effect bij zowel hematologische maligniteiten als solide tumoren: aprepitant 1dd 125 mg p.o. op dag 1, gevolgd door 1dd 80 mg p.o.; mirtazapine 15-30 mg p.o. a.n.; of carbamazepine 2dd 200 mg p.o.

NB Het effect van medicamenteuze behandeling treedt soms binnen een paar dagen op, maar kan soms ook pas na een paar weken optreden.

Links voor meer informatie

- [Themapagina op Palliaweb](#)
- [Patiënteninformatie op Overpalliatievezorg](#)

Inleiding

Vastgesteld: 21-02-2022 Regiehouder: NIV

Aanleiding

De KNMG en IKNL werken nauw samen om het Kwaliteitskader palliatieve zorg Nederland [IKNL/Palliactief 2017] te implementeren. Het meerjarenplan richtlijnen is hier onderdeel van. In het kader van dit meerjarenplan is de agendacommissie aangesteld voor het prioriteren van richtlijnen voor revisie. De richtlijn Jeuk is in 2020 aangemerkt om te herzien.

Doel

Deze richtlijn is een aanbeveling ter ondersteuning van de belangrijkste knelpunten uit de dagelijkse praktijk. Deze richtlijn is zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek en consensus. De richtlijn 'Jeuk in de palliatieve fase' geeft aanbevelingen over begeleiding en behandeling van jeuk bij mensen in de palliatieve fase en beoogt hiermee de kwaliteit van de zorgverlening te verbeteren.

Doelpopulatie

Deze richtlijn is gericht op volwassenen (18 jaar en ouder) in de palliatieve fase met jeuk. Hierbij blijven patiënten met jeuk ten gevolge van dermatologische aandoeningen en jeuk ten gevolge van nierfalen buiten beschouwing. Voor de laatste patiëntengroep wordt verwezen naar de richtlijn '[Palliatieve zorg bij eindstadium nierfalen](#)' [IKNL 2017].

Wanneer de palliatieve fase start, is afhankelijk van de onderliggende ziekte. Bij patiënten met kanker start de palliatieve fase als de kanker ongeneeslijk is (geworden). Bij ongeneeslijke ziektes die altijd leiden tot de dood (zoals ALS) start de palliatieve fase bij de diagnose. Bij kwetsbaarheid en bij chronische ziektes zoals COPD en hartfalen is de afloop onzekerder. Daarbij is de 'surprise question' als markering behulpzaam: 'zou u verbaasd zijn als uw patiënt binnen een jaar is overleden?' Bij een antwoord 'nee' wordt de palliatieve fase gemarkeerd.

De palliatieve fase kan qua duur variëren van dagen tot jaren, mede afhankelijk van de onderliggende aandoening. De geschatte levensverwachting bepaalt in hoge mate de keuzes bij diagnostiek en behandeling. Het is aan de behandelend arts in samenspraak met de patiënt om deze keuzes te maken.

Bij de toepassing van deze richtlijn dient rekening gehouden te worden met de gezondheidsvaardigheden van de patiënt (onder andere het gemak waarmee geschreven tekst begrepen wordt). Wanneer een niet-westerse religieuze/culturele achtergrond van de patiënt invloed heeft op de beleving en keuzes in de zorg rondom het levenseinde, raadpleeg dan, naast deze richtlijn, de handreiking '[Palliatieve zorg aan mensen met een niet-westerse achtergrond](#)' [IKNL 2011]. Tevens is er van Pharos de folder '[Lessen uit gesprekken over leven en dood](#)' met algemene voorlichting over palliatieve zorg aan mensen met een migratieachtergrond [Pharos 2017].

Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten in de palliatieve fase met jeuk, waaronder huisartsen, specialisten ouderengeneeskunde, medisch specialisten, apothekers, verpleegkundigen, verpleegkundig specialisten en physician assistants.

Daar waar diagnostiek en zorg is beschreven die in de eerstelijns niet toepasbaar is, wordt deze vanzelfsprekend niet verricht. De patiënt kan in dit geval doorverwezen worden naar de tweede lijn.

Werkwijze

De richtlijnwerkgroep is op 2 september 2020 voor de eerste maal bijeengekomen. Op basis van een door de werkgroepleden opgestelde enquête heeft een knelpuntenanalyse plaatsgevonden onder zorgverleners. Na het versturen van de enquête hebben 189 zorgverleners gereageerd en knelpunten geprioriteerd en/of ingebracht (zie bijlage 'Methode'). Op basis hiervan is door de werkgroep een keuze gemaakt voor de volgende onderwerpen:

- **Diagnostiek:**
 - Anamnese

- Meetinstrumenten
- Lichamelijk onderzoek
- Aanvullend onderzoek
- **Integrale zorg:**
 - Voorlichting
 - Ondersteunende zorg
- **Beleid:**
 - Behandeling van de oorzaak
 - Niet-medicamenteuze symptomatische behandeling
 - Lokale medicamenteuze symptomatische behandeling
 - Systemische medicamenteuze symptomatische behandeling

Voor iedere module werd uit de richtlijnwerkgroep een subgroep geformeerd. De modules over lokale en systemische medicamenteuze behandeling zijn uitgewerkt volgens de evidence-based methodiek GRADE. De consensus-based modules over diagnostiek, integrale zorg, behandeling van de oorzaak en niet-medicamenteuze behandeling werden ook onderbouwd met evidence. Deze is echter niet systematisch gezocht en/of beoordeeld, maar gebaseerd op literatuuronderzoek door de werkgroep. Een uitgebreide beschrijving van de methode waarmee deze richtlijn is ontwikkeld, vindt u in bijlage 'Methode'.

De werkgroep heeft gedurende circa 9 maanden gewerkt aan de tekst van de conceptrichtlijn. Alle teksten zijn schriftelijk of tijdens plenaire bijeenkomsten besproken en na verwerking van de commentaren door de werkgroep geaccordeerd.

De conceptrichtlijn is op 6 juli 2021 ter becommentariëring aangeboden aan alle voor de knelpuntenanalyse benaderde wetenschappelijke, beroeps- en patiëntenverenigingen, landelijke en regionale werkgroepen en koepelorganisaties. Het commentaar geeft input vanuit het veld om de kwaliteit en de toepasbaarheid van de richtlijn te optimaliseren en landelijk draagvlak voor de richtlijn te genereren. Alle commentaren werden vervolgens beoordeeld en verwerkt door de richtlijnwerkgroep. Aan de commentatoren is voorafgaand aan de autorisatie teruggekoppeld wat met de reacties is gedaan. De richtlijn is inhoudelijk vastgesteld op 9 november 2021. Tenslotte is de richtlijn ter autorisatie/accordering gestuurd naar de betrokken verenigingen/instanties (zie bijlage 'Algemene gegevens'). De richtlijn is geaccordeerd op 21 februari 2022.

Drie richtlijntrajecten parallel laten verlopen

De herzieningen van de richtlijnen Hik in de palliatieve fase, Jeuk in de palliatieve fase en Overmatig zweten in de palliatieve fase zijn parallel aan elkaar verlopen. Voor de herziening van elk van de drie richtlijnen is een richtlijnwerkgroep aangesteld. Sommige werkgroepleden met algemene expertise waren betrokken bij twee of drie van de richtlijnen, terwijl andere werkgroepleden met specifieke expertise betrokken waren bij één van de richtlijnen. Elke richtlijnwerkgroep had een kartrekker. Daarnaast is een voorzitter aangesteld voor de drie richtlijnen samen om de gezamenlijke onderdelen af te stemmen met de kartrekkers van de drie afzonderlijke richtlijnen.

Het uitzetten van de knelpuntenenquête, het aanbieden van de richtlijnen voor commentaar en het aanbieden van de richtlijnen voor autorisatie werden gezamenlijk uitgevoerd.

Leeswijzer

Iedere module of paragraaf in deze richtlijn start met de uitgangsvraag en de bijbehorende aanbevelingen. Bij de aanbevelingen staan graderingen. In tabel 1 is weergegeven wat een sterke of zwakke aanbeveling inhoudt.

Tabel 1. Formulering van aanbevelingen

Gradering van aanbeveling	Betekenis	Voorkeursformulering
Sterke aanbeveling voor	De voordelen zijn groter dan de nadelen voor bijna alle patiënten. Alle of nagenoeg alle geïnformeerde patiënten zullen waarschijnlijk deze optie kiezen.	Gebiedende wijs (Geef de patiënt ..., Adviseer ...)

Gradering van aanbeveling	Betekenis	Voorkeursformulering
Zwakke aanbeveling voor	De voordelen zijn groter dan de nadelen voor een meerderheid van de patiënten, maar niet voor iedereen. De meerderheid van geïnformeerde patiënten zal waarschijnlijk deze optie kiezen.	Overweeg [interventie], bespreek de voor- en nadelen.
Neutraal
Zwakke aanbeveling tegen	De nadelen zijn groter dan de voordelen voor een meerderheid van de patiënten, maar niet voor iedereen. De meerderheid van geïnformeerde patiënten zal waarschijnlijk deze optie niet kiezen.	Wees terughoudend met [interventie], bespreek de voor- en nadelen.
Sterke aanbeveling tegen	De nadelen zijn groter dan de voordelen voor bijna alle patiënten. Alle of nagenoeg alle geïnformeerde patiënten zullen waarschijnlijk deze optie niet kiezen.	Gebiedende wijs (Geef niet ..., ontraden)

Voor de evidence-based modules volgt vervolgens de literatuurbespreking. Hierin worden de methode van het literatuuronderzoek, de resultaten, de kwaliteit van het bewijs en de conclusies weergegeven.

Elke module eindigt met de overwegingen.



Begripsbepaling

Vastgesteld: 21-02-2022 Regiehouder: NIV

Onder **jeuk** wordt een onplezierig gevoel van de huid of slijmvliezen verstaan dat aanzet tot krabben. Bij jeuk wordt eerst gezocht naar een mogelijke oorzaak: een huidziekte of een niet-dermatologische aandoening. Indien hierbij geen oorzaak kan worden aangetoond dan is er sprake van jeuk zonder aanwijsbare oorzaak (of van onbekende origine). Er is sprake van **chronische jeuk** als de jeuk langer dan zes weken aanhoudt.

Net als pijn is jeuk een subjectief gegeven. De gewaarwording van jeuk en de reactie erop zijn sterk afhankelijk van emotionele factoren. Jeuk kan zeer belastend zijn en wordt soms als erger ervaren dan pijn. Het kan leiden tot discomfort, slaapproblemen en depressieve klachten. Krabben is de meest voorkomende reactie op jeuk. Huidafwijkingen kunnen samenhangen met de oorzaak van de jeuk (primair), maar kunnen ook het gevolg zijn van krabben (secundair) [Balak 2021, Yosipovitch 2013].

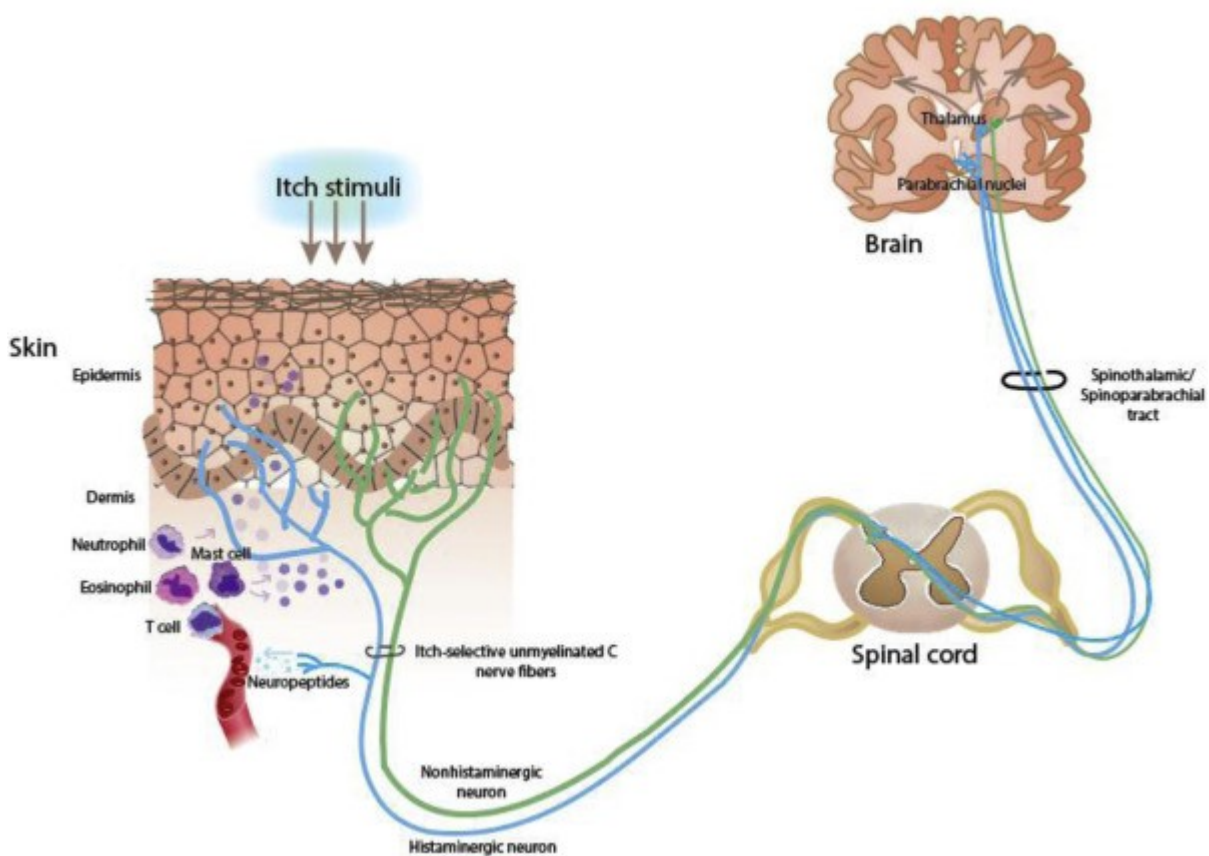
Ontstaanswijzen en oorzaken

Vastgesteld: 21-02-2022 Regiehouder: NIV

Ontstaanswijze

Het precieze mechanisme dat tot chronische jeuk leidt is complex en nog niet volledig opgehelderd. In essentie ontstaat jeuk in de opperhuid en geleiden zenuwbanen het jeuksignaal ter gewaarwording naar het centraal zenuwstelsel.

Het jeuksignaal begint wanneer zenuwuiteinden in de opperhuid geprikkeld raken door jeuk-veroorzakende mediators die daar zijn vrijgekomen, zoals histamine, substance P (via neurokinine-1-receptor), serotonine, endogene opioïden, neuropeptiden en pro-inflammatoire cytokines, zoals interleukine-31 (zie figuur 1). Jeuk-specifieke ongemyleiniseerde C-zenuwvezels geleiden het jeuksignaal vervolgens via de dorsale ganglia naar het ruggenmerg, waarna het signaal via de contralateraal gelegen tractus spinothalamicus de thalamus bereikt. Vanuit de thalamus worden diverse hersengebieden geactiveerd die betrokken zijn bij onder meer sensatie, emotie, beloning en geheugen, resulterend in gewaarwording van jeuk. Naast deze opstijgende banen bestaan, net als in het geval van pijn, afdalende of modulerende banen. Hierbij zijn vooral endogene opioïden en serotonine betrokken als neurotransmitters.



Figuur 1. Pathofysiologie van jeuk [Fowler 2019]. Hergebruikt met toestemming van *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*

Een deel van de betrokken jeukzenuwvezels is gevoelig voor histamine. Histamine-sensitieve zenuwvezels spelen voornamelijk een rol bij acute jeuk en urticaria. Chronische jeuk wordt vooral via niet-histaminerge routes gemedieerd. Dit verklaart waarom de effectiviteit van antihistaminica bij chronische jeuk vaak beperkt is, anders dan bij acute jeuk en urticaria.

Bij patiënten met chronische jeuk reageren zenuwvezels abnormaal of overdreven op verschillende fysiologische prikkels, zoals warmte, krabben, tast en pijn [Balak 2021, Weisshaar 2019].

Bij patiënten met kanker kan jeuk op verschillende manieren ontstaan, namelijk:

- als begeleidend verschijnsel (paraneoplastische jeuk) [Rowe 2016].
- Jeuk ontstaat hierbij doordat het immuunsysteem de kanker probeert op te ruimen. Hierbij komen o.a. cytokines (ontstekingsmediators, vooral interleukine-4, -13 en -31) vrij, die leiden tot jeuk.

- als bijwerking van middelen die bij de systemische behandeling van kanker worden toegepast;
- als bijwerking van (andere) medicatie.

Hierbij kan jeuk optreden door:

- allergische reacties. Dit komt het meeste voor;
- fotosensibilisatie (overgevoeligheid van de huid voor zon);
- intrahepatische cholestase (galstuwning binnen de lever);
- neuropatie (neuropatische jeuk);
- gebruik van opioïden; dit treedt met name op bij spinale toediening en veel minder vaak bij orale, subcutane of intraveneuze toediening

Bij allergische reacties en fotosensibilisatie zijn er (primaire) huidafwijkingen, bij de andere oorzaken niet.

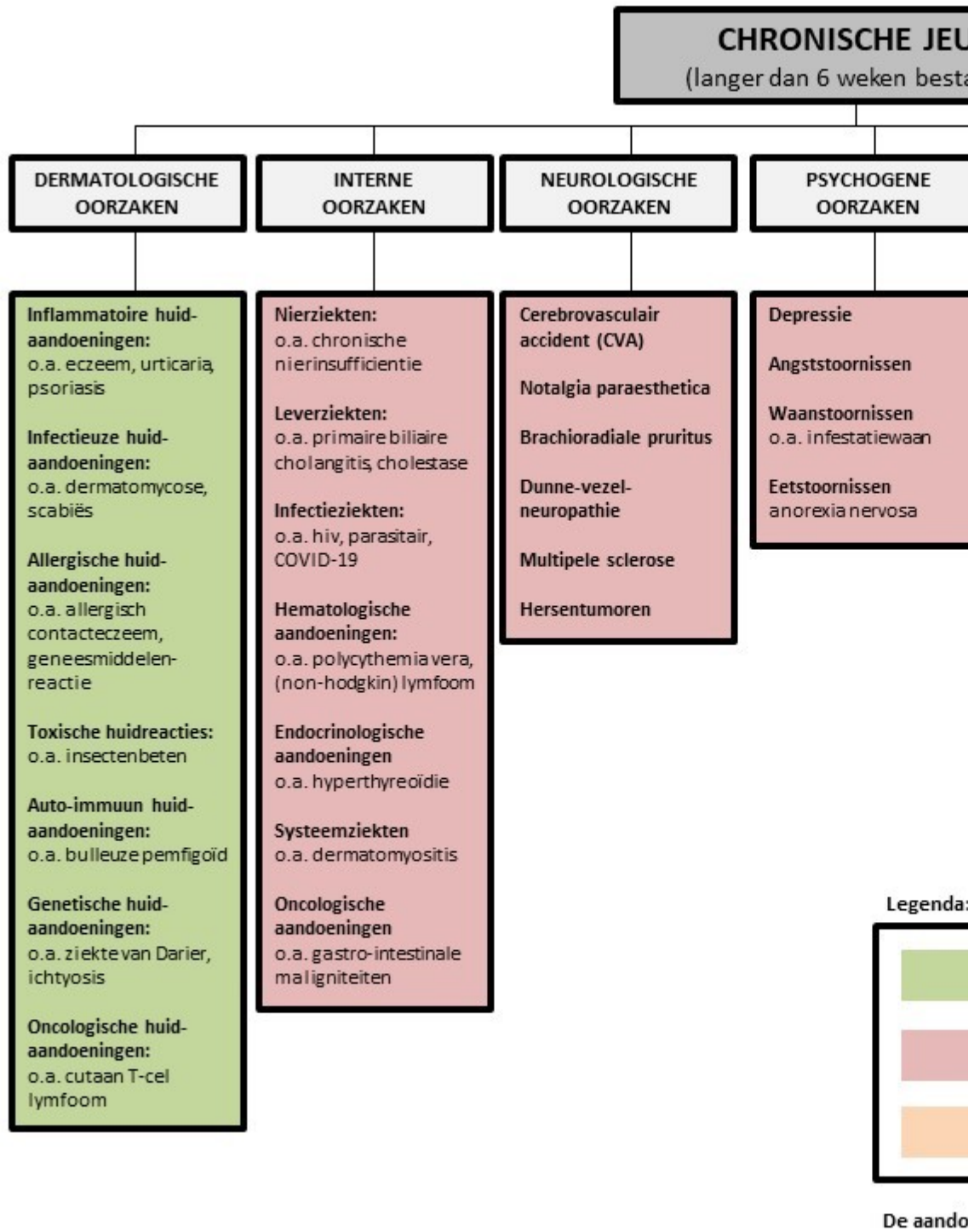
- door complicaties van de ziekte, bijv. door galstuwning (cholestatische jeuk).

Verder gaat het in de palliatieve zorg vaak over oudere mensen, waarbij de huid vaak droog is (prurigo senilis). Veroudering van het immuunsysteem leidt hierbij tot een verhoogde productie van jeuk veroorzakende cytokines (vooral interleukine-4 en -31).

Oorzaken

Chronische jeuk kan ingedeeld worden op grond van de onderliggende oorzaak (zie figuur 2):

- dermatologisch: als gevolg van een droge huid of een primaire dermatologische aandoening (bijv. psoriasis, eczeem, scabies, urticaria). Men spreekt hierbij ook wel van pruritoceptieve jeuk;
- intern/systemisch: als gevolg van niet-dermatologische aandoeningen (bijv. nierziekten, leverziekten, oncologische aandoeningen en/of cholestase);
- neurologisch: als gevolg van aandoeningen van het perifere (bijv. na herpes zoster infectie) of centrale zenuwstelsel (bijv. bij herseninfarct, -tumor of -abces). Men spreekt hierbij wel van neuropathische jeuk;
- psychogeen: als gevolg van psychiatrische of psychosomatische aandoeningen (bijv. depressie of wanen). Ook indien er sprake is van andere oorzaken van jeuk kunnen psychische factoren een rol spelen bij de perceptie van de jeuk en de reactie er op (vooral bij krabben);
- medicamenteus;
- overige oorzaken: oudere/droge huid, zwangerschap;
- jeuk door onbekende oorzaak.



Figuur 2. Oorzaken van chronische jeuk. De niet-vetgedrukte aandoeningen en geneesmiddelen zijn voorbeelden; de aandoeningen staan grofweg op volgorde van prevalentie [Balak 2021]

In deze richtlijn wordt met name ingegaan op systemische jeuk, neurologische jeuk en op jeuk door medicatie. Jeuk bij primaire dermatologische aandoeningen en psychogene jeuk blijven buiten beschouwing. Voor jeuk bij nierfalen wordt verwezen naar de richtlijn ['Palliatieve zorg bij eindstadium nierfalen'](#) [IKNL 2017].

Prevalentie

Verskillende oncologische aandoeningen kunnen gepaard gaan met jeuk.

In het algemeen is de prevalentie van jeuk bij hematologische maligniteiten hoger dan bij niet-hematologische maligniteiten; de prevalentie wordt geschat op ongeveer 30% bij Hodgkin lymfoom, 15-50% bij non-hodgkin lymfoom en 50% bij polycythemia vera, vooral bij contact met warm water (aquagene pruritus), met name bij patiënten die de JAK2 617V-mutatie vertonen [Weisshaar 2015].

Jeuk komt voor bij 10% van de patiënten met een ongeneeslijke vorm van kanker [Teunissen 2007].

Bij primaire biliare cirrose wordt jeuk gezien bij 20-70% van de patiënten [Carey 2015]. Bij hiv treedt chronische jeuk op bij 45% van de patiënten [Kaushik 2014].

Diagnostiek

Vastgesteld: 21-02-2022 Regiehouder: NIV

Aanbevelingen

Uitgangsvragen

Bij patiënten in de palliatieve fase met jeuk:

- Hoe dient de anamnese te worden afgenomen?
- Wat is de rol van meetinstrumenten?
- Wat is de bijdrage van het lichamelijk onderzoek?
- Wat is de bijdrage van aanvullend onderzoek?

Methode: consensus-based

Aanbevelingen

- Neem bij hinderlijke jeuk een anamnese af. Daarbij kan gevraagd worden naar:
 - onderliggende ziekten en de behandeling daarvan (de hele medische voorgeschiedenis);
 - doorgemaakte of reeds bestaande huidziekte en familieanamnese van huidziekten;
 - t.a.v. de jeuk:
 - *tijdsbeloop*: duur van klachten (langer/korter dan zes weken), geleidelijk of plotseling ontstaan, tijdsbeloop (ernst van de jeuk wel/niet progressief), variatie over de dag (wel/geen nachtelijke jeuk), continu of intermitterend;
 - *locatie*: gegeneraliseerd/lokaal, waar de jeuk is begonnen;
 - *ernst en gevolgen*: gebruik een numerieke beoordelingschaal (numeric rating scale, NRS; zie hieronder) voor de beoordeling van de ernst van de jeuk. Hoe slaapt de patiënt? Wat is de invloed op het psychisch welbevinden?;
 - *factoren die de jeuk beïnvloeden*:
 - verergerende factoren: o.a. droge lucht, zon, wijn, specerijen, kleurstoffen, stromend water, afkoeling van de huid, activiteiten en het effect van de seizoenen op de klachten;
 - huidverzorging (frequentie van wassen, gebruik van zeep (en waspoeder), zalven, crèmes, alcoholhoudende preparaten, desinfecterende middelen);
 - verbeterende factoren: o.a. geneesmiddelen, voedingssupplementen, enz.;
 - reeds ingestelde behandeling door patiënt/zorgverlener en het effect van deze behandeling op de jeuk.
 - *omgeving*: zijn er mensen in de omgeving met recent ontstane jeuk?
 - *oorzaak*:
 - de volledige medicatiegeschiedenis van de 12 maanden voorafgaand aan het ontstaan van jeuk;
 - aanwezigheid van polydipsie/polyurie (diabetes mellitus);
 - aanwezigheid van klachten passend bij hypo- of hyperthyreoïdie;
 - aanwezigheid van B-symptomen zoals koorts, nachtzweeten en/of gewichtsverlies, passend bij een maligniteit;
 - gele huidskleur en sclerae, donkere verkleuring van de urine en/of ontkleurde ontlasting (cholestase);
 - aanwezigheid van risico op het oplopen/reactivatie van onderliggende infectie (bijv. hepatitis B/C of hiv).
- Gebruik bij voorkeur een NRS voor het meten van jeuk, voor en na het starten van de behandeling
- Verricht een volledig lichamelijk onderzoek om inzicht te krijgen in de mogelijke oorzaak van jeuk. Besteed daarbij aandacht aan:
 - onderzoek van de gehele huid en slijmvliezen op aanwezigheid van zichtbare afwijkingen;
 - aard van eventueel aanwezige huidafwijkingen (primair of secundair?);
 - kleur van de huid en sclerae;

- aanwezigheid van vergrote lymfeklieren;
 - hepatomegalie/splenomegalie;
 - aspect van de schildklier en van de ogen;
 - bij verdenking op een neurologische oorzaak: neurologisch onderzoek.
- Doe aanvullende diagnostiek indien er sprake is van generaliseerde jeuk zonder huidafwijkingen, maar alleen indien dit gewenst is door de patiënt en invloed heeft op de keuze van behandeling
Begin met oriënterend bloedonderzoek (volledig bloedbeeld inclusief Hb met celindices (MCV, MCH, MCHC), leukocytendifferentiatie, glucose, creatinine, LDH, elektrolyten (inclusief calcium), leverproeven (gamma-GT, AF, ASAT, ALAT, LDH, bilirubine), ferritine, transferrine, glucose, TSH).
Doe bij afwijkende bevindingen aanvullend onderzoek (aanvullende laboratoriumonderzoek, beeldvorming beenmergonderzoek en/of (huid)bipt) of verwijst daarvoor naar internist(-hematoloog/oncoloog), MDL-arts, dermatoloog of neuroloog

Literatuurbespreking

Inleiding

Jeuk is zoals pijn een subjectieve klacht. De anamnese en het lichamelijk onderzoek zijn een zeer belangrijk onderdeel van het onderzoek naar de oorzaak van jeuk [Weisshaar 2019|13]. Op indicatie wordt aanvullend onderzoek verricht.

Literatuuronderzoek

Voor deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

Overwegingen

Anamnese

- Neem de tijd voor de anamnese.
- Vraag naar onderliggende ziekten en de behandeling daarvan (de hele medische voorgeschiedenis).
- Vraag naar doorgemaakte of reeds bestaande huidziekten en familieanamnese van huidziekten.
- Besteed aandacht aan:
 - *tijdsbeloop*: duur van klachten (langer/korter dan zes weken) [Ständer 2007], geleidelijk of plotseling ontstaan, tijdsbeloop (ernst van de jeuk wel/niet progressief), variatie over de dag (wel/geen nachtelijke jeuk), continu of intermitterend;
 - *locatie*: gegeneraliseerd/lokaal, waar de jeuk is begonnen;
 - *ernst en gevolgen*: gebruik een NRS (zie hieronder) voor de beoordeling van de ernst van de jeuk. Hoe slaapt de patiënt? Wat is de invloed op het psychisch welbevinden?;
 - *factoren die de jeuk beïnvloeden*:
 - verergerende factoren: o.a. droge lucht, zon, wijn, specerijen, kleurstoffen, stromend water, afkoeling van de huid, activiteiten en het effect van de seizoenen op de klachten;
 - huidverzorging (frequentie van wassen, gebruik van zeep (en waspoeder), zalven, crèmes, alcoholhoudende preparaten, desinfecterende middelen);
 - verbeterende factoren: o.a. geneesmiddelen, voedingssupplementen, enz.;
 - reeds ingestelde behandeling door patiënt/zorgverlener en het effect van deze behandeling op de jeuk.
 - *omgeving*: zijn er mensen in de omgeving met recent ontstane jeuk?
 - *oorzaak*:
 - de volledige medicatiegeschiedenis van de 12 maanden voorafgaand aan het ontstaan van jeuk;
 - aanwezigheid van polydipsie/polyurie (diabetes mellitus);
 - aanwezigheid van klachten passend bij hypo- of hyperthyreoïdie;

- aanwezigheid van B-symptomen zoals koorts, nachtzweeten en/of gewichtsverlies, passend bij een maligniteit;
- gele huidskleur en sclerae, donkere verkleuring van de urine en/of ontkleurde ontlasting (cholestase);
- aanwezigheid van risico op het oplopen/reactivatie van onderliggende infectie (bijv. hepatitis B/C of hiv).

Meetinstrumenten

Tot op heden is er geen internationale consensus over een gestandaardiseerde methode voor het meten van de ernst van jeuk. Op dit moment wordt geadviseerd de ernst van de jeuk te bepalen door gebruik te maken van een numerieke beoordelingschaal (Numeric Rating Scale, NRS) [Phan 2012]. Er zijn geen andere gevalideerde en in het Nederlands beschikbare instrumenten voor het meten van jeuk in de palliatieve fase. Het wordt aanbevolen om de NRS-score te bepalen voor de start van de behandeling en erna om het effect van de behandeling te beoordelen [Millington 2018].

Lichamelijk onderzoek

Bij patiënten in de palliatieve fase is vaak sprake van gegeneraliseerde jeuk zonder huidafwijkingen (behalve krabeffecten), meestal op basis van interne of neurologische oorzaken. Medicamenteuze jeuk kan zowel met als zonder huidafwijkingen gepaard gaan [Polat 2008].

Voor het lichamelijk onderzoek is het belangrijk de volgende punten te beoordelen:

- onderzoek van de gehele huid en slijmvliezen op aanwezigheid van zichtbare afwijkingen (inclusief de hoofdhuid, nagels en anorectale regio) op:
 - distributie;
 - aspect: droge of nattende afwijkingen, infectie, verkleuring enz.;
- zijn eventueel aanwezige huidafwijkingen primair of secundair? Secundaire afwijkingen (krabeffecten) zijn vooral te zien daar waar de patiënt met zijn dominante hand in staat is om te krabben (delen van de rug, hals, hoofdhuid), primaire afwijkingen bevinden zich vaak ook op de onbereikbare plaatsen;
- veranderde kleur van de huid (o.a. geelzucht bij cholestase, bleekheid bij anemie en grauwe kleur bij chronische nierinsufficiëntie) en sclerae (geelzucht);
- aanwezigheid van vergrote lymfeklieren;
- hepatomegalie/splenomegalie;
- beoordelen van het aspect van de schildklier (vergroet/nodules), aspect van de ogen (oftalmopathie bij M. Graves);
- bij verdenking op een neurologische oorzaak: neurologisch onderzoek.

Aanvullend onderzoek

Indien er sprake is van gegeneraliseerde jeuk zonder huidafwijkingen (behalve krabeffecten) dan is het advies aanvullend onderzoek te verrichten, indien dit gewenst is door de patiënt en de keuze voor de behandeling beïnvloedt. Daarbij dienen de prognose en performance status van de patiënt in de overweging meegenomen te worden.

De volgende stappen kunnen overwogen worden [in beperkte vorm overgenomen van Weisshaar 2019, Millington 2018, Szepietowski 2018]:

- In eerste instantie wordt er oriënterend onderzoek verricht:
 - bloedonderzoek (volledig bloedbeeld inclusief Hb met celindices (MCV, MCH, MCHC), leukocytdifferentiatie, glucose, creatinine, LDH, elektrolyten (inclusief calcium), leverproeven (gamma-GT, AF, ASAT, ALAT, LDH, bilirubine), ferritine, transferrine, glucose, TSH).
- Op basis van de bevindingen van de anamnese, lichamelijk onderzoek en het oriënterend laboratoriumonderzoek kunnen op indicatie de volgende stappen worden genomen:
 - cholestase: echo lever. Verwijzing naar internist/MDL-arts voor verdere diagnostiek en eventueel behandeling;
 - verdenking op infectie: hiv-serologie, hepatitisserologie, diagnostiek worminfecties;
 - verdenking op maligniteit: verwijzing naar internist-oncoloog/hematoloog voor verdere diagnostiek (beeldvorming (huid)biopt, beenmergonderzoek);
 - neurologische jeuk: verwijzing naar neuroloog voor verdere diagnostiek (biopt, beeldvorming, liquoronderzoek);
 - medicamenteuze jeuk: tijdelijk staken en eventueel opnieuw introduceren van de medicatie.

Integrale zorg

Vastgesteld: 21-02-2022 Regi houder: NIV

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken, klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Voorlichting

Vastgesteld: 21-02-2022 Regiehouder: NIV

Aanbevelingen

Uitgangsvraag

Hoe dient voorlichting worden vormgegeven bij patiënten in de palliatieve fase met jeuk?

Methode: consensus-based

Aanbevelingen

Bij patiënten in de palliatieve fase met jeuk:

- Besteed aandacht, toon begrip en erken de ervaren last van jeuk bij patiënten in de palliatieve fase.
- Geef voorlichting over:
 - het symptoom jeuk en de mogelijke gevolgen en complicaties ervan;
 - de mogelijke oorzaak/oorzaken en beïnvloedende factoren (zie '[Inleiding](#)') en wat ze zelf kunnen doen om het optreden van de jeuk te voorkomen of beperken; besteed daarbij ook expliciet aandacht aan (de gevolgen van) krabben;
 - het belang van goede ventilatie en goede nachtrust;
 - goede huidhygiëne en -verzorging, inclusief instructies over wassen, baden en douchen, verzorging van de nagels en (zo nodig) wondverband of incontinentiemateriaal;
 - wat patiënten zelf kunnen doen tegen jeuk en de gevolgen (zie '[Inleiding](#)') ervan (zie module '[Niet-medicamenteuze symptomatische behandeling](#)');
 - de informatie van Overpalliatievezorg.nl (<https://overpalliatievezorg.nl/lichamelijke-en-psychische-klachten/jeuk>);
 - informatie van Thuisarts.nl (<https://www.thuisarts.nl/jeuk>).
- De centrale zorgverlener en de regebehandelaar zijn ervoor verantwoordelijk dat voorlichting wordt gegeven.
- Maak bij algemene voorlichting over palliatieve zorg aan mensen met een migratieachtergrond gebruik van de folder '[Lessen uit gesprekken over leven en dood](#)' van Pharos.

Literatuurbespreking

Voor deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

Overwegingen

Er is geen literatuur gevonden over voorlichting bij patiënten in de palliatieve fase met jeuk.

Jeuk kan een zeer belastend symptoom zijn. Aandacht voor het symptoom en de belasting ervan is van groot belang.

De werkgroep is van mening dat patiënten in de palliatieve fase met jeuk voorlichting moeten krijgen over:

- wat jeuk is;
- de mogelijke gevolgen en complicaties ervan;
- de mogelijke oorzaak/oorzaken en beïnvloedende factoren (zie '[Inleiding](#)') en wat zelf kan worden gedaan om het optreden van de jeuk te beperken; daarbij wordt ook expliciet aandacht besteed aan (de gevolgen van) krabben;
- het belang van goede ventilatie en een goede nachtrust;
- goede huidhygiëne en -verzorging; daarbij worden ook instructies gegeven over wassen, baden en douchen, verzorging van de nagels en (zo nodig) over gebruik van wondverband of incontinentiemateriaal;
- wat zelf gedaan kan worden (zie module '[Niet-medicamenteuze symptomatische behandeling](#)') om de jeuk te verminderen en hoe die interventies toegepast kunnen worden.

Verder kan de patiënt verwezen worden naar de informatie over jeuk van Overpalliatievezorg.nl

(<https://overpalliatievezorg.nl/lichamelijke-en-psychische-klachten/jeuk>) of Thuisarts.nl (<https://www.thuisarts.nl/jeuk>).

De centrale zorgverlener (zie Kwaliteitskader palliatieve zorg Nederland [IKNL/Palliatief 2017]) en de regiebehandelaar (voorheen hoofdbehandelaar, zie [uitspraak Centraal Tuchtcollege voor de Gezondheidszorg](#)) zijn verantwoordelijk dat er voorlichting gegeven wordt. De voorlichting kan worden gegeven door een verpleegkundige of arts.

Voor algemene voorlichting over palliatieve zorg aan mensen met een migratieachtergrond kan gebruikgemaakt worden van de folder '[Lessen uit gesprekken over leven en dood](#)' van Pharos [Pharos 2017].

Ondersteunende zorg

Vastgesteld: 21-02-2022 Regiehouder: NIV

Aanbevelingen

Uitgangsvraag

Op welke wijze dient vormgegeven te worden aan ondersteunende zorg bij patiënten in de palliatieve fase met jeuk?

Methode: consensus-based

Aanbevelingen

Bij patiënten in de palliatieve fase met jeuk:

- Overweeg ontspanningsoefeningen en afleiding
- Verwijs bij moeilijk behandelbare jeuk naar een dermatoloog
- Schakel een wondverpleegkundige in bij jeuk door oncologische ulcera;
- Vraag bij moeilijk behandelbare jeuk en/of problematiek op meerdere gebieden advies aan een consultatieteam palliatieve zorg ([PZNL](#) of ziekenhuis) of bespreek de patiënt in een PaTz-groep (Palliatieve Thuiszorg).

Literatuurbespreking

Voor deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

Overwegingen

Er zijn enige aanwijzingen dat ontspanningsoefeningen (met name progressieve spierrelaxatie) effect kunnen hebben op jeuk bij atopische dermatitis [Bae 2012, Chida 2007, Weisshaar 2019]. Ontspanningsoefeningen worden aangeraden door de richtlijn van Weisshaar [2019]. Hoewel er geen data zijn over het effect ervan bij niet-dermatologische jeuk, is de werkgroep van mening dat ontspanningsoefeningen overwogen kunnen worden bij patiënten in de palliatieve fase met jeuk (zie hiervoor de richtlijn '[Complementaire zorg](#)' [IKNL 2010]). Adviezen hierover aan patiënten kunnen gegeven worden door verpleegkundigen of artsen; eventueel kan een fysiotherapeut of psycholoog hiervoor worden ingeschakeld.

Verder adviseert de werkgroep om in overleg met de patiënt:

- adviezen te geven t.a.v. afleiding
- bij moeilijk behandelbare jeuk te verwijzen naar een dermatoloog
- een wondverpleegkundige in te schakelen bij jeuk door oncologische ulcera;
- bij moeilijk behandelbare jeuk en/of problematiek op meerdere gebieden (fysiek, psychisch, sociaal en/of existentieel) advies te vragen bij een consultatieteam palliatieve zorg ([PZNL](#) of ziekenhuis) of de patiënt te bespreken in een PaTz-groep (Palliatieve Thuiszorg).

Beleid

Vastgesteld: 21-02-2022 Regiehouder: NIV

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken, klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Behandeling oorzaak

Vastgesteld: 21-02-2022 Regiehouder: NIV

Aanbevelingen

Uitgangsvraag

Hoe kan de oorzaak van jeuk worden behandeld bij patiënten in de palliatieve fase (primaire dermatologische aandoeningen en nierfalen uitgezonderd)?

Methode: consensus-based

Aanbevelingen

Behandel, indien mogelijk, haalbaar en gewenst, de oorzaak of beïnvloedende factoren van jeuk bij patiënten in de palliatieve fase:

- Houd de huid goed vet (zie module '[Lokale medicamenteuze symptomatische behandeling](#)').
- Bij jeuk door obstructie van de extrahepatische galwegen, indien de levensverwachting langer is dan enkele weken en de ingreep gewenst wordt door de patiënt: overleg met de MDL-arts over endoscopische plaatsing van een stent. Alternatief is een percutane drainage of endoscopische, echografisch geleide drainage.
- Bij paraneoplastische jeuk: behandel de onderliggende maligniteit met systemische therapie.
- Staak, indien mogelijk, (tijdelijk) medicatie, als deze de oorzaak is van de jeuk.
- Behandel onderliggende infecties.
- Behandel een ijzerebreksanemie.
- Behandel onderliggende endocrinologische aandoeningen (bijvoorbeeld hyperthyreoïdie, diabetes mellitus).
- Voor behandeling van de oorzaak bij jeuk bij nierfalen wordt verwezen naar de richtlijn '[Palliatieve zorg bij eindstadium nierfalen](#)'.

Literatuurbespreking

Voor dit onderwerp is geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

Overwegingen

Behandeling van de oorzaak of beïnvloedende factoren van de jeuk bij patiënten in de palliatieve fase heeft, wanneer het mogelijk, haalbaar en gewenst is, de voorkeur boven symptomatische behandeling [BC Centre for Palliative Care 2017, Scottish Palliative Care Guidelines 2020, Twycross 2003, Weisshaar 2019]. Dit is gebaseerd op klinische ervaring; systematisch onderzoek over de effectiviteit van behandeling van de oorzaak van jeuk is niet of nauwelijks verricht.

Een droge huid is bij patiënten in de palliatieve fase zelden de enige oorzaak van jeuk, maar kan wel een bijdragende factor zijn. Daarbij is het belangrijk om de huid goed vet te houden; zie hiervoor module '[Lokale medicamenteuze symptomatische behandeling](#)'.

Bij cholestatische jeuk door obstructie van de extrahepatische galwegen is een endoscopische stentplaatsing de behandeling van keuze van de jeuk als de levensverwachting een aantal weken of langer is en als deze ingreep gewenst is door de patiënt [Barkay 2013, Balingier 1994]. Een metalen stent heeft hierbij op basis van duur van doorgankelijkheid meestal de voorkeur boven een plastic stent. Indien een endoscopische stentplaatsing niet mogelijk is, dan kan percutane of endoscopische, echografisch geleide galwegdrainage worden overwogen (richtlijn '[Pancreascarcinoom](#)' [NIV 2019]).

Bij paraneoplastische jeuk is behandeling van de onderliggende maligniteit met systemische therapie, indien mogelijk en gewenst door de patiënt, de behandeling van keuze [Weisshaar 2015].

Bij medicamenteuze jeuk wordt, indien mogelijk, de veroorzakende medicatie (tijdelijk) gestaakt.
Indien infecties, ijzerebreksanemie of endocrinologische aandoeningen (bijv. hyperthyreoïdie, diabetes mellitus) de oorzaak zijn van de jeuk, is behandeling hiervan aangewezen.

Niet-medicamenteus

Vastgesteld: 21-02-2022 Regiehouder: NIV

Aanbevelingen

Uitgangsvraag

Met welke niet-medicamenteuze interventies kan jeuk behandeld worden bij patiënten in de palliatieve fase (primaire dermatologische aandoeningen en nierfalen uitgezonderd)?

Methode: consensus-based

Aanbevelingen

Maatregelen t.a.v. de huidverzorging:

- Adviseer om:
 - de huid frequent in te vetten met indifferente crème, vooral na wassen, baden of douchen (zie module 'Lokale medicamenteuze symptomatische behandeling');
 - niet vaker dan 1x per dag en niet te lang wassen, baden of douchen;
 - hierbij lauw water, ongeparfumeerde zeep of badolie als zeepvervanger en pH-neutrale producten te gebruiken;
 - katoenen handschoenen voor de nacht te dragen om krabeffecten te beperken;
 - overmatig zweten te vermijden door aangepaste kleding (luchtige/wijdzittende kleding van natuurlijke materialen, geen wol) en te zorgen voor goede ventilatie;
 - verkoeling toe te passen door koude douches, koude omslagen of ijs (in een plastic zakje of als 'coldpack').

Algemene maatregelen:

- Zorg voor een goede nachtrust (veel activiteiten overdag zoveel mogelijk op dezelfde tijd naar bed gaan en opstaan);
- Overweeg om ontspanningsoefeningen en afleiding toe te passen (zie ook module 'Ondersteunende zorg');
- Wees terughoudend met psychotherapeutische interventies (anders dan gericht op ontspanning en afleiding) en acupunctuur.

Specifieke behandelingen:

- Overweeg toepassing van UV-B-lichttherapie bij refractaire jeuk als gevolg van cholestase, polycythemia vera, maligne lymfomen en hiv. Beoordeel het effect na twee weken.
- UV-A-lichttherapie wordt afgeraden.

Literatuurbespreking

Voor dit onderwerp is geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

Overwegingen

Algemene maatregelen

Ongeacht de oorzaak van jeuk bij patiënten in de palliatieve fase, zijn algemene optimale huidverzorgingsmaatregelen belangrijk [Millington 2018, Weisshaar 2019]. Een droge huid kan jeuk bij patiënten in de palliatieve fase verergeren, onafhankelijk van de oorzaak. Daarom is het nodig de huid regelmatig in te smeren met indifferente crème (zie module '[Lokale medicamenteuze symptomatische behandeling](#)'), vooral na het wassen, douchen of baden. Het gebruik van lauw water met milde, ongeparfumeerde

zeep of badolie als zeepvervanger en van pH-neutrale producten wordt hierbij aangeraden.

Andere algemene maatregelen zijn het dragen van luchtige, wijdzittende, niet-irriterende kleding (natuurlijke materialen; geen wol vanwege de kans op mechanische prikkeling). Een koele, goed geventileerde en water bevochtigde omgeving is ideaal voor de huid. Het onderdrukken van jeuk door een gevoel van koeling op te wekken kan worden bereikt door koude douches, koude omslagen of ijs (in een plastic zakje of als 'coldpack').

Ontspanningsoefeningen (zie ook module '[Ondersteunende zorg](#)') en afleiding kunnen ook helpend zijn ter verlichting van jeuk.

Tenslotte is het belangrijk om te zorgen voor een goede nachtrust, o.a. door veel activiteiten overdag zoveel mogelijk op dezelfde tijd naar bed te gaan en op te staan.

Specifieke behandelingen

Tot de specifieke niet-medicamenteuze therapieën voor jeuk behoren UV-lichttherapie, psychotherapeutische technieken en acupunctuur/acupressuur.

UV-lichttherapie kan worden gegeven in de vorm van breedband (290-320 nm) en smalband (311nm) UV-B en UV-A (320-400 nm). UV-A wordt gecombineerd met psoralen p.o. (PUVA). Bij UV-lichttherapie kunnen verbranding van de huid en hyperpigmentatie optreden als mogelijke bijwerkingen.

Er zijn aanwijzingen dat UV-lichttherapie effectief kan zijn bij jeuk, geassocieerd met systemische ziekten:

- **Cholestatische jeuk:**

- Person [1981]: effect van UV-A bij een patiënt met primaire biliare cirrose tijdens de zwangerschap;
- Cerio [1987]: effect van lichttherapie (type niet vermeld) in combinatie met colestyramine bij een patiënt met primaire biliare cirrose;
- Hanid [1989]: effect bij 5/6 patiënten met primaire biliare cirrose; type lichttherapie niet vermeld;
- Decock [2012]: meer dan 60% reductie van cholestatische jeuk (diverse oorzaken) bij 10/13 patiënten, behandeld met UV-B;

- **Polycythemia vera:**

- effect is beschreven van UV-B (complete remissie bij 8/10 patiënten) [Baldo 2002];

- **Maligne lymfomen:**

- effect is beschreven van UV-B bij een patiënt met M. Hodgkin [Kaptanoglu 2013] en een patiënt met T-cel lymfoom van de huid [Mallo 2008];

- **Hiv:**

- Gorin [1989]: effect van PUVA bij een patiënt met hiv-geassocieerde jeuk;
- Lim [1997]: effect van UV-B op hiv-geassocieerde jeuk bij 19 patiënten: afname van gemiddelde jeukscore (op schaal van 0 tot 10) van 8.6 naar 2.2 ($p < 0,0001$);
- Breuer-MacHam [1999]: effect van UV-B op hiv-geassocieerde jeuk bij 14/19 patiënten.

De richtlijnen van Millington [2018; zwakke aanbeveling] en Weisshaar [2019] noemen lichttherapie (zowel UV-A als UV-B) als mogelijke behandeling van cholestatische jeuk en jeuk bij polycytemia vera, maligne lymfomen en hiv-geassocieerde jeuk. UV-A is moeilijker te doseren en daardoor lastiger toepasbaar in de thuissituatie. Op basis hiervan is de werkgroep van mening dat alleen UV-B toegepast dient te worden voor de behandeling van refractaire jeuk als gevolg van cholestase, polycythemia vera, maligne lymfomen en hiv. Het effect van UV-B lichttherapie kan na twee weken ervaren worden beoordeeld.

Voor het effect van UV-lichttherapie bij nierfalen wordt verwezen naar de richtlijn '[Palliatieve zorg bij eindstadium nierfalen](#)' [IKNL 2017].

De rol van psychotherapeutische technieken zoals cognitieve gedragstherapie, mindfulness meditatie en ontspanningstraining bij het omgaan met jeuk is onzeker. Er is nauwelijks onderzoek verricht naar het effect van deze interventie. Psychotherapeutische interventies worden ook niet genoemd in de richtlijn van Millington [2018]. Mede gelet op de context (patiënten met een korte

levensverwachting) is de werkgroep van mening dat er onvoldoende grond is om specifieke psychotherapeutische technieken aan te bevelen bij patiënten in de palliatieve fase met jeuk.

Twee recente reviews over het effect van acupunctuur bij jeuk leverden slechts een zeer beperkt aantal gerandomiseerde studies op bij niet-dermatologische jeuk [Carlsson 2010, Hwang 2021]: vijf studies bij uremische jeuk (welke buiten het bestek van deze richtlijn valt) en één studie bij gelokaliseerde neuropatische jeuk. Er is derhalve onvoldoende bewijs om acupunctuur aan te bevelen voor de behandeling van jeuk bij patiënten in de palliatieve fase.

Lokale medicamenteuze behandeling

Vastgesteld: 21-02-2022 Regiehouder: NIV

Aanbevelingen

Uitgangsvraag

Hoe kan jeuk lokaal medicamenteus worden behandeld bij patiënten in de palliatieve fase (primaire dermatologische aandoeningen en nierfalen uitgezonderd)?

Methode: evidence-based

Aanbevelingen

Bij jeuk bij patiënten in de palliatieve fase:

- Houd de huid zacht door het frequent gebruik van een indifferente crème: 5-10% ureum of 20% vaseline in cetomacrogolcrème of lanettecrème, of koelzalf (unguentum leniens).
- Pas verkoeling van de huid toe door daarnaast gebruik te maken van 1-2% levomenthol in lanettecrème of carbomeerwatergel of van de combinatie van 1% lidocaïne en 1% levomenthol in carbomeerwatergel.
- Overweeg, afhankelijk van de oorzaak, lokale toediening van corticosteroïden alleen als er sprake is van primaire huidafwijkingen als oorzaak van de jeuk.
- Over het lokale gebruik van pramocaïne, polidocanol, mentholpoeder, natuurlijke producten (bijv. appelciderazijn, tea tree olie, kokosolie, citroensap, bessen, mint, tijm, aloë vera, bijenwas, glycerine, haverhout, melk, honing), calcineurineremmers (bijv. tacrolimus of primacrolimus), calaminelotion, capsaicinecrème of crotamitoncrème kan geen aanbeveling worden gedaan vanwege gebrek aan onderzoek en ervaring bij patiënten in de palliatieve fase.

Literatuurbespreking

Onderzoeksvraag

Om de uitgangsvraag van deze module te kunnen beantwoorden is een systematische literatuurzoektocht uitgevoerd. De onderzoeksvraag die hiervoor is opgesteld is PICO-gestructureerd en luidt:

Wat is het effect van lokale medicamenteuze behandeling op jeuk bij patiënten in de palliatieve fase?

Patiënten	patiënten in de palliatieve fase met jeuk (uitgezonderd patiënten met dermatologische aandoeningen en patiënten met nierfalen)
Interventie	lokale medicamenteuze behandeling
Comparator	andere medicamenteuze behandeling, placebo, geen behandeling
Outcomes	kritisch: jeuk (NRS, VAS), kwaliteit van leven, patiënttevredenheid belangrijk: adverse events, depressie

De volledige zoekactie, in- en exclusiecriteria en de exclusietabel zijn beschreven in bijlage 'Zoekverantwoording'.

Literatuurbespreking

De literatuurzoektocht identificeerde één relevante systematische review:

- In een Cochrane-review zochten Andrade et al. naar (quasi-)gerandomiseerde studies die de effectiviteit beoordeelden van

interventies voor de behandeling van chronische jeuk van onbekende oorsprong [Andrade 2020]. Ze vonden geen enkele gerandomiseerde studie die de effectiviteit van lokale medicamenteuze behandeling evalueerde.

Aanvullend werd nog één gecontroleerde studie gevonden:

- Ibrahim et al. vergeleken cutaan kruidnagelolie (10% in vaseline) met een placebo (vaseline) bij 50 patiënten met chronische jeuk ten gevolge van een leveraandoening, nieraandoening of diabetes [Ibrahim 2017]. De 10% kruidnagelolie in vaseline werd gesmeerd op de jeukplekken, en dit tweemaal per dag gedurende twee weken.

De evidence tabellen zijn weergegeven in bijlage 'Zoekverantwoording'.

Kwaliteit van het bewijs

De Cochrane review is van zeer goede kwaliteit [Andrade 2020]. Het reviewproces gebeurde door onafhankelijke onderzoekers, er werden geen restricties toegepast.

De placebo-gecontroleerde studie heeft een hoog risico op bias door afwezigheid van randomisatie en wellicht ook blinding [Ibrahim 2017].

Effect op jeuk

Ibrahim et al. [2017] evalueerden het effect van cutaan kruidnagelolie op jeuk via de 5-D jeukschaal. De 5-D jeukschaal bestaat uit vijf parameters: duur, graad, richting handicap (slaap, vrije tijd/sociale activiteiten, huishoudelijk werk/boodschappen, werk/school), en de verdeling van de jeuk, met punten variërend van één tot vijf. Cutaan kruidnagelolie (10% in vaseline) deed de totale 5-D score significant dalen in vergelijking met placebo (vaseline) (gemiddelde daling in totale score na twee weken behandeling: -9,84 vs. -1,56; $p < 0,05$).

De GRADE profielen zijn weergegeven in bijlage 'Evidence tabellen en GRADE profielen'.

Effect op overige uitkomsten

Geen enkele vergelijkende studie rapporteerde het effect van lokale medicamenteuze behandeling op kwaliteit van leven, patiënttevredenheid, nevenwerkingen of depressie bij patiënten in de palliatieve fase met jeuk.

Conclusies

Ze er laag	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat cutaan kruidnagelolie (10% in vaseline) een significant effect heeft op jeuk bij patiënten met chronische jeuk ten gevolge van een leveraandoening, nieraandoening of diabetes. [Ibrahim 2017]
Geen GRADE	Over het effect van lokale medicamenteuze behandeling op kwaliteit van leven, patiënttevredenheid, nevenwerkingen of depressie bij patiënten in de palliatieve fase met jeuk kan geen uitspraak gedaan worden bij gebrek aan vergelijkende studies.

Overwegingen

Indifferente crèmes worden veelvuldig ingezet om huid en slijmvliezen zacht te houden bij jeuk op basis van alle mogelijke dermatologische en non-dermatologische oorzaken. Een soepele huid is minder vatbaar voor jeukprikkelers. Ingrediënten van indifferente crèmes zijn soms vergelijkbaar met de natuurlijke eigenschappen van het stratum corneum (hoornlaag, buitenste laag opperhuid) zoals vetten, ureum, melkzuur en aminozuren. Het beoogde effect van het gebruik van indifferente crèmes is het bevorderen van vochtretentie en van de barrièrefunctie van een gezonde epidermis. Lokaal toegediend ureum heeft een

jeukverminderend effect bij diverse oorzaken van jeuk [Pan 2013, Swanbeck 1970]. Qua sterkte wordt er gebruik gemaakt van concentraties ureum tussen 5% en 10%. Hogere concentraties hebben in toenemende mate keratolytische eigenschappen, waardoor gemakkelijk irritatie kan optreden. Ook 20% vaseline kan worden toegepast in indifferente crèmes. Als basis voor deze indifferente crèmes wordt gebruik gemaakt van cetomacrogolcrème en lanettecrème.

Koelzalf (unguentum leniens) wordt ook vaak als indifferente crème ingezet.

Het onderdrukken van jeuk door een gevoel van koeling op te wekken kan ook worden bereikt met lokale middelen zoals 1-2% levomenthol in lanettecrème of carbomeerwatergel.

Lokaalanesthetica zoals lidocaïne 5%, pramocaïne 1% en polidocanol 3% verhinderen de perifere neurale transmissie via de sensorische zenuwbanen welke betrokken zijn bij het optreden van jeuk. De combinatie van 1% lidocaïne en 1% levomenthol in carbomeerwatergel geeft een gevoel van koude, gevolgd door een jeukstillend effect [Patel 2010, Sarina 2011].

Mentholpoeder heeft eveneens een jeukstillende werking, deze kan echter bij een (door krabben) beschadigde huid hinderlijke huidgranulomen veroorzaken.

Het systematisch literatuuronderzoek leverde een studie op die liet zien dat lokale toediening van 10% kruidnagelolie in vaseline effectief is bij jeuk door niet-dermatologische aandoeningen [Ibrahim 2017]. Dit preparaat is in Nederland echter niet leverbaar.

Er bestaan verder talloze natuurlijke topicale producten waar jeukstillende eigenschappen aan zijn toegedicht. Voorbeelden hiervan zijn appelciderazijn, tea tree olie, kokosolie, citroensap, bessen, mint, tijm, aloë vera, bijenwas, glycerine, havermout, melk, honing. Er is onvoldoende onderbouwing om het gebruik van deze middelen aan te raden.

Een aantal placebo-gecontroleerde studies laat zien dat lokaal toegediend doxepine effectief is bij de behandeling van chronische jeuk door onbekende oorzaak [Eschler 2010]. Het middel is echter niet geregistreerd in Nederland en daarom niet verkrijgbaar.

Lokale corticosteroiden hebben een anti-inflammatoir effect, waardoor ze secundair ook jeukstillend werken. Doordat het werkingsmechanisme van corticosteroiden aangrijpt op bij jeuk aanwezige inflammatie is lokale therapie hiermee zinvol indien er sprake is van een vorm van inflammatoire huidziekte; bij pruritus zonder aanwezigheid van huidafwijkingen worden lokale corticosteroiden niet aanbevolen [Hercogová 2005, Weisshaar 2019].

Het anti-inflammatoir werkingsmechanisme van de lokale calcineurineremmers tacrolimus en pimecrolimus maakt dat deze middelen, net zoals de lokale corticosteroiden, vooral effectief zijn bij jeuk door actieve inflammatie van de huid, zoals het geval is bij een onderliggende inflammatoire dermatologische aandoening [Leslie 2015]. Bij jeuk zonder primaire dermatologische aandoening wordt het gebruik van deze middelen niet aanbevolen [Weisshaar 2019].

Lokale toediening van andere middelen voor gegeneraliseerde jeuk (calamine lotion, capsaicinecrème, crotamitoncrème) wordt eveneens niet aanbevolen [Millington 2018, Weisshaar 2019].

Systematische medicamenteuze behandeling

Vastgesteld: 21-02-2022 Regiehouder: NIV

Aanbevelingen

Uitgangsvraag

Hoe kan jeuk medicamenteus (systemisch) worden behandeld bij patiënten in de palliatieve fase (primaire dermatologische aandoeningen en nierfalen uitgezonderd)?

Methode: evidence-based

Aanbevelingen

Bij patiënten in de palliatieve fase met jeuk:

- Start met systemische behandeling bij ernstige jeuk (NRS >4), waarbij behandeling van de oorzaak niet mogelijk of niet effectief is en als niet-medicamenteuze behandeling niet zinvol of effectief is.
- Het gebruik van antihistaminica wordt niet aanbevolen, behalve bij allergische reacties op medicatie.
- Indien gekozen wordt voor systemische medicamenteuze behandeling van jeuk, start, afhankelijk van de oorzaak en/of onderliggende ziekte, met:
 - bij cholestatische jeuk:
 - 1e keuze: rifampicine: 1dd 300-600 mg p.o.; wees bedacht op eventuele interacties met andere medicatie;
 - 2e keuze: naltrexon (mits de patiënt geen opioïden gebruikt): startdosering 1dd 12,5 mg p.o., in stappen van 12,5 mg per dag op te hogen tot 1dd 50 mg p.o., eventueel verder op te hogen naar 3dd 25-50 mg; alternatief (om onthoudingsverschijnselen te voorkomen) titratie met naloxon-oplaaddosis 0,2-0,4 mg/24 uur s.c.; na ophoging van de dosis tot 1 mg/24 uur kan overgestapt worden naar naltrexon 1dd 50 mg p.o., eventueel verder op te hogen naar 3dd 25-50 mg;
 - 3e keuze: colestyramine: startdosis 1dd 4 g p.o. 's morgens voor of na het ontbijt, zo nodig op te hogen tot 4dd 4 g;
 - 4e keuze: sertraline 1dd 50-100 mg p.o.;
 - Indien geen effect van bovengenoemde middelen wordt ervaren: overweeg buprenorfine transdermaal 35 µg/uur, mirtazapine 15-30 mg p.o. a.n. of fenobarbital 1dd 3 mg/kg p.o.;
 - Wees terughoudend met het gebruik van ondansetron p.o., propofol i.v. en lidocaïne i.n.;
 - Het gebruik van thalidomide wordt afgeraden.
 - bij hiv-gerelateerde jeuk: overweeg indometacine 3dd 25 mg p.o..
 - bij medicamenteuze jeuk:
 - Geef bij allergische (huid)reacties op medicatie een antihistaminicum (naar keuze niet-sederend en/of sederend);
 - Behandel bij huidreacties bij chemotherapie, targeted therapy of immunotherapie volgens lokaal protocol;
 - Over de behandeling van jeuk door spinale toediening van opioïden kan geen aanbeveling worden gedaan vanwege tegenstrijdige resultaten en ontbreken van onderzoek bij patiënten in de palliatieve fase.
 - bij nierfalen: zie voor aanbevelingen de richtlijn '[Palliatieve zorg bij eindstadium nierfalen](#)'.
 - bij neuropatische jeuk:
 - Hierover kan geen aanbeveling worden gedaan vanwege gebrek aan onderzoek en ervaring bij patiënten in de palliatieve fase.
 - bij paraneoplastische jeuk:
 - overweeg bij maligne lymfomen (vooral M. Hodgkin of cutaan T-cel lymfoom): prednison 1dd 40 mg p.o., in drie weken afbouwen en staken;
 - overweeg bij polycythemia vera: acetylsalicylzuur 1dd 300 mg p.o. of paroxetine 1dd 10-20 mg p.o.;
 - overweeg bij solide tumoren: paroxetine 1dd 10-20 mg p.o.;
 - overweeg bij onvoldoende effect bij zowel hematologische maligniteiten als solide tumoren: aprepitant 1dd 125 mg p.o. op dag 1, gevolgd door 1dd 80 mg p.o.; mirtazapine 15-30 mg p.o. a.n.; of carbamazepine 2dd 200 mg p.o..

- Wees bij jeuk bij M. Hodgkin terughoudend met het gebruik van cimetidine.

NB Het effect van medicamenteuze behandeling treedt soms binnen een paar dagen op, maar kan soms ook pas na een paar weken optreden.

Literatuurbespreking

Onderzoeksvraag

Om de uitgangsvraag van deze module te kunnen beantwoorden is een systematische literatuurzoektocht uitgevoerd. De onderzoeksvraag die hiervoor is opgesteld is PICO-gestructureerd en luidt:

Wat is het effect van systemische medicamenteuze behandeling op jeuk bij patiënten in de palliatieve fase?

Patiënten	patiënten in de palliatieve fase met jeuk (met uitzondering van jeuk bij primaire dermatologische aandoeningen en jeuk bij nierfalen)
Interventie	medicamenteuze behandeling
Comparator	andere medicamenteuze behandeling, placebo, geen behandeling
Outcomes	kritisch: jeuk (NRS, VAS), kwaliteit van leven, patiënttevredenheid belangrijk: adverse events, depressie

De volledige zoekactie, in- en exclusiecriteria en de exclusietabel zijn beschreven in bijlage 'Zoekverantwoording'.

Literatuurbespreking

De literatuurzoektocht identificeerde vijf relevante systematische reviews:

- In een Cochrane-review zochten Andrade et al. naar (quasi-)gerandomiseerde studies die de effectiviteit beoordeelden van interventies voor de behandeling van chronische jeuk van onbekende oorsprong [Andrade 2020]. Ze vonden slechts één gerandomiseerde studie die serlopitant, een neurokinase (NK₁)-antagonist, vergeleken met placebo [Yosipovitch 2018], maar deze studie wordt hier verder buiten beschouwing gelaten omdat een belangrijk deel van de geïncludeerde patiënten in gezonde toestand waren (en dus niet beantwoorden aan de PICO van de uitgangsvraag).
- Khurana et al. zochten naar prospectief vergelijkende studies die de effectiviteit beoordeelden van rifampicine voor de behandeling van cholestatische jeuk [Khurana 2006]. Ze vonden vijf gerandomiseerde cross-over studies gepubliceerd tot 2004, die een totaal van 61 patiënten includeerden. Vier studies vergeleken met placebo [Ghent 1988, Woolf 1990, Cynamon 1990, Podesta 1991], één studie vergeleek met fenobarbital [Bachs 1989]. Een meta-analyse werd uitgevoerd.
- In een Cochrane review zochten Siemens et al. naar gerandomiseerde studies die de effectiviteit van medicamenteuze behandeling evalueerden bij patiënten in de palliatieve fase met jeuk [Siemens 2016]. Ze includeerden 50 studies, gepubliceerd tot juni 2016, waarvan 35 studies over jeuk bij nierfalen (hier buiten beschouwing gelaten), 14 studies over cholestatische jeuk, één studie met hiv-patiënten en één studie met een heterogene palliatieve populatie.
- Pongcharoen et al. zochten naar placebo-gecontroleerde gerandomiseerde studies die de effectiviteit bestudeerden van systemische behandelingen voor jeuk [Pongcharoen 2016]. Ze includeerden 26 studies, gepubliceerd tot maart 2015, waarvan negen relevant voor de uitgangsvraag (acht studies over cholestatische jeuk, één studie met een heterogene palliatieve populatie). Al deze studies werden ook geïncludeerd door Siemens et al [2016].
- To et al. zochten naar placebo-gecontroleerde gerandomiseerde studies die de effectiviteit bestudeerden van ondansetron voor de behandeling van cholestatische (en uremische) jeuk [To 2012]. Ze vonden drie studies specifiek over cholestatische jeuk, gepubliceerd tot oktober 2008, waarvan twee cross-over studies [Muller 1998, Jones 2007] en één studie met twee onderzoeksgroepen [O'Donohue 2005]. Er werd geen meta-analyse uitgevoerd.

Aanvullend werden 11 gecontroleerde studies gevonden:

- Ataei et al. includeerden 36 patiënten met primaire biliare cirrose of primaire scleroserende cholangitis en met matige tot ernstige jeuk [Ataei 2019]. De patiënten werden gerandomiseerd naar een behandeling met sertraline 100 mg dd (N=18) of rifampicine 300 mg dd (N=18).
- Bergasa et al. includeerden acht patiënten met primaire biliare cirrose en chronische jeuk [Bergasa 1992]. De patiënten werden in een willekeurige volgorde afwisselend behandeld met naloxon 0,2 µg/kg/min i.v. of placebo. Randomisatie of blinding werden niet uitgevoerd.
- In een tweede gerandomiseerde dubbelblinde studie includeerden Bergasa et al. 29 patiënten met cholestatische jeuk [Bergasa 1995]. Alle patiënten werden behandeld met twee naloxon-infusen (0,2 µg/kg/min i.v.) en twee placebo-infusen, elk gedurende 24 uur voor in totaal vier dagen, waarvan de volgorde bepaald werd via randomisatie.
- Bergasa et al. includeerden 11 patiënten met invaliderende cholestatische jeuk in een gerandomiseerde cross-over studie [Bergasa 1999]. Behandeling met nalmefeen (tot maximaal 40 mg per dag) werd dubbelblind vergeleken met placebo. Slechts acht patiënten werden opgenomen in de analyse en slechts vier patiënten hiervan kregen uiteindelijk ook placebo, ondanks de randomisatie.
- Di Padova et al. randomiseerden tien patiënten met cholestatische jeuk tussen colestyramine drie keer 3 gram per dag (N=5) of placebo (N=5) gedurende vier weken [Di Padova 1984]. Significante verschillen werden gevonden in de basiskenmerken van beide behandelgroepen.
- In een cross-over gerandomiseerde studie vergeleken Floreani et al. colextran (diethylaminoethyl-dextran) (tot maximaal 6 gram per dag) met placebo bij 12 vrouwen met cholestatische jeuk als gevolg van primaire biliare cirrose [Floreani 1988].
- In een cross-over gerandomiseerde studie vergeleken Juby et al. buprenorfine 400 µg per dag transdermaal met placebo bij vijf patiënten met cholestatische jeuk [Juby 1994].
- Kumada et al. randomiseerden 317 patiënten met hardnekkige cholestatische jeuk tussen nalfurafine (een selectieve kappa opioïdantagonist) 2,5 µg/dag p.o. (N=105), nalfurafine 5 µg/dag (N=109) of placebo (N=103) gedurende 12 weken [Kumada 2017]. Deze studie was industrie-gesponsord.
- McCormick et al. randomiseerden 18 patiënten met primaire biliare cirrose tussen thalidomide 100 mg p.o. per dag (N=10) of placebo (N=8) gedurende zes maanden [McCormick 1994]. Dertien van deze patiënten hadden jeuk en drie hiervan werden hiervoor behandeld met colestyramine. De behandeling met thalidomide was primair gericht op het verbeteren van de leverfunctie.
- Schwörer et al. includeerden tien patiënten met cholestatische jeuk [Schwörer 1995]. De patiënten werden in een willekeurige volgorde afwisselend behandeld met ondansetron 4-8 mg i.v. of placebo. Randomisatie of blinding werden niet uitgevoerd.
- Ständer et al. includeerden 72 patiënten met ernstige jeuk [Ständer 2009]. De patiënten werden quasi-gerandomiseerd toegewezen aan paroxetine 20 mg/dag of fluvoxamine 50 mg/dag. In 52 patiënten was de jeuk van onbekende oorsprong

De evidence tabellen zijn weergegeven in bijlage 'Evidence tabellen en GRADE profielen'.

Kwaliteit van het bewijs

De beide Cochrane-reviews waren van zeer goede kwaliteit [Andrade 2020, Siemens 2016]. Het volledige reviewproces gebeurde door minstens twee onafhankelijke onderzoekers, er werden geen restricties toegepast. In twee andere reviews gebeurde de selectie en kwaliteitsbeoordeling door onafhankelijke onderzoekers, maar voor de data-extractie was dit onduidelijk [Khurana 2006, To 2012]. In één review werd niet gerapporteerd of het reviewproces door onafhankelijke reviewers gebeurde, een formele kwaliteitsbeoordeling werd niet uitgevoerd [Pongcharoen 2016]. Twee reviews beperkten zich tot Engelstalige publicaties [Pongcharoen 2016, To 2012], in een derde review was dit onduidelijk [Khurana 2006]. To et al. [2012] gebruikten de Jadad-score voor de kwaliteitsbeoordeling maar rapporteerden geen individuele kwaliteitskenmerken.

Alle gecontroleerde studies hadden een hoog risico op bias. In twee studies werd geen randomisatie uitgevoerd [Bergasa 1992, Schwörer 1995], een derde studie was quasi-gerandomiseerd, d.w.z. dat de deelnemers werden ingedeeld in verschillende armen van het onderzoek door middel van een methode die niet zuiver op toeval berust [Ständer 2009]. In zes andere studies was de randomisatiemethode en/of de blinding van toewijzing (allocation concealment) onduidelijk of ontoereikend [Ataei 2019, Bergasa 1999, Di Padova 1994, Floreani 1988, Juby 1994, McCormick 1994]. Zeven studies waren dubbelblind [Bergasa 1995, Bergasa 1999, Di Padova 1984, Floreani 1988, Juby 1994, Kumada 2017, McCormick 1994], maar in geen enkele studie was er een blinding van de uitkomstbeoordelaars of was dit duidelijk. Eén studie was single-blinded, maar het was onduidelijk wie juist geblijnd was [Ataei 2019]. In alle studies was er een selectieve rapportering van minstens één van de uitkomsten (bijvoorbeeld geen statistische vergelijking tussen de behandelgroepen).

Cholestatische jeuk

Galzuurbindende harsen

Siemens et al. [2016] includeerden één gerandomiseerde cross-over studie [Duncan 1984] die de effectiviteit van colestyramine vergeleek met chloorfeniramine, terfenadine en placebo bij acht patiënten met cholestatische jeuk. Positieve effecten op jeuk gemeten met een 4-punten score werden gevonden voor colestyramine (gemiddelde score 12,9 (0-100); $p < 0,05$ vs. placebo en chloorfeniramine) en terfenadine (gemiddelde score 15,8; $p < 0,05$ vs. placebo en chloorfeniramine). Bij vier patiënten werden diarree en braken gerapporteerd als gevolg van colestyramine.

Di Padova et al. [1984] rapporteerden met colestyramine een significante daling van de jeuk gemeten met de VAS-score in vergelijking met placebo en dit zowel na twee weken (-55,7% vs. +8,2%; $p < 0,05$) als na vier weken (-63,6% vs. +24,7%; $p < 0,05$). Bij één patiënt werd tijdens behandeling met colestyramine melaena vastgesteld, maar dit was zeer vermoedelijk niet therapie-gerelateerd.

Het effect op kwaliteit van leven, patiënttevredenheid en depressie werd niet gerapporteerd.

Siemens et al. [2016] en Pongcharoen et al. [2016] includeerden één gerandomiseerde studie [Kuiper 2010] die de effectiviteit van colesevelam vergeleek met placebo bij 38 patiënten met cholestatische jeuk. Er werd geen significant verschil gevonden in de jeukscore tussen colesevelam en placebo (VAS dagscore: $p = 1,00$; VAS nachtscore: $p = 0,74$). Ook op kwaliteit van leven (gemeten met de SF-36 schaal) werd geen significant effect gevonden (fysiek functioneren $p = 0,67$, rol fysiek functioneren $p = 0,50$, lichaamspijn $p = 1,00$, algemene gezondheid $p = 0,48$, vitaliteit $p = 0,90$, sociaal functioneren $p = 0,37$, emotioneel functioneren $p = 0,17$ of mentale gezondheid $p = 0,26$). Eén patiënt had milde stoelgangproblemen met colesevelam versus vier patiënten met placebo.

Het effect op patiënttevredenheid en depressie werd niet gerapporteerd.

Floreani et al. [1988] rapporteerden een volledig verdwijnen van de jeuk (gemeten met een 4-punten schaal) bij vijf patiënten behandeld met colextran, en een verbetering bij nog eens twee patiënten. Met placebo werd geen verbetering gevonden. Een statistische vergelijking werd echter niet gemaakt. Er werden geen bijwerkingen geobserveerd.

Het effect op kwaliteit van leven, patiënttevredenheid en depressie werd niet gerapporteerd.

Flumecinol

Siemens et al. [2016] includeerden twee gerandomiseerde studies van dezelfde onderzoeksgroep [Turner 1994] die de effectiviteit van flumecinol vergeleken met placebo bij in totaal 69 patiënten met cholestatische jeuk. Meta-analyse van de twee studies toonde een significante verbetering van jeuk met flumecinol in vergelijking met placebo (relatief risico = 1,89; 95%BI 1,05 tot 3,39). Eén van beide studies vond een significant effect van flumecinol op kwaliteit van leven gemeten met een VAS-schaal (verschil in mediane verbetering = 5,0 mm; 95%BI 0,4 tot 13,0; $p = 0,02$). De tweede studie vond geen significant effect (verschil in mediane verbetering = 3,5 mm; 95%BI -5,9 tot 24,9; $p > 0,05$). In geen van beide studies werden bijwerkingen vastgesteld.

Het effect op patiënttevredenheid en depressie werd niet gerapporteerd.

Gabapentine

Siemens et al. [2016] en Pongcharoen et al. [2016] includeerden één gerandomiseerde studie [Bergasa 2006] die de effectiviteit van gabapentine vergeleek met placebo bij 16 vrouwen met cholestatische jeuk. Er werd geen significant verschil gevonden in jeuk gemeten met een VAS-score, maar een statistische vergelijking op groepsniveau werd niet gerapporteerd. In deze studie werd ook depressie gemeten bij de start, maar werd geen effect op depressie vergeleken tussen gabapentine en placebo. Gabapentine werd in vijf patiënten gestopt (duizeligheid: N=2; vermoeidheid: N=1; carpaletunnelsyndroom: N=1; braken: N=1), placebo leidde bij twee patiënten tot bijwerkingen (vermoeidheid: N=1; carpaletunnelsyndroom: N=1).

Het effect op kwaliteit van leven en patiënttevredenheid werd niet gerapporteerd.

Intraveneuze (lokaal)anesthetica

Siemens et al. [2016] includeerden één gerandomiseerde cross-over studie [Borgeat 1993] die propofol i.v. vergeleek met placebo bij tien patiënten met cholestatische jeuk. Een vermindering van minstens vier punten op een verbale rating schaal (0-10) werd gezien bij 85% van de patiënten behandeld met propofol versus 10% van de patiënten behandeld met placebo ($p < 0,01$). Vijf patiënten ervaarden bijwerkingen tijdens propofol (pijn injectieplaats: N=3; kortdurende duizeligheid: N=2), geen enkele tijdens

placebo.

Siemens et al. [2016] includeerden één gerandomiseerde studie [Villamil 2005] die lidocaïne vergeleek met placebo bij 18 patiënten met cholestatische jeuk. Op dag twee (gemiddelde VAS-score 39,1 vs. 70,8 mm) en dag drie (gemiddelde VAS-score 48,7 vs. 72,0 mm) van de toediening werd een significante vermindering in ernst van de jeuk vastgesteld met lidocaïne in vergelijking met placebo ($p < 0,05$). Twee patiënten ervaarden milde tinnitus tijdens lidocaïne.

Het effect op kwaliteit van leven, patiënttevredenheid en depressie werd niet gerapporteerd.

Opioidantagonisten

Siemens et al. [2016] en Pongcharoen et al. [2016] includeerden twee studies [Terg 2002, Wolfhagen 1997] die de effectiviteit van naltrexon vergeleken met placebo bij patiënten met cholestatische jeuk. In een meta-analyse vonden Siemens et al. [2016] een significant effect van naltrexon op pruritus gemeten met VAS (gemiddeld verschil = -2,26; 95%BI -3,19 tot -1,33). Eén studie [Terg 2002] vond een hoger risico op minstens één bijwerking met naltrexon in vergelijking met placebo (relatief risico = 2,67; 95%BI 1,32 tot 5,39).

Twee studies evalueerden de effectiviteit van naloxon in vergelijking met placebo bij patiënten met cholestatische jeuk. In een eerste cross-over placebo-gecontroleerde studie vonden Bergasa et al. [1992] geen verschil tussen naloxon of placebo, maar een statistische vergelijking werd niet gerapporteerd. Deze studie vond geen noemenswaardige bijwerkingen. In een tweede gerandomiseerde cross-over studie vonden Bergasa et al. [1995] wel een significante verbetering van de jeuk gemeten met een VAS-schaal tijdens de naloxon-infusen in vergelijking met placebo (gemiddeld verschil = -0,58; 95%BI -0,99 tot -0,18). Bij vier patiënten werd angst tijdens het naloxon-infuus gerapporteerd. Niet-specifieke bijwerkingen traden op tijdens 34% van de naloxon-infusen versus 24% van de placebo-infusen (geen p-waarde gerapporteerd).

Kumada et al. [2017] rapporteerden een significante verbetering van de jeuk VAS-score na vier weken met nalfurafine 2,5 µg (gemiddeld verschil = 9,31; 95%BI 2,94 tot 15,69; $p = 0,0022$) en met nalfurafine 5 µg (gemiddeld verschil = 8,22; 95%BI 1,88 tot 14,55; $p = 0,0056$) in vergelijking met placebo. De belangrijkste bijwerkingen (met een incidentie van minstens 5%) waren: slapeloosheid, somnolentie, duizeligheid, constipatie en pollakisurie. Een statistische vergelijking werd echter niet gemaakt voor de bijwerkingen.

Bergasa et al. [1999] rapporteerden een gemiddelde daling van de VAS-score van 77% met nalmefeen, maar een vergelijking met placebo op groepsniveau werd niet gemaakt. 75% van de patiënten die nalmefeen kregen hadden milde ontweningsverschijnselen.

In een zeer kleine cross-over studie rapporteerden Juby et al. [1994] een verbetering van de jeuk VAS-score bij één patiënt behandeld met buprenorfine en één patiënt behandeld met placebo. Een formele vergelijking op groepsniveau werd echter niet gemaakt. Gerapporteerde bijwerkingen waren misselijkheid, vermoeidheid en duizeligheid.

Het effect op kwaliteit van leven, patiënttevredenheid en depressie werd niet gerapporteerd voor deze opioidantagonisten.

Ondansetron

To et al. [2012] includeerden drie gerandomiseerde studies die de effectiviteit van ondansetron evalueerden bij patiënten met cholestatische jeuk. Eén van deze studies [O'Donohue 2005] werd ook geïnccludeerd door Siemens et al. [2016] en Pongcharoen et al. [2016]. Deze studie vond geen significant effect van ondansetron op de pruritus VAS-score (gemiddelde reductie over vijf dagen: ondansetron 21% vs. placebo 22%, $p > 0,05$). Een tweede studie [Muller 1998] vond wel een significant verschil in de gemiddelde piek pruritus VAS-score in het voordeel van ondansetron (verschil van 1,34 punten [95%BI 0,12-2,56], $p = 0,033$). Een derde studie [Jones 2007] vond ook een verbetering van 0,21 punten op de gemiddelde pruritus NRS-score in het voordeel van ondansetron, maar een p-waarde werd niet gerapporteerd.

In een vierde placebo-gecontroleerde studie rapporteerden Schwörer et al. [1995] een significant effect van ondansetron 8 mg op de jeukintensiteit in vergelijking met placebo, maar buiten een p-waarde ($p < 0,05$) werden geen resultaten op groepsniveau vermeld.

To et al. [2012] rapporteerden als belangrijkste bijwerkingen constipatie (44-71%), abdominale krampen, misselijkheid, hoofdpijn en duizeligheid. Slechts voor constipatie rapporteerde één studie [O'Donohue 2005] een statistische vergelijking (44% vs. 0%, $p = 0,03$). Schwörer et al. [1995] rapporteerden geen bijwerkingen tijdens de behandeling.

Het effect op kwaliteit van leven, patiënttevredenheid en depressie werd niet gerapporteerd.

Rifampicine

Khurana et al. [2006] deden een meta-analyse van vijf gerandomiseerde studies over de effectiviteit van rifampicine. Rifampicine had een significant effect op het verdwijnen van de jeuk in vergelijking met de controlebehandeling (placebo in vier studies, fenobarbital in één studie) (odds ratio = 20,1; 95%BI 3,9 tot 103; $p = 0,001$). Siemens et al. [2016] includeerden drie van deze vijf studies [Ghent 1988, Podesta 1991, Bachs 1989] en rapporteerden gelijkaardige resultaten (verbetering van jeuk: gestandaardiseerd gemiddeld verschil = -1,73; 95%BI -2,45 tot -1,02; $p < 0,0001$). Pongcharoen et al. [2016] includeerden twee van deze studies, maar zijn kritischer over de gerapporteerde resultaten omwille van de moeilijkheid om te blinderen door de rood-oranje verkleuring van de urine door rifampicine.

In een zesde gerandomiseerde studie rapporteerden Ataei et al. [2019] geen significant verschil in effect op de jeukintensiteit na vier weken behandeling met rifampicine of sertraline (VAS-score na vier weken: 3,44 vs. 3,33; $p = 0,74$).

Khurana et al. [2006] rapporteerden eveneens bijwerkingen van rifampicine. Slechts vier patiënten vertoonden bijwerkingen, waarvan twee patiënten met misselijkheid en verminderde eetlust, één patiënt met een allergische reactie en één patiënt met hemolytische anemie. Een statistische vergelijking tussen rifampicine en de controlebehandeling werd echter niet uitgevoerd. Siemens et al. [2016] rapporteerden een statistische vergelijking voor één studie en vonden geen significant verschil tussen rifampicine en fenobarbital (relatief risico = 0,29; 95%BI 0,03 tot 2,51) [Bachs 1989]. Ook Ataei et al. [2019] rapporteerden misselijkheid tijdens de eerste twee weken van de behandeling met rifampicine (1/18) of sertraline (3/18), maar een statistische vergelijking werd niet gerapporteerd.

Het effect op kwaliteit van leven, patiënttevredenheid en depressie werd niet gerapporteerd.

SSRI's

Siemens et al. [2016] en Pongcharoen et al. [2016] includeerden één cross-over studie [Mayo 2007] die de effectiviteit van sertraline vergeleek met placebo bij 12 patiënten met cholestatische jeuk. Jeuk gemeten met een VAS-score verbeterde significant met sertraline in vergelijking met placebo (gemiddeld verschil = 2,24; $p = 0,009$). Tijdens deze studie werd ook depressie gemeten, maar een statistische vergelijking tussen beide behandelgroepen werd niet uitgevoerd. Eén patiënt moest de behandeling met sertraline stopzetten vanwege hevige duizeligheid. Andere bijwerkingen waren slapeloosheid ($N=3$, versus 6 patiënten met placebo), verhoogde stoelgangsfrequentie ($N=2$), visuele hallucinaties ($N=2$), vermoeidheid ($N=2$) en misselijkheid ($N=1$). In een tweede gerandomiseerde studie rapporteerden Ataei et al. [2019] geen significant verschil in effect op de jeukintensiteit na vier weken behandeling met rifampicine of sertraline (VAS-score na vier weken: 3,44 vs. 3,33; $p = 0,74$). Ze rapporteerden misselijkheid tijdens de eerste twee weken van de behandeling met rifampicine (1/18) of sertraline (3/18), maar een statistische vergelijking werd niet gerapporteerd.

Het effect op kwaliteit van leven en patiënttevredenheid werd niet gerapporteerd.

Thalidomide

McCormick et al. [1994] rapporteerden een verbetering in de jeukscore (4-punten schaal) bij 71% van de patiënten behandeld met thalidomide ($p = 0,12$) en bij 50% van de patiënten behandeld met placebo. Een statistische vergelijking werd echter niet gemaakt. De belangrijkste bijwerkingen van thalidomide waren vermoeidheid en algemene malaise, maar ook hier werd geen vergelijking met placebo gerapporteerd.

Het effect op kwaliteit van leven, patiënttevredenheid en depressie werd niet gerapporteerd.

De GRADE profielen zijn weergegeven in bijlage 'Evidence tabellen en GRADE profielen'.

Hiv

Siemens et al. [2016] includeerden één quasi-gerandomiseerde studie [Smith 1997] die hydroxyzine vergeleken met pentoxifylline, triamcinolonlotion en indometacine bij 40 patiënten met hiv-geassocieerde jeuk. Alleen tussen indometacine en triamcinolonlotion werd een significant verschil in effect op jeukscore (1: alleen 's nachts, tot 4: impact op dagactiviteiten en slaap) gevonden (mediane verbetering: indometacine 2,5 vs. triamcinolonlotion 1,0; $p < 0,05$). Vooral inname van hydroxyzine (vermoeidheid/slaperigheid, droge mond/ogen, hoofdpijn) en indometacine (abdominale pijn, hoofdpijn, indigestie) waren geassocieerd met bijwerkingen.

Het effect op kwaliteit van leven, patiënttevredenheid en depressie werd niet gerapporteerd.

De GRADE profielen zijn weergegeven in bijlage 'Evidence tabellen en GRADE profielen'.

Patiënten in de palliatieve fase

Siemens et al. [2016] en Pongcharoen et al. [2016] includeerden één cross-over studie [Zylicz 2003] die de effectiviteit van paroxetine vergeleek met placebo bij 26 hospice patiënten met uiteenlopende ziektes. De jeukintensiteit na één week behandeling gemeten met een numerieke analoge schaal was significant lager met paroxetine (gemiddeld verschil = -0,78; 95%BI -1,19 tot -0,37).

De studie van Zylicz [2003] rapporteerde significant meer misselijkheid (gemiddeld verschil = -0,46; 95%BI -0,05 tot -0,87; p = 0,04) en slaperigheid (gemiddeld verschil = -0,70; 95%BI -0,18 tot -1,22; p = 0,015) met paroxetine dan met placebo (Siemens 2016, Pongcharoen 2016).

De studie van Zylicz [2003] rapporteerde een hogere patiënttevredenheid met paroxetine dan met placebo (gemiddeld verschil = -1,08; 95%BI -0,18 tot -1,98) [Siemens 2016].

Het effect op kwaliteit van leven en depressie werd niet gerapporteerd.

De GRADE profielen zijn weergegeven in bijlage 'Evidence tabellen en GRADE profielen'.

Chronische jeuk van onbekende oorsprong

Ständer et al. [2009] rapporteerden geen significant verschil in daling van de jeuk VAS-score tussen paroxetine en fluvoxamine (3,7 vs. 3,2; p = 0,826). Minstens één bijwerking werd gerapporteerd bij 74,3% van de patiënten behandeld met paroxetine versus 66,6% van de patiënten behandeld met fluvoxamine. Achttien patiënten dienden de behandeling stop te zetten omwille van een bijwerking (paroxetine N=10 vs. fluvoxamine N=8).

Het effect op kwaliteit van leven, patiënttevredenheid en depressie werd niet gerapporteerd.

De GRADE profielen zijn weergegeven in bijlage 'Evidence tabellen en GRADE profielen'.

Conclusies

Patiënten met cholestatische jeuk

Zeer laag	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat colestyramine (1) een significant effect heeft op jeuk in vergelijking met placebo bij patiënten met cholestatische jeuk en (2) niet leidt tot meer bijwerkingen in vergelijking met placebo. Het bewijs is gebaseerd op één kleine gerandomiseerde studie met ernstige methodologische beperkingen en onduidelijke precisie. [Di Padova 1984]
Geen GRADE	Over het effect van colestyramine op kwaliteit van leven, patiënttevredenheid en depressie bij patiënten met cholestatische jeuk kan geen conclusie getrokken worden bij gebrek aan wetenschappelijk bewijs.
Matig	Er is bewijs van matige kwaliteit dat colesevelam (1) geen significant effect heeft op jeuk en kwaliteit van leven in vergelijking met placebo bij patiënten met cholestatische jeuk en (2) niet leidt tot meer bijwerkingen in vergelijking met placebo. Het bewijs is gebaseerd op één gerandomiseerde studie met onduidelijke precisie. [Siemens 2016, Pongcharoen 2016]

Geen GRADE	Over het effect van colesevelam op patiënttevredenheid en depressie bij patiënten met cholestatische jeuk kan geen conclusie getrokken worden bij gebrek aan wetenschappelijk bewijs.
Ze er laag	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat colextran (1) een gunstig effect heeft op jeuk in vergelijking met placebo bij patiënten met cholestatische jeuk en (2) niet leidt tot meer bijwerkingen in vergelijking met placebo. Het bewijs is gebaseerd op één kleine gerandomiseerde studie met ernstige methodologische beperkingen en onduidelijke precisie. [Floreani 1988]
Geen GRADE	Over het effect van colextran op kwaliteit van leven, patiënttevredenheid en depressie bij patiënten met cholestatische jeuk kan geen conclusie getrokken worden bij gebrek aan wetenschappelijk bewijs.
Ze er laag	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat flumenicol een significant effect heeft op jeuk in vergelijking met placebo bij patiënten met cholestatische jeuk. Het bewijs is gebaseerd op (een meta-analyse van) twee gerandomiseerde studies met methodologische beperkingen, inconsistentie (jeuk, kwaliteit van leven) en onvoldoende of onduidelijke precisie. [Siemens 2016]
Geen GRADE	Over het effect op van flumenicol op kwaliteit van leven kan geen conclusie getrokken worden bij gebrek aan consistent bewijs.
Laag	Er is bewijs van lage kwaliteit dat flumenicol niet leidt tot meer bijwerkingen in vergelijking met placebo. Het bewijs is gebaseerd op (een meta-analyse van) twee gerandomiseerde studies met methodologische beperkingen, inconsistentie (jeuk, kwaliteit van leven) en onvoldoende of onduidelijke precisie. [Siemens 2016]
Geen GRADE	Over het effect van flumenicol op patiënttevredenheid en depressie bij patiënten met cholestatische jeuk kan geen conclusie getrokken worden bij gebrek aan wetenschappelijk bewijs.
Ze er laag	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat gabapentine (1) geen significant effect heeft op jeuk in vergelijking met placebo bij patiënten met cholestatische jeuk en (2) leidt tot meer bijwerkingen in vergelijking met placebo. Het bewijs is gebaseerd op één kleine gerandomiseerde studie met methodologische beperkingen en onduidelijke precisie. [Siemens 2016, Pongcharoen 2016]
Geen GRADE	Over het effect van gabapentine op kwaliteit van leven, patiënttevredenheid en depressie bij patiënten met cholestatische jeuk kan geen conclusie getrokken worden bij gebrek aan wetenschappelijk bewijs.
Ze er laag	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat propofol (1) een significant effect heeft op jeuk in vergelijking met placebo bij patiënten met cholestatische jeuk en (2) leidt tot meer bijwerkingen in vergelijking met placebo. Het bewijs is gebaseerd op één kleine gerandomiseerde studie met ernstige methodologische beperkingen en onduidelijke precisie. [Siemens 2016]

Ze er laag	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat lidocaïne (1) een significant effect heeft op jeuk in vergelijking met placebo bij patiënten met cholestatische jeuk en (2) leidt tot meer bijwerkingen (milde tinnitus) in vergelijking met placebo. Het bewijs is gebaseerd op één kleine gerandomiseerde studie met methodologische beperkingen en onduidelijke precisie. [Siemens 2016]
Geen GRADE	Over het effect van intraveneuze anesthetica op kwaliteit van leven, patiënttevredenheid en depressie bij patiënten met cholestatische jeuk kan geen conclusie getrokken worden bij gebrek aan wetenschappelijk bewijs.
Hoog	Er is bewijs van hoge kwaliteit dat naltrexon (1) een significant effect heeft op jeuk in vergelijking met placebo bij patiënten met cholestatische jeuk en (2) leidt tot meer bijwerkingen in vergelijking met placebo. Het bewijs is gebaseerd op (een meta-analyse van) twee gerandomiseerde studies. [Siemens 2016, Pongcharoen 2016]
Laag	Er is bewijs van lage kwaliteit dat naloxon (1) een significant effect heeft op jeuk in vergelijking met placebo bij patiënten met cholestatische jeuk en (2) leidt tot meer bijwerkingen in vergelijking met placebo. Het bewijs is gebaseerd op één gerandomiseerde studie met methodologische beperkingen en onvoldoende en/of onduidelijke precisie. [Bergasa 1995]
Laag	Er is bewijs van lage kwaliteit dat nalfurafine (1) een significant effect heeft op jeuk in vergelijking met placebo bij patiënten met cholestatische jeuk en (2) leidt tot meer bijwerkingen in vergelijking met placebo. Het bewijs is gebaseerd op één gerandomiseerde studie met methodologische beperkingen en onvoldoende en/of onduidelijke precisie. [Kumada 2017]
Geen GRADE	Over het effect van opioïdantagonisten op kwaliteit van leven, patiënttevredenheid en depressie bij patiënten met cholestatische jeuk kan geen conclusie getrokken worden bij gebrek aan wetenschappelijk bewijs.
Geen GRADE	Over het effect van nalmeфеen en buprenorfine bij patiënten met cholestatische jeuk kan in het algemeen geen conclusie getrokken worden bij gebrek aan adequaat vergelijkend materiaal.
Ze er laag	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat ondansetron een significant effect heeft op jeuk in vergelijking met placebo bij patiënten met cholestatische jeuk. Het bewijs is gebaseerd op drie gerandomiseerde studies en één placebo-gecontroleerde studie met methodologische beperkingen, inconsistente resultaten en onvoldoende en/of onduidelijke precisie. [To 2012, Siemens 2016, Pongcharoen 2016, Schwörer 1995]
Laag	Er is bewijs van lage kwaliteit dat ondansetron leidt tot meer bijwerkingen in vergelijking met placebo. Het bewijs is gebaseerd op drie gerandomiseerde studies en één placebo-gecontroleerde studie met methodologische beperkingen, inconsistente resultaten en onvoldoende en/of onduidelijke precisie. [To 2012, Siemens 2016, Pongcharoen 2016, Schwörer 1995]
Geen GRADE	Over het effect van ondansetron op kwaliteit van leven, patiënttevredenheid en depressie bij patiënten met cholestatische jeuk kan geen conclusie getrokken worden bij gebrek aan wetenschappelijk bewijs.

Matig	Er is bewijs van matige kwaliteit dat rifampicine een significant effect heeft op jeuk in vergelijking met placebo bij patiënten met cholestatische jeuk. Het bewijs is gebaseerd op (een meta-analyse van) vijf gerandomiseerde studies met methodologische beperkingen voor jeuk, en op één gerandomiseerde studie met ernstige methodologische beperkingen en onvoldoende precisie voor bijwerkingen. [Bachs 1989, Khurana 2006, Siemens 2016, Pongcharoen 2016]
Zeer laag	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat rifampicine niet leidt tot meer bijwerkingen in vergelijking met placebo. Het bewijs is gebaseerd op (een meta-analyse van) vijf gerandomiseerde studies met methodologische beperkingen voor jeuk, en op één gerandomiseerde studie met ernstige methodologische beperkingen en onvoldoende precisie voor bijwerkingen. [Bachs 1989, Khurana 2006, Siemens 2016, Pongcharoen 2016]
Zeer laag	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat er geen significant verschil in effect is op jeuk tussen sertraline en rifampicine bij patiënten met cholestatische jeuk. Het bewijs is gebaseerd op één gerandomiseerde studie met methodologische beperkingen en onvoldoende precisie. [Ataei 2019]
Geen GRADE	Over het effect van rifampicine op kwaliteit van leven, patiënttevredenheid en depressie bij patiënten met cholestatische jeuk kan geen conclusie getrokken worden bij gebrek aan wetenschappelijk bewijs.
Laag	Er is bewijs van lage kwaliteit dat sertraline een significant effect heeft op jeuk in vergelijking met placebo bij patiënten met cholestatische jeuk. Het bewijs is gebaseerd op één gerandomiseerde studie met methodologische beperkingen en onvoldoende of onduidelijke precisie. [Siemens 2016, Pongcharoen 2016]
Zeer laag	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat sertraline leidt tot meer bijwerkingen in vergelijking met placebo. Het bewijs is gebaseerd op één gerandomiseerde studie met methodologische beperkingen en onvoldoende of onduidelijke precisie. [Siemens 2016, Pongcharoen 2016]
Geen GRADE	Over het effect van thalidomide bij patiënten met cholestatische jeuk kan geen conclusie getrokken worden bij gebrek aan adequaat vergelijkend materiaal.

Patiënten met hiv-geassocieerde jeuk

Zeer laag	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat indomethacine (1) een significant effect heeft op jeuk in vergelijking met triamcinolonlotion bij patiënten met hiv-geassocieerde jeuk en (2) leidt tot meer bijwerkingen in vergelijking met triamcinolonlotion. Het bewijs is gebaseerd op één gerandomiseerde studie met methodologische beperkingen en onvoldoende en/of onduidelijke precisie. [Siemens 2016]
Geen GRADE	Over het effect van medicamenteuze behandeling op kwaliteit van leven, patiënttevredenheid en depressie bij patiënten met hiv-geassocieerde jeuk kan geen conclusie getrokken worden bij gebrek aan wetenschappelijk bewijs.

Patiënten in de palliatieve fase

Laag	Er is bewijs van lage kwaliteit dat paroxetine (1) een significant effect heeft op jeuk en patiënttevredenheid in vergelijking met placebo bij patiënten in de palliatieve fase met jeuk en (2) leidt tot meer bijwerkingen in vergelijking met placebo (zeer lage kwaliteit). Het bewijs is gebaseerd op één gerandomiseerde studie met methodologische beperkingen en onvoldoende precisie. [Siemens 2016, Pongcharoen 2016]
Geen GRADE	Over het effect van medicamenteuze behandeling op kwaliteit van leven en depressie bij patiënten in de palliatieve fase met jeuk kan geen conclusie getrokken worden bij gebrek aan wetenschappelijk bewijs.

Chronische jeuk van onbekende oorsprong

Zeer laag	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat paroxetine niet significant effectiever is dan fluvoxamine bij chronische jeuk van onbekende oorsprong. Over het effect op bijwerkingen kan echter geen conclusie getrokken worden bij gebrek aan adequaat vergelijkend materiaal. [Ständer 2009]
Geen GRADE	Over het effect van medicamenteuze behandeling op kwaliteit van leven, patiënttevredenheid en depressie bij patiënten met chronische jeuk van onbekende oorsprong kan geen conclusie getrokken worden bij gebrek aan wetenschappelijk bewijs.

Overwegingen

De werkgroep is van mening dat systemische behandeling een optie is bij ernstige jeuk (NRS >4), waarbij behandeling van de oorzaak niet mogelijk of niet effectief is en als niet-medicamenteuze behandeling niet zinvol of effectief is.

De medicamenteuze behandeling van jeuk bij nierfalen blijft buiten beschouwing. Zie hiervoor de richtlijn '[Palliatieve zorg bij eindstadium nierfalen](#)' [IKNL 2017].

In de bij het literatuuronderzoek besproken studies zijn galzuurbindende harsen (colestyramine, colesevelam en colextran), flumenicol, anti-epileptica (gabapentine, fenobarbital), (lokaal)anesthetica (lidocaïne en propofol), opioïdantagonisten (naltrexon, naloxon, nalmefeen en nalfurafine), serotonine-antagonisten (ondansetron), rifampicine, thalidomide, SSRI's (sertraline, fluvoxamine en paroxetine) en NSAID's (indometacine) onderzocht voor hun effect op jeuk bij patiënten in de palliatieve fase.

Verder worden toegepast bij patiënten in de palliatieve fase met jeuk: acetylsalicylzuur, antihistaminica, NK1-antagonisten, corticosteroiden, mirtazapine en pregabaline [BC Centre for Palliative Care 2017, European Association for the Study of the Liver 2009, Millington 2018, Scottish Palliative Care Guidelines 2020, Tandon 2007, Weisshaar 2019].

Colextran, flumenicol en nalfurafine zijn niet verkrijgbaar in Nederland en worden hier verder niet besproken. De overige middelen worden hierna systematisch besproken.

Daarna wordt ingegaan op de keuze van behandeling, afhankelijk van de oorzaak en/of de onderliggende ziekte.

Het gebruik van vrijwel alle genoemde middelen bij jeuk is off-label.

Acetylsalicylzuur

Twee oudere studies suggereerden een effect van acetylsalicylzuur in een dosering van 1dd 300 mg p.o. op jeuk bij polycythemia vera [Fjellner 1979, Jackson 1987]. De richtlijn van de British Association of Dermatologists [Millington 2018] adviseert acetylsalicylzuur bij jeuk bij polycythemia vera.

Anti-epileptica

Eén onderzoek [Bergasa 2006] liet geen effect zien van gabapentine op cholestatische jeuk. Behalve bij jeuk bij nierfalen (dat hier buiten beschouwing blijft) is weinig onderzoek gedaan naar het effect van gabapentine op jeuk [Anand 2013, Matsuka 2016]. Gabapentine is nauwelijks onderzocht bij neuropatische jeuk (alleen casuïstiek bij jeuk bij brachioradiale jeuk, noctalgia parasthetica, scalp dysesthesie en dwarslaesie). Er is casuïstiek van een effect van gabapentine op jeuk bij cutaan T-cel lymfoom [Demierre 2006].

In een gerandomiseerd placebo-gecontroleerd onderzoek is effect beschreven van preventieve behandeling met gabapentine op jeuk bij spinale toediening van opioïden bij orthopedische ingrepen [Sheen 2008a]. Een andere studie [Chriravanich 2012] liet echter geen effect zien van gabapentine bij dezelfde doelgroep.

Behalve bij jeuk bij nierfalen (dat hier buiten beschouwing blijft) is eveneens weinig onderzoek gedaan naar het effect van pregabaline op jeuk [Matsuka 2016].

Ondanks het ontbreken van onderbouwing raadt de Europese richtlijn van Weisshaar [2019] gabapentine en pregabaline aan bij neuropatische jeuk, hoewel gewaarschuwd wordt voor de bijwerkingen. De richtlijn van de British Association of Dermatologists [Millington 2018] adviseert bij neuropatische jeuk verwijzing naar een specialist en geeft geen adviezen over medicamenteuze behandeling.

De werkgroep ziet (met uitzondering van jeuk bij nierfalen) geen indicatie voor behandeling met gabapentine of pregabaline bij jeuk bij patiënten in de palliatieve fase.

Korfitis [2008] beschreef effect van carbamazepine 2dd 200 mg op ernstige jeuk bij vier patiënten met een hematologische maligniteit (drie met maligne lymfoom en één met multipel myeloom).

Hoewel fenobarbital (in een dosering van 3 mg/kg) minder effectief was dan rifampicine in de studie van Bachs [1989], trad een response van jeuk op bij acht van de 18 patiënten die met fenobarbital werden behandeld.

Antihistaminica

Antihistaminica zijn niet effectief bij jeuk zonder primaire dermatologische aandoening [BC Centre for Palliative Care 2017, O'Donoghue 2005, Weisshaar 2019]. De werkgroep raadt het gebruik van antihistaminica bij patiënten in de palliatieve fase met jeuk af, behalve als er sprake is van een allergische (huid)reactie op medicatie.

Corticosteroïden

Hoewel er geen studies hierover zijn gepubliceerd, adviseren zowel de richtlijn van de British Association of Dermatologists [Millington 2018] als de Europese richtlijn van Weisshaar [2019] een behandeling met prednison (1dd 40 mg p.o., in drie weken afgebouwd en gestaakt) bij jeuk bij maligne lymfomen en cutaan T-cel lymfoom.

Galzuurbindende harsen

Een galzurenbinder is een niet-resorbeerbaar anion-uitwisselend hars, dat intestinaal de extra-hepatische kringloop onderbreekt en de heropname van galzuren vermindert.

Het literatuuronderzoek liet tegenstrijdige resultaten zien van behandeling van cholestatische jeuk met galzuurbindende harsen. Een kleine gerandomiseerde studie [Di Padova 1984] liet effect zien van colestyramine, terwijl een recentere studie geen effect liet zien van colesevelam [Kuiper 2010].

Colesevelam is ook niet geregistreerd voor de behandeling van cholestatische jeuk. Op basis van de studie van Floreani [1988] kan colextran niet worden aanbevolen. Tandon [2007] constateerde dat er onvoldoende data waren om de effectiviteit van colestyramine bij cholestatische jeuk te beoordelen.

Desondanks wordt colestyramine in doseringen van 1-4dd 4 g p.o. geadviseerd bij cholestatische jeuk:

- als tweede keuze na rifampicine in de richtlijn van de British Association of Dermatologists [Millington 2018];
- als (gedeelde) eerste keuze in de richtlijnen van de European Association for the Study of the Liver [2009] en de Scottish

Palliatieve Care Guideline [2020];

- (niet gespecificeerd in welke lijn) door de richtlijn van de BC Centre for Palliative Care [2017];
- als eerste keuze in de review van Kremer [2015] over jeuk bij primaire biliare cirrose en primaire scleroserende cholangitis.
- Kremer [2015] adviseert een startdosering van 1dd 4 g p.o. voor of na het ontbijt, zo nodig op te hogen tot maximaal 4dd 4 g

(Lokaal)anesthetica

Twee gerandomiseerde studies laten een effect zien van respectievelijk lidocaïne 100 mg eenmalig i.v. [Villamil 2005] en lage doseringen (15 mg) propofol i.v. [Borgeat 1993] op cholestatische jeuk. De follow-up van het effect van lidocaïne was één week. Het effect van propofol is onderzocht middels twee giften van 15 mg gedurende vier dagen. Het effect van herhaalde toedieningen van beide middelen is niet onderzocht.

NK1-antagonisten

Er is geen gerandomiseerd onderzoek gedaan met NK1-antagonisten bij patiënten in de palliatieve fase met jeuk.

Pojawa-Golab [2019] vond 18 niet-gerandomiseerde studies met lokaal of systemisch toegediende NK1-antagonisten (11 met aprepitant, vier met serlopitant, twee met tradipitant, één met orvepitant), waarvan het grootste gedeelte is verricht bij primaire dermatologische aandoeningen en chronische jeuk door onbekende oorzaak. Drie studies (allen met oraal aprepitant) werden verricht bij respectievelijk cutaan T-cel lymfoom (leidend tot toename van jeuk), Sezary-syndroom (duidelijke verbetering) en huidafwijkingen door targeted therapy (duidelijke verbetering).

Vicenzi [2010] (niet beschreven in de review van Pjawa-Golab) beschreef effect van aprepitant op paraneoplastische jeuk bij twee patiënten met respectievelijk een gemetastaseerd sarcoom en een gemetastaseerd mammacarcinoom.

De richtlijn van de British Association of Dermatologists [Millington 2018] noemt aprepitant als mogelijkheid bij de behandeling van paraneoplastische jeuk.

NSAID's

In de studie van Smith [1997] is effect beschreven van indometacine 3dd 25 mg p.o. in vergelijking met triamcinolon bij patiënten met hiv. Verder zijn er geen studies gepubliceerd over indometacine of andere NSAID's bij patiënten in de palliatieve fase met jeuk.

Indometacine voor de behandeling van hiv-gerelateerde jeuk wordt aanbevolen in de richtlijn van de British Association of Dermatologists [Millington 2018]. Andere NSAID's worden door geen van de richtlijnen genoemd bij de behandeling van jeuk.

Opioidantagonisten

Het literatuuronderzoek heeft laten zien dat naltrexon p.o. (twee placebo-gecontroleerde studies) [Terg 2002, Wolfhagen 1997] en naloxon i.v. (één placebo-gecontroleerde studie) [Bergasa 1995] effect hebben op cholestatische jeuk. Het effect van nalmeleen werd niet vergeleken met placebo.

De richtlijn van de British Association of Dermatologists [Millington 2018] adviseert naltrexon in een startdosering van 1dd 50 mg als vierde keuze (na rifampicine, colestyramine en sertraline) bij de behandeling van cholestatische jeuk. De Europese richtlijn [Weisshaar 2019] adviseert een opioidantagonist (niet gespecificeerd) bij refractaire cholestatische jeuk. De richtlijn van de European Association for the Study of the Liver [2009] beveelt naltrexon in een startdosering van 1dd 50 mg p.o. aan als derde keuze (na colestyramine en rifampicine) bij de behandeling van cholestatische jeuk.

Naltrexon wordt ook genoemd door de richtlijn van de BC Centre for Palliative Care [2017], maar niet door de Scottish Palliatieve Care Guideline [2020].

Onthoudingsverschijnselen zijn gemeld als bijwerking van orale opioidantagonisten. Ze treden met name in de eerste dagen van de behandeling op en zijn mogelijk te voorkomen door titratie met een lage dosis naloxon [European Association for the Study of the Liver 2009, Jones 2002 en 2005, Tandon 2007]. De vorige versie van de richtlijn 'Jeuk in de palliatieve fase' van 2010 adviseerde

een oploaddosis van 0,2-0,4 mg/24 uur s.c. Na ophoging van de dosis tot 1 mg/24 uur kan overgestapt worden naar naltrexon. Voorbehandeling met naloxon is niet verricht in de gerapporteerde gerandomiseerde studies en wordt niet genoemd in de richtlijn van Millington [2018]. Een alternatief is om te starten met een lage dosering naltrexon (1dd 12,5 mg p.o.) en in stappen van 12,5 mg per dag op te hogen naar 1dd 50 mg. Het effect van naltrexon kan na langdurige behandeling afnemen. Dit effect kan worden ondervangen door de behandeling twee dagen per week te onderbreken [Kremer 2015].

Buprenorfine is zowel een opioïdantagonist als -agonist. Er zijn acht casussen gerapporteerd over de effectiviteit van buprenorfine transdermaal of sublinguaal bij cholestatische jeuk [Juby 1994 (N=5), Reddy 2007 (N=1), Marinangeli 2009 (N=1), Zyllicz 2005 (N=1)], waarbij bij twee patiënten de buprenorfine werd gecombineerd met lage doseringen naloxon tot het overlijden na respectievelijk 17 en 14 dagen [Marinangeli 2009, Reddy 2007]. In de studie van Juby trad verbetering op bij twee patiënten, maar werden ernstige bijwerkingen beschreven bij de andere drie patiënten. Bij de andere drie casussen werd een sterke verbetering van de jeuk waargenomen [Reddy 2007, Marinangeli 2009, Zyllicz 2005]. Buprenorfine wordt in geen enkele van de eerdergenoemde richtlijnen geadviseerd.

Hohl [2015] zag een goed effect van methylnaltrexon bij twee patiënten met therapieresistente chostatische jeuk. Twee gerandomiseerde dubbelblinde onderzoeken laten geen effect zien van methylnaltrexon voor de preventie van jeuk bij intraspinale toediening van morfine bij een sectio Caesarea of orthopedische ingrepen [Paech 2015, Zand 2015].

Rifampicine

Op basis van een meta-analyse van vijf gerandomiseerde studies, waarbij rifampicine werd vergeleken met placebo (vier studies) of fenobarbital (één studie) kan worden geconstateerd dat rifampicine een effectieve behandeling is bij cholestatische jeuk [Khurana 2006].

De richtlijn van de British Association of Dermatologists [Millington 2018] geeft rifampicine in een dosering van 2dd 150-600 mg aan als eerste keuze bij de behandeling van cholestatische jeuk. In de Europese richtlijn [Weisshaar 2019] wordt rifampicine niet genoemd. De richtlijn van de European Association for the Study of the Liver [2009] beveelt rifampicine in een dosering van 1dd 150-600 mg p.o. aan als tweede keuze (na colestyramine) bij de behandeling van cholestatische jeuk. Rifampicine wordt als gedeelde eerste keuze ook genoemd door de Scottish Palliative Care Guideline [2020] (dosering 1dd 300-600 mg) en ook (niet gespecificeerd in welke lijn) door de richtlijn van de BC Centre for Palliative Care [2017] (dosering 1dd 75 tot maximaal 2dd 300 mg).

Controle van de leverfunctie wordt geadviseerd. Er moet rekening gehouden worden met interacties met andere medicatie.

Serotonine-antagonisten

De review van To [2012] bespreekt drie placebo-gecontroleerde studies over ondansetron bij cholestatische jeuk. De studie van O'Donohue [2005] laat geen verschil tussen ondansetron en placebo zien. De studies van Jones [2007] en Muller [1998] laten statistisch significante, maar klinisch niet of nauwelijks relevante verschillen zien tussen ondansetron en placebo. De vierde studie [Schwörer 1995] liet een significant effect van ondansetron zien in vergelijking met placebo. Ondansetron bij cholestatische jeuk wordt niet aangeraden door de Europese richtlijn [Weisshaar 2019], de richtlijn van de British Association of Dermatologists [Millington 2018], de richtlijn van de European Association for the Study of the Liver [2009] en de Scottish Palliative Care Guideline [2020], maar wel door de richtlijn van de BC Centre for Palliative Care [2017].

Er lijkt dus geen duidelijke rol voor ondansetron bij de behandeling van cholestatische jeuk.

Verder is ondansetron onderzocht voor de preventie van jeuk bij spinale toediening van opioïden bij chirurgische ingrepen voor benigne aandoeningen (obstetrisch en niet-obstetrisch). Twee meta-analyses [Prin 2016, Wang 2017] laten geen eenduidig effect van ondansetron zien. Charuluxananan [2000] zag effect van ondansetron op daadwerkelijk opgetreden jeuk door intrathecale toediening van morfine bij sectio caesarea. Kung [2014] zag echter geen effect.

SSRI's en andere antidepressiva

De effectiviteit van sertraline bij cholestatische jeuk is aangetoond in de studie van Mayo [2007]. De optimale dosis was 1dd 75-100 mg p.o..

Bij een gerandomiseerde studie van Ataei [2019] werd geen verschil gezien tussen sertraline en rifampicine voor het effect op

cholestatische jeuk. Bij beide middelen trad verbetering op van de jeuk.

In een retrospectieve studie bij 40 patiënten met cholestatische jeuk door primaire biliare cirrose werd een langdurig effect van sertraline op jeuk gezien [Browning 2003].

Sertraline wordt aangeraden bij de behandeling van cholestatische jeuk door de richtlijn van de British Association of Dermatologists [Millington 2018] (derde keuze na rifampicine en colestyramine), de European Association for the Study of the Liver richtlijn [European Association for the Study of the Liver 2009] (vierde keuze na colestyramine, rifampicine en naltrexon), de Scottish Palliative Care Guideline [2020] en de richtlijn van de BC Centre for Palliative Care [2017].

Het effect van paroxetine 1dd 20 mg is aangetoond in een gerandomiseerd placebo-gecontroleerd onderzoek bij 26 patiënten met jeuk door diverse oorzaken (medicamenteus, paraneoplastisch, cholestatisch, neuropatisch, idiopathisch) [Zylicz 2003]. In de studie van Stander [2009] werd bij 68% van de patiënten met jeuk bij diverse aandoeningen verbetering van jeuk gezien, zonder verschil tussen paroxetine (startdosis 1dd 10 mg, na drie dagen opgehoogd naar 1dd 20 mg) en fluvoxamine (startdosis 1dd 25 mg, na drie dagen opgehoogd naar 1dd 50 mg).

Tefferi [2002] beschreef een gunstig effect binnen 48 uur van paroxetine 1dd 20 mg op jeuk bij alle negen patiënten met polycythemia vera.

Verder is casuïstiek beschreven over effect van paroxetine op jeuk bij zes patiënten met paraneoplastische jeuk en één patiënt met jeuk bij polycythemia vera [Kouwenhoven 2017].

Paroxetine in een dosering van 1dd 5-20 mg wordt genoemd in de richtlijn van de British Association of Dermatologists [Millington 2018] (bij paraneoplastische jeuk), de Europese richtlijn van Weisshaar [2019] (geen specifieke indicatie), de Scottish Palliative Care Guideline [2020] (bij jeuk door onbekende oorzaak) en de richtlijn van de BC Centre for Palliative Care [2017] (bij paraneoplastische, opioïd-geïnduceerde en cholestatische jeuk).

In een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie bij 110 patiënten die een orthopedische ingreep aan het been ondergingen, is effect beschreven van mirtazapine in een dosering van 30 mg eenmalig preoperatief op jeuk als gevolg van spinale toediening van opioïden [Sheen 2008b]. Verder is met casuïstiek effect beschreven van mirtazapine in doseringen van 1dd 7,5-30 mg a.n. op jeuk bij cutaan T-cel lymfoom, cutane metastasen, paraneoplastische jeuk bij maligne lymfomen en leukemie en cholestatische jeuk [Fawaz 2021, Kouwenhoven 2017].

Mirtazapine (in doseringen van 7,5-45 mg p.o. a.n.) wordt genoemd in de richtlijn van de British Association of Dermatologists [Millington 2018] (bij paraneoplastische jeuk), de Europese richtlijn van Weisshaar [2019] (geen specifieke indicatie), de Scottish Palliative Care Guideline [2020] (bij paraneoplastische jeuk) en de richtlijn van de BC Centre for Palliative Care [2017] (bij paraneoplastische en cholestatische jeuk).

Thalidomide

De placebo-gecontroleerde studie van McCormick [1994] liet geen effect zien van thalidomide bij cholestatische jeuk. Verder is thalidomide in niet-gerandomiseerd onderzoek vrijwel alleen onderzocht bij jeuk bij prurigo nodularis [Sharma 2016].

Thalidomide wordt (mede vanwege de bijwerkingen) door geen enkele richtlijn aangeraden bij jeuk door andere oorzaken dan prurigo nodularis.

Conclusie

De keuze van systemische medicatie voor de behandeling van jeuk bij patiënten in de palliatieve fase is afhankelijk van de oorzaak van de jeuk en/of de onderliggende ziekte.

Het gebruik van antihistaminica wordt niet aanbevolen, behalve bij allergische (huid)reacties op medicatie.

Cholestatische jeuk

De behandeling van cholestatische jeuk is complex en vraagt om een stapsgewijze aanpak. Colestyramine is het enige middel dat geregistreerd is voor cholestatische jeuk. Alle andere hieronder beschreven middelen zijn alleen voor off-label gebruik beschikbaar.

Gerandomiseerd onderzoek laat zien dat rifampicine [Khurana 2006], opioïdantagonisten [Bergasa 1995, Terg 2002, Wolfhagen 1997], sertraline [Mayo 2007], colestyramine [Di Padova 1984], lidocaïne i.v. [Villamil 2005] en propofol i.v. [Borgeat 1993] effectief zijn bij de behandeling van cholestatische jeuk.

Colestyramine wordt door een aantal richtlijnen [BC Centre for Palliative Care 2017, European Association for the Study of the Liver 2009, Millington 2018, Scottish Palliative Care Guideline 2020] en in de review van Kremer [2015] aangegeven als eerste of tweede keuze bij de behandeling van jeuk. In de dagelijkse praktijk wordt het vaak als eerste keuze gegeven. Er is nauwelijks onderzoek gepubliceerd over het effect van colestyramine bij cholestatische jeuk. Bezwaren van colestyramine zijn de vieze smaak en obstipatie als bijwerking.

Rifampicine is beter onderzocht dan colestyramine. Een bezwaar van rifampicine is dat er veel interacties zijn met andere geneesmiddelen.

De werkgroep is van mening dat rifampicine het middel van eerste keuze is bij de behandeling van jeuk bij patiënten in de palliatieve fase. Daarbij moet rekening gehouden worden met interactie met andere medicatie.

Naltrexon is het middel van tweede keuze. Het komt echter bij veel patiënten niet in aanmerking omdat ze opioïden gebruiken voor de behandeling van pijn of dyspneu. Gebruik van naltrexon kan leiden tot onthoudingsverschijnselen (ook als de patiënt geen opioïden gebruikt). Dat kan voorkomen worden door de dosering van de naltrexon langzaam te titreren of door voor te behandelen met naloxon s.c. of i.v. (zie eerder).

Colestyramine kan in derde instantie gegeven worden (of als tweede keuze als behandeling met naltrexon niet mogelijk is).

Sertraline kan in vierde instantie gegeven worden (of als derde keuze als behandeling met naltrexon niet mogelijk is).

Het effect van bovengenoemde middelen kan na enkele dagen optreden, maar soms ook pas na een paar weken.

De praktijk laat zien dat cholestatische jeuk soms moeilijk te behandelen is. Indien bovengenoemde middelen onvoldoende effect hebben, kan behandeling worden overwogen met buprenorfine transdermaal of sublinguaal [Juby 1994, Reddy 2007, Marinangeli 2009, Zylicz 2005], mirtazapine p.o. [Fawaz 2021, Kouwenhoven 2017] of fenobarbital [Bachs 1989]. In het ziekenhuis kan behandeling met lidocaïne i.v. [Villamil 2005] of propofol i.v. [Borgeat 1993] overwogen worden. Deze middelen zijn echter alleen onderzocht na eenmalige toediening, de bijwerkingen zijn niet gerapporteerd en het effect van herhaalde behandeling is niet bekend. De werkgroep raadt het gebruik van propofol en lidocaïne dan ook niet aan. Methylnaltrexon wordt niet aanbevolen omdat het niet doordringt in het centraal zenuwstelsel.

Thalidomide wordt afgeraden op grond van gebrek aan bewezen effect en bijwerkingen.

Jeuk bij nierfalen

Hiervoor wordt verwezen naar de richtlijn '[Palliatieve zorg bij eindstadium nierfalen](#)' [IKNL 2017].

Jeuk bij hiv

Hierbij is op basis van de studie van Smith [1997] indomethacine 3dd 25 mg p.o. het middel van keuze.

Medicamenteuze jeuk

Bij jeuk door allergische (huid)reacties als gevolg van medicatie wordt een antihistaminicum gegeven (naar keuze niet-sederend en/of sederend).

Het bespreken van de behandeling van jeuk door huidreacties als gevolg van chemotherapie, targeted therapy en immuuntherapie valt buiten het bestek van deze richtlijn. Daarvoor wordt verwezen naar lokale richtlijnen.

Onderzoek bij jeuk door opioïden is vrijwel uitsluitend gedaan bij intraspinaal toediening en in de perioperatieve setting, vooral bij obstetrische en orthopedische ingrepen. Onderzoek is verricht met opioïdantagonisten, serotonine-antagonisten, mirtazapine, gabapentine en propofol. Daarbij is vooral onderzoek gedaan naar het effect van pre- of peroperatieve toediening voor de preventie van jeuk en veel minder naar behandeling van daadwerkelijk opgetreden jeuk. De studies leveren tegenstrijdige resultaten op. Onderzoek bij patiënten in de palliatieve setting is niet verricht.

Een aanbeveling over de behandeling van jeuk bij spinale toediening van opioïden kan niet worden gedaan.

Neuropathische jeuk

Het gebruik van gabapentine voor de behandeling van neuropathische jeuk is alleen beschreven bij gelokaliseerde neuropathische beelden, die niet relevant zijn voor patiënten in de palliatieve fase met jeuk.

Een aanbeveling voor de behandeling van neuropathische jeuk kan niet worden gedaan.

Paraneoplastische jeuk

Er is beperkt bewijs voor de behandeling van paraneoplastische jeuk.

Bij maligne lymfomen (vooral M. Hodgkin en cutaan T-cel lymfoom) kan op basis van klinische ervaring behandeling met prednison worden overwogen. Bij M. Hodgkin is in het verleden cimetidine gegeven op basis van een onderzoek bij vier patiënten met M. Hodgkin en jeuk [Aymard 1980]; de werkgroep raad het middel niet aan.

Niet-gerandomiseerd onderzoek bij kleine groepen patiënten suggereert effectiviteit van acetylsalicylzuur en paroxetine bij jeuk bij patiënten met polycythemia vera [Fjellner 1979, Jackson 1987, Tefferi 2002].

Onderzoek en casuïstiek suggereren effect van paroxetine, mirtazapine en aprepitant bij paraneoplastische jeuk, zowel bij hematologische maligniteiten als solide tumoren [Fawaz 2021, Kouwenhoven 2017, Pojawa-Golab 2019, Vicenzi 2010, Zyllicz 2003].

Stappenplan

Vastgesteld: 21-02-2022 Regiehouder: NIV

Uitgangsvraag:

Welke stappen worden achtereenvolgens genomen bij de diagnostiek en behandeling van jeuk bij patiënten in de palliatieve fase?

Inleiding

Onder jeuk wordt een onplezierig gevoel van de huid verstaan dat aanzet tot krabben.

Jeuk op basis van een primaire dermatologische aandoening, jeuk bij nierfalen (zie daarvoor richtlijn '[Palliatieve zorg bij nierfalen](#)') en psychogene jeuk blijven in deze richtlijn buiten beschouwing

(Andere) oorzaken van jeuk in de palliatieve fase zijn:

- 'Interne' oorzaken: leverziekten, infecties (o.a. hiv), hemato-oncologische aandoeningen (vooral polycytemia vera, non-hodgkin lymfoom), ijzerebreksanemie, endocrinologische aandoeningen (o.a. diabetes mellitus, hyperthyreoïdie), systeem-aandoeningen (o.a. dermatomyositis), solide tumoren (paraneoplastisch, t.g.v. cholestase of huidmetastasen/oncologische wond)
- Neurologisch: vooral CVA, dunne vezelneuropathie, multipale sclerose, hersentumoren
- Medicamenteus (allergie, fotosensibilisatie, neuropathie, intrahepatische cholestase, opioïden)

Aanbevelingen

Stap 1: anamnese en lichamelijk onderzoek

- Neem een anamnese af en verricht een lichamelijk onderzoek.
- Leg de intensiteit van de jeuk vast met een numeric rating scale.

Stap 2: aanvullend onderzoek

- Overweeg aanvullende diagnostiek, als behandeling mogelijk, door de patiënt gewenst en passend bij diens toestand is: in eerste instantie laboratoriumonderzoek en daarna evt. echo lever, onderzoek naar infecties, verwijzing naar MDL-arts, internist(-hematoloog/oncoloog), of neuroloog of tijdelijk staken en herintroduceren van medicatie.

Stap 3: integrale zorg

- Geef patiënt informatie over de jeuk, de mogelijke oorzaken en behandeling ervan, het belang van goede nachtrust en goede ventilatie, huidhygiëne en -verzorging en wat hij zelf aan de jeuk kan doen.
- Overweeg ontspanningsoefeningen en afleiding, verwijzing naar dermatoloog of (bij oncologische wond) naar wondverpleegkundige.
- Overweeg advies van een palliatief team of bespreking in een PaTz-groep.

Stap 4: behandeling van de oorzaak

- Behandel, indien mogelijk, haalbaar en gewenst, de oorzaak of beïnvloedende factoren van de jeuk:
 - Houd de huid goed vet.
 - Bij jeuk door obstructie van de extrahepatische galwegen: overleg met de MDL-arts over endoscopische plaatsing van een stent. Alternatief is een percutane drainage of endoscopische (echografisch geleide) drainage.
 - Bij paraneoplastische jeuk: behandel de onderliggende maligniteit met systemische therapie, indien mogelijk.
 - Staak, indien mogelijk, (tijdelijk) medicatie, als deze de oorzaak is van de jeuk.
 - Behandel onderliggende infecties.
 - Behandel een ijzerebreksanemie.
 - Behandel onderliggende endocrinologische aandoeningen (bijvoorbeeld hyperthyreoïdie, diabetes mellitus).

Stap 5:

Niet-medicamenteuze interventies

- Adviseer om:
 - niet vaker dan 1x per dag en niet te lang te wassen, baden en douchen;
 - hierbij lauw water, ongeparfumeerde zeep of badolie als zeepvervanger en pH-neutrale producten te gebruiken;
 - katoenen handschoenen voor de nacht te dragen om krabeffecten te beperken;
 - overmatig zweten te vermijden door aangepaste kleding (luchtige/wijdzittende kleding van natuurlijke materialen, geen wol) en te zorgen voor goede ventilatie;
 - verkoeling toe te passen door koude douches, koude omslagen of ijs (in een plastic zakje of als 'coldpack').
- Algemene maatregelen:
 - Zorg voor een goede nachtrust (veel activiteiten overdag, zoveel mogelijk op dezelfde tijd naar bed gaan en opstaan);
 - Overweeg om ontspanningsoefeningen en afleiding toe te passentoe te passen;
 - Wees terughoudend met psychotherapeutische interventies (anders dan gericht op ontspanning en afleiding) en acupunctuur.
- Specifieke behandelingen:
 - Overweeg toepassing van UV-B-lichttherapie bij refractaire jeuk als gevolg van cholestase, polycythemia vera, maligne lymfomen en hiv. Beoordeel het effect na twee weken.

Lokale medicamenteuze behandeling

- Houdt de huid zacht door het frequent gebruik van een indifferente crème: 5-10% ureum of 20% vaseline in cetomacrogolcrème of lanettecrème, of koelzalf (unguentum leniens).
- Pas verkoeling van de huid toe door daarnaast gebruik te maken van 1-2% levomenthol in lanettecrème of carbomeerwatergel of van de combinatie van 1% lidocaïne en 1% levomenthol in carbomeerwatergel of van de combinatie van 1% lidocaïne en 1% levomenthol in carbomeerwatergel.
- Overweeg, afhankelijk van de oorzaak, lokale toediening van corticosteroiden alleen als er sprake is van primaire huidafwijkingen als oorzaak van de jeuk.

Stap 6: systemische medicamenteuze behandeling

Medicamenteuze behandeling bij ernstige jeuk (NRS >4), waarbij behandeling van de oorzaak niet mogelijk of niet effectief is en als niet-medicamenteuze behandeling niet zinvol of effectief is:

- Het gebruik van antihistaminica wordt niet aanbevolen, behalve bij allergische reacties op medicatie.
- Indien gekozen wordt voor systemische medicamenteuze behandeling van jeuk, start afhankelijk van de oorzaak en/of onderliggende ziekte, met:
 - bij cholestatische jeuk:
 - 1e keuze: rifampicine: 1dd 300-600 mg p.o.; wees bedacht op eventuele interacties met andere medicatie;
 - 2e keuze: naltrexon (mits de patiënt geen opioïden gebruikt): startdosering 1dd 12,5 mg p.o., in stappen van 12,5 mg per dag op te hogen tot 1dd 50 mg p.o., eventueel verder op te hogen naar 3dd 25-50 mg; alternatief (om onthoudingsverschijnselen te voorkomen) titratie met naloxonoplaaddosis 0,2-0,4 mg/24 uur s.c.; na ophoging van de dosis tot 1 mg/24 uur kan overgestapt worden naar naltrexon 1dd 50 mg p.o., eventueel verder op te hogen naar 3dd 25-50 mg;
 - 3e keuze: colestyramine: startdosis 1dd 4 g p.o. 's morgens voor of na het ontbijt, zo nodig op te hogen tot 4dd 4 g;
 - 4e keuze: sertraline 1dd 50-100 mg p.o.;
 - Indien geen effect van bovengenoemde middelen wordt ervaren: overweeg buprenorfine transdermaal 35 µg/uur, mirtazapine 15-30 mg p.o. a.n. of fenobarbital 1dd 3 mg/kg p.o.;
 - bij hiv-gerelateerde jeuk: overweeg indometacine 3dd 25 mg p.o..
 - bij medicamenteuze jeuk:
 - Geef bij allergische (huid)reacties op medicatie een antihistaminicum (naar keuze niet-sederend en/of sederend);
 - Behandel bij huidreacties bij chemotherapie, targeted therapy of immuuntherapie volgens lokaal protocol;
 - Over de behandeling van jeuk door spinale toediening van opioïden kan geen aanbeveling worden gedaan vanwege tegenstrijdige resultaten en ontbreken van onderzoek bij patiënten in de palliatieve fase.
 - bij neuropatische jeuk:
 - Hierover kan geen aanbeveling worden gedaan vanwege gebrek aan onderzoek en ervaring bij patiënten in

de palliatieve fase.

- bij paraneoplastische jeuk:
 - Overweeg bij maligne lymfomen (vooral M. Hodgkin of cutaan T-cel lymfoom): prednison 1dd 40 mg p.o., in drie weken afbouwen en staken;
 - Overweeg bij polycythemia vera: acetylsalicylzuur 1dd 300 mg p.o. of paroxetine 1dd 10-20 mg p.o.;
 - Overweeg bij solide tumoren: paroxetine 1dd 10-20 mg p.o.;
 - Overweeg bij onvoldoende effect bij zowel hematologische maligniteiten als solide tumoren: aprepitant 1dd 125 mg p.o. op dag 1, gevolgd door 1dd 80 mg p.o.; mirtazapine 15-30 mg p.o. a.n.; of carbamazepine 2dd 200 mg p.o..

Referenties

Vastgesteld: 21-02-2022 Regiehouder: NIV

Anand S (2013)

Anand S. Gabapentin for pruritus in palliative care. *Am J Hosp Palliat Care*. 2013 Mar;30(2):192-6.

Andrade A (2020)

Andrade A, Kuah CY, Martin-Lopez JE, Chua S, Shpadaruk V, Sanclemente G, Franco JV. Interventions for chronic pruritus of unknown origin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jan 25;1(1):CD013128.

Ataei S (2019)

Ataei S, Kord L, Larki A, Yasrebifar F, Mehrpooya M, Seyedtabib M, Hasanzarrini M. Comparison of Sertraline with Rifampin in the treatment of Cholestatic Pruritus: A Randomized Clinical Trial. *Rev Recent Clin Trials*. 2019;14(3):217-223.

Aymard JP (1980)

Aymard JP, Lederlin P, Witz F, Colomb JN, Herbeuval R, Weber B. Cimetidine for pruritus in Hodgkin's disease. *Br Med J*. 1980 Jan 19;280(6208):151-2.

Bachs L (1989)

Bachs L, Parés A, Elena M, Piera C, Rodés J. Comparison of rifampicin with phenobarbitone for treatment of pruritus in biliary cirrhosis. *Lancet*. 1989 Mar 18;1(8638):574-6.

Bae BG (2012)

Bae BG, Oh SH, Park CO, Noh S, Noh JY, Kim KR, Lee KH. Progressive muscle relaxation therapy for atopic dermatitis: objective assessment of efficacy. *Acta Derm Venereol*. 2012 Jan;92(1):57-61.

Balak DMW (2021)

Balak DMW, Kemperman PMJH, Thio HB. Chronische jeuk. *Ned Tijdschr Geneesk* 2021;165:D5199.

Baldo A (2002)

Baldo A, Sammarco E, Plaitano R, Martinelli V, Monfrecola. Narrowband (TL-01) ultraviolet B phototherapy for pruritus in polycythaemia vera. *Br J Dermatol*. 2002;147(5):979-81.

Ballinger AB (1994)

Ballinger AB, McHugh M, Catnach SM, Alstead EM, Clark ML. Symptom relief and quality of life after stenting for malignant bile duct obstruction. *Gut*. 1994 Apr;35(4):467-70.

Barkay O (2013)

Barkay O, Mosler P, Schmitt CM, Lehman GA, Frakes JT, Johanson JF, Qaseem T, Howell DA, Sherman S. Effect of endoscopic stenting of malignant bile duct obstruction on quality of life. *J Clin Gastroenterol*. 2013 Jul;47(6):526-31.

BC Centre for Palliative Care (2017)

BC Centre for Palliative Care. Inter-professional palliative care symptom guidelines. Pruritus, 2017. Beschikbaar op: <https://bc-cpc.ca/wp-content/uploads/2019/03/Grey-BCPC-Clinical-Best-Practices-4-Pruritus.pdf>.

Bergasa NV (1992)

Bergasa, N.V., et al., A controlled trial of naloxone infusions for the pruritus of chronic cholestasis. *Gastroenterology*. 1992;102(2):544-9.

Bergasa NV (1995)

Bergasa, N.V., et al., Effects of naloxone infusions in patients with the pruritus of cholestasis. A double-blind, randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine*. 1995;123(3):161-7.

Bergasa NV (1999)

Bergasa, N.V., et al., Oral nalmefene therapy reduces scratching activity due to the pruritus of cholestasis: a controlled study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999;41(3 Pt 1):431-4.

Bergasa NV (2006)

Bergasa NV, McGee M, Ginsburg IH, Engler D. Gabapentin in patients with the pruritus of cholestasis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2006 Nov;44(5):1317-23.

Borgeat A (1993)

Borgeat A, Wilder-Smith OH, Mentha G. Subhypnotic doses of propofol relieve pruritus associated with liver disease. *Gastroenterology*. 1993 Jan;104(1):244-7.

Breuer-McHam J (1999)

Breuer-McHam J, Marshall G, Adu-Oppong A, Goller M, Mays S, Berger T, Lewis DE, Duvic M. Alterations in HIV expression in AIDS patients with psoriasis or pruritus treated with phototherapy. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Jan;40(1):48-60.

Browning J (2003)

Browning J, Combes B, Mayo MJ. Long-term efficacy of sertraline as a treatment for cholestatic pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2003 Dec;98(12):2736-41.

Carey EJ (2015)

Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet*. 2015 Oct 17;386(10003):1565-75.

Carlsson CP (2010)

Carlsson CP, Wallengren J. Therapeutic and experimental therapeutic studies on acupuncture and itch: review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(9):1013-6.

Cerio R (1987)

Cerio R, Murphy GM, Sladen GE, MacDonald DM. A combination of phototherapy and cholestyramine for the relief of pruritus in primary biliary cirrhosis. *Br J Dermatol*. 1987 Feb;116(2):265-7.

Charuluxananan S (2000)

Charuluxananan S, Somboonviboon W, Kyokong O, Nimcharoendee K. Ondansetron for treatment of intrathecal morphine-induced pruritus after cesarean delivery. *Reg Anesth Pain Med*. 2000 Sep-Oct;25(5):535-9.

Chida Y (2007)

Chida Y, Steptoe A, Hirakawa N, Sudo N, Kubo C. The effects of psychological intervention on atopic dermatitis. A systematic review and meta-analysis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;144(1):1-9.

Chiravanich W (2012)

Chiravanich W, Oofuvong M, Kovitwanawong N. Single dose of gabapentin for prophylaxis intrathecal morphine-induced pruritus in orthopedic surgery: a randomized controlled trial. *J Med Assoc Thai*. 2012 Feb;95(2):186-90.

Cynamon HA (1990)

Cynamon HA, Andres JM, Iafrate RP. Rifampin relieves pruritus in children with cholestatic liver disease. *Gastroenterology*. 1990 Apr;98(4):1013-6.

Decock S (2012)

Decock S, Roelandts R, Steenbergen WV, Laleman W, Cassiman D, Verslype C, et al. Cholestasis-induced pruritus treated with ultraviolet B phototherapy: an observational case series study. *J Hepatol*. 2012;57(3):637-41.

Demierre MF (2006)

Demierre MF, Taverna J. Mirtazapine and gabapentin for reducing pruritus in cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Sep;55(3):543-4.

Di Padova (1984)

Di Padova, C., et al., Double-blind placebo-controlled clinical trial of microporous colestyramine in the treatment of intra- and extra-hepatic cholestasis: relationship between itching and serum bile acids. *Methods & Findings in Experimental & Clinical Pharmacology*. 1984;6(12):773-6.

Duncan JS (1984)

Duncan JS, Kennedy HJ, Triger DR. Treatment of pruritus due to chronic obstructive liver disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984 Jul 7;289(6436):22.

Eschler DC (2010)

Eschler DC, Klein PA. An evidence-based review of the efficacy of topical antihistamines in the relief of pruritus. *J Drugs Dermatol.* 2010 Aug;9(8):992-7.

European Association for the Study of the Liver (2009)

European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases.* *J Hepatol.* 2009 Aug;51(2):237-67.

Fawaz B (2021)

Fawaz B, Chamseddin BH, Griffin JR. Defining the role of mirtazapine in the treatment of refractory pruritus. *J Dermatolog Treat.* 2021 Mar;32(2):132-6.

Fjellner B (1979)

Fjellner B, Hägermark O. Pruritus in polycythemia vera: treatment with aspirin and possibility of platelet involvement. *Acta Derm Venereol.* 1979;59(6):505-12.

Floreani (1988)

Floreani, A., et al. Diethylaminoethyl dextran (DEAE-Dextran) for itching in primary biliary cirrhosis: a double blind trial. *Medical science research*, 1988. 16, 731-732.

Fowler E (2019)

Fowler E, Yosipovitch G. Chronic itch management: therapies beyond those targeting the immune system. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019 Aug;123(2):158-165.

Ghent CN (1988)

Ghent CN, Carruthers SG. Treatment of pruritus in primary biliary cirrhosis with rifampin. Results of a double-blind, crossover, randomized trial. *Gastroenterology.* 1988 Feb;94(2):488-93.

Gorin I (1989)

Gorin I, Lessana-Leibowitch M, Fortier P, Leibowitch J, Escande JP. Successful treatment of the pruritus of human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome with psoralens plus ultraviolet A therapy. *J Am Acad Dermatol.* 1989 Mar;20(3):511-3.

Hanid MA (1980)

Hanid MA, Levi AJ. Phototherapy for pruritus in primary biliary cirrhosis. *Lancet.* 1980 Sep 6;2(8193):530.

Hercogová J (2005)

Hercogová J. Topical anti-itch therapy. *Dermatologic Therapy* 2005; 18(4):341-3.

Hohl CM (2015)

Hohl CM, Wong JK, Harlos MS. Methyl naltrexone to Palliate Pruritus in Terminal Hepatic Disease. *J Palliat Care.* 2015;31(2):124-6.

Hwang J (2021)

Hwang J, Lio PA. Acupuncture in Dermatology: An Update to a Systematic Review. *J Altern Complement Med.* 2021 Jan;27(1):12-23.

Ibrahim IM (2017)

Ibrahim IM, Elsaie ML, Almohsen AM, Mohey-Eddin MH. Effectiveness of topical clove oil on symptomatic treatment of chronic pruritus. *J Cosmet Dermatol.* 2017 Dec;16(4):508-11.

IKNL (2011)

IKNL. Handreiking 'Palliatieve zorg aan mensen met een niet-westerse achtergrond'. 2011. Beschikbaar op: https://www.pallialine.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&id=34562&richtlijn_id=824 [Bezocht op 3 mei 2021].

IKNL (2010)

IKNL. Richtlijn 'Complementaire zorg'. 2010. Beschikbaar op <https://www.pallialine.nl/complementaire-zorg> [Bezocht op 21 juni 2021].

IKNL (2017)

IKNL. Richtlijn 'Palliatieve zorg bij eindstadium nierfalen'. 2017. Beschikbaar op: <https://www.pallialine.nl/nierfalen> [Bezocht op 3 mei 2021].

IKNL/Palliactief (2017)

IKNL/Palliactief. Kwaliteitskader palliatieve zorg Nederland. 2017. Beschikbaar op: <https://palliaweb.nl/publicaties/kwaliteitskader-palliatieve-zorg-nederland-public> [Bezocht op 3 mei 2021].

Jackson N (1987)

Jackson N, Burt D, Crocker J, Boughton B. Skin mast cells in polycythaemia vera: relationship to the pathogenesis and treatment of pruritus. *Br J Dermatol.* 1987 Jan;116(1):21-9.

Jones EA (2002)

Jones EA, Neuberger J, Bergasa NV. Opiate antagonist therapy for the pruritus of cholestasis: the avoidance of opioid withdrawal-like reactions. *QJM.* 2002 Aug;95(8):547-52.

Jones EA (2005)

Jones EA, Zylitz Z. Treatment of pruritus caused by cholestasis with opioid antagonists. *J Palliat Med.* 2005 Dec;8(6):1290-4.

Jones EA (2007)

Jones EA, Molenaar HA, Oosting J. Ondansetron and pruritus in chronic liver disease: a controlled study. *Hepatology.* 2007 Jun;54(7):1196-9.

Juby (1994)

Juby, L.D., V.S. Wong and M.S. Losowsky, Buprenorphine and hepatic pruritus. *British Journal of Clinical Practice.* 1994;48(6):331.

Kaptanoglu AF (2003)

Kaptanoglu AF, Oskay T. Ultraviolet B treatment for pruritus in Hodgkin's lymphoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003;17(4):489-90.

Kaushik SB (2014)

Kaushik SB, Cerci FB, Miracle J, Pokharel A, Chen SC, Chan YH, Wilkin A, Yosipovitch G. Chronic pruritus in HIV-positive patients in the southeastern United States: its prevalence and effect on quality of life. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Apr;70(4):659-664.

Khurana (2006)

Khurana, S. and P. Singh, Rifampin is safe for treatment of pruritus due to chronic cholestasis: a meta-analysis of prospective randomized-controlled trials. *Liver International.* 2006;26(8):943-8.

Kjellberg F (2001)

Kjellberg F, Tramèr MR. Pharmacological control of opioid-induced pruritus: a quantitative systematic review of randomized trials. *Eur J Anaesthesiol.* 2001 Jun;18(6):346-57.

Korfitis C (2008)

Korfitis C, Trafalis DT. Carbamazepine can be effective in alleviating tormenting pruritus in patients with hematologic malignancy. *J Pain Symptom Manage.* 2008 Jun;35(6):571-2.

Kouwenhoven TA (2017)

Kouwenhoven TA, van de Kerkhof PCM, Kamsteeg M. Use of oral antidepressants in patients with chronic pruritus: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Dec;77(6):1068-1073.e7.

Kremer AE (2015)

Kremer AE, Namer B, Bolier R, Fischer MJ, Oude Elferink RP, Beuers U. Pathogenesis and Management of Pruritus in PBC and PSC. *Dig Dis.* 2015;33 Suppl 2:164-75.

Kuiper EM (2010)

Kuiper EM, van Erpecum KJ, Beuers U, Hansen BE, Thio HB, de Man RA, Janssen HL, van Buuren HR. The potent bile acid

sequestrant colesevelam is not effective in cholestatic pruritus: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2010 Oct;52(4):1334-40.

Kumada (2017)

Kumada, H., et al., Efficacy of nalfurafine hydrochloride in patients with chronic liver disease with refractory pruritus: A randomized, double-blind trial. *Hepatology Research*. 2017;47(10):972-82.

Kung AT (2014)

Kung AT, Yang X, Li Y, Vasudevan A, Pratt S, Hess P. Prevention versus treatment of intrathecal morphine-induced pruritus with ondansetron. *Int J Obstet Anesth*. 2014 Aug;23(3):222-6.

Leslie TA (2015)

Leslie TA, Greaves MW, Yosipovitch G. Current topical and systemic therapies for itch. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;226:337-56.

Lim HW (1997)

Lim HW, Vallurupalli S, Meola T, Soter NA. UVB phototherapy is an effective treatment for pruritus in patients infected with HIV. *J Am Acad Dermatol*. 1997 Sep;37(3 Pt 1):414-7.

Mallo S (2008)

Mallo S, Coto P, Caminal L, Rayón C, Balbín M, Sánchez-Del Río J, Santos-Juanes J. Generalized pruritus as presentation of T-cell large granular lymphocyte leukaemia. *Clin Exp Dermatol*. 2008 May;33(3):348-9.

Marinangeli F (2009)

Marinangeli F, Guetti C, Angeletti C, Bonetti C, Paladini A, Piroli A, Varrassi G. Intravenous naloxone plus transdermal buprenorphine in cancer pain associated with intractable cholestatic pruritus. *J Pain Symptom Manage*. 2009 Oct;38(4):e5-8.

Matsuda KM (2016)

Matsuda KM, Sharma D, Schonfeld AR, Kwatra SG. Gabapentin and pregabalin for the treatment of chronic pruritus. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Sep;75(3):619-625.e6.

Mayo MJ (2007)

Mayo MJ, Handem I, Saldana S, Jacobe H, Getachew Y, Rush AJ. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology*. 2007 Mar;45(3):666-74.

McCormick (1994)

McCormick, P.A., et al., Thalidomide as therapy for primary biliary cirrhosis: a double-blind placebo controlled pilot study. *Journal of Hepatology*. 1994;21(4):496-9.

Millington GWM (2018)

Millington GWM, Collins A, Lovell CR, Leslie TA, Yong ASW, Morgan JD, Ajithkumar T, Andrews MJ, Rushbook SM, Coelho RR, Catten SJ, Lee KYC, Skellett AM, Affleck AG, Exton LS, Mohd Mustapa MF, Levell NJ. British Association of Dermatologists' guidelines for the investigation and management of generalized pruritus in adults without an underlying dermatosis, 2018. *Br J Dermatol*. 2018 Jan;178(1):34-60.

Müller C (1998)

Müller C, Pongratz S, Pidlich J, Penner E, Kaider A, Schemper M, Raderer M, Scheithauer W, Ferenci P. Treatment of pruritus in chronic liver disease with the 5-hydroxytryptamine receptor type 3 antagonist ondansetron: a randomized, placebo-controlled, double-blind cross-over trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1998 Oct;10(10):865-70.

NVVH (2019)

NVVH. Richtlijn 'Pancreascarcinoom'. 2019. Beschikbaar op: <https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/pancreascarcinoom/startpagina.html> [Bezocht op 20 mei 2021].

O'Donoghue M (2005)

O'Donoghue M, Tharp MD. Antihistamines and their role as antipruritics. *Dermatol Ther*. 2005 Jul-Aug;18(4):333-40.

O'Donoghue JW (2005)

O'Donohue JW, Pereira SP, Ashdown AC, Haigh CG, Wilkinson JR, Williams R. A controlled trial of ondansetron in the pruritus of cholestasis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Apr 15;21(8):1041-5.

Paech M (2015)

Paech M, Sng B, Ng L, Nathan E, Sia A, Carvalho B. Methylnaltrexone to prevent intrathecal morphine-induced pruritus after Caesarean delivery: a multicentre, randomized clinical trial. *Br J Anaesth.* 2015 Mar;114(3):469-76.

Pan M (2013)

Pan M, Heinecke G, Bernardo S, Tsui C, Levitt J. Urea: a comprehensive review of the clinical literature. *Dermatol Online J.* 2013;19(11):20392.

Patel T (2010)

Patel T, Yosipovitch G. Therapy of pruritus. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11:1673–1682.

Person JR (1981)

Person JR. Ultraviolet A (UV-A) and cholestatic pruritus. *Arch Dermatol.* 1981 Nov;117(11):684.

Phan NQ (2012)

Phan NQ, Blome C, Fritz F et al. Assessment of pruritus intensity: prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus. *Acta Derm Venereol* 2012; 92:502–7.

Pharos (2017)

Pharos. Lessen uit gesprekken over leven en dood. 2017. Beschikbaar op: <https://www.pharos.nl/kennisbank/lessen-uit-gesprekken-over-leven-en-dood/> [Bezocht op 3 mei 2021].

Podesta A (1991)

Podesta A, Lopez P, Terg R, Villamil F, Flores D, Mastai R, Udaondo CB, Compagn JP. Treatment of pruritus of primary biliary cirrhosis with rifampin. *Dig Dis Sci.* 1991 Feb;36(2):216-20.

Pojawa-Golab M (2019)

Pojawa-Golab M, Jaworecka K, Reich A. NK-1 Receptor Antagonists and Pruritus: Review of Current Literature. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2019 Sep;9(3):391-405.

Polat M (2008)

Polat M, Oztas P, Ilhan MN, Yalçın B, Alli N. Generalized pruritus: a prospective study concerning etiology. *Am J Clin Dermatol.* 2008;9(1):39-44.

Pongcharoen (2016)

Pongcharoen, P. and A.B. Fleischer, An evidence-based review of systemic treatments for itch. *European Journal of Pain (United Kingdom).* 2016;20(1):24-31.

Prin M (2016)

Prin M, Guglielminotti J, Moitra V, Li G. Prophylactic Ondansetron for the Prevention of Intrathecal Fentanyl- or Sufentanil-Mediated Pruritus: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Anesth Analg.* 2016 Feb;122(2):402-9.

Reddy L (2007)

Reddy L, Krajnik M, Zyllicz Z. Transdermal buprenorphine may be effective in the treatment of pruritus in primary biliary cirrhosis. *J Pain Symptom Manage.* 2007 Nov;34(5):455-6.

Rowe B (2016)

Rowe B, Yosipovitch G, Paraneoplastic Itch Management. *Current problems in Dermatology* 2016: 50:149-54.

Sarina B. Elmariah (2011)

Sarina B. Elmariah, Ethan A. Lerner. *Semin Cutan Med Surg.* 2011 Jun; 30(2): 118–126.

Schworer (1995)

Schworer, H., H. Hartmann, and G. Ramadori, Relief of cholestatic pruritus by a novel class of drugs: 5-hydroxytryptamine type 3 (5-HT₃) receptor antagonists: effectiveness of ondansetron. *Pain.* 1995;61(1):33-7.

Scottish Palliative Care Guidelines (2019)

Scottish Palliative Care Guidelines. Pruritus. 2019. Beschikbaar op:

<https://www.palliativecareguidelines.scot.nhs.uk/guidelines/symptom-control/pruritis.aspx> [Bezocht op 30 mei 2021].

Scottish Palliative Care Guidelines (2020)

Scottish Palliative Care Guidelines. Pruritus. 2020. Beschikbaar op:

<https://www.palliativecareguidelines.scot.nhs.uk/guidelines/symptom-control/pruritis.aspx> [Bezocht op 30 mei 2021].

Seckin D (2007)

Seckin D, Demircay Z, Akin O. Generalized pruritus treated with narrowband UVB. *Int J Dermatol.* 2007;46(4):367-70.

Sharma D (2016)

Sharma D, Kwatra SG. Thalidomide for the treatment of chronic refractory pruritus. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Feb;74(2):363-9.

Sheen MJ (2008a)

Sheen MJ, Ho ST, Lee CH, Tsung YC, Chang FL. Preoperative gabapentin prevents intrathecal morphine-induced pruritus after orthopedic surgery. *Anesth Analg.* 2008 Jun;106(6):1868-72.

Sheen MJ (2008b)

Sheen MJ, Ho ST, Lee CH, Tsung YC, Chang FL, Huang ST. Prophylactic mirtazapine reduces intrathecal morphine-induced pruritus. *Br J Anaesth.* 2008 Nov;101(5):711-5.

Siemens (2016)

Siemens, W., et al., Pharmacological interventions for pruritus in adult palliative care patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016;11:CD008320.

Smith KJ (1997)

Smith KJ, Skelton HG, Yeager J, Lee RB, Wagner KF. Pruritus in HIV-1 disease: therapy with drugs which may modulate the pattern of immune dysregulation. *Dermatology.* 1997;195(4):353-8.

Ständer S (2007)

Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, Szepietowski JC, Carstens E, Ikoma A, et al. Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol.* 2007;87(4):291-4

Ständer S (2009)

Ständer, S., et al., Treatment of chronic pruritus with the selective serotonin re-uptake inhibitors paroxetine and fluvoxamine: Results of an open-labelled, two-arm proof-of-concept study. *Acta Dermato-Venereologica.* 2009;89(1):45-51.

Ständer S (2013)

Ständer S, Augustin M, Reich A et al. Pruritus assessment in clinical trials: consensus recommendations from the International Forum for the Study of Itch (IFSI) Special Interest Group Scoring Itch in Clinical Trials. *Acta Derm Venereol* 2013; 93:509–14

Swanbeck G (1970)

Swanbeck G, Rajka G. Antipruritic effect of urea solutions. An experimental and clinical study. *Acta Derm Venereol.* 1970;50(3):225-7.

Szepietowski JC (2018)

Szepietowski JC, Reich A. *BMJ Best Practice: Assessment of pruritus.* 2018. Beschikbaar op:

<https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/612>. [Bezocht op 30 mei 2021].

Tandon P (2007)

Tandon P, Rowe BH, Vandermeer B, Bain VG. The efficacy and safety of bile Acid binding agents, opioid antagonists, or rifampin in the treatment of cholestasis-associated pruritus. *Am J Gastroenterol.* 2007 Jul;102(7):1528-36.

Tefferi A (2002)

Tefferi A, Fonseca R. Selective serotonin reuptake inhibitors are effective in the treatment of polycythemia vera-associated pruritus. *Blood.* 2002 Apr 1;99(7):2627.

Terg R (2002)

Terg R, Coronel E, Sordá J, Muñoz AE, Findor J. Efficacy and safety of oral naltrexone treatment for pruritus of cholestasis, a crossover, double blind, placebo-controlled study. *J Hepatol.* 2002 Dec;37(6):717-22.

Teunissen SC (2007)

Teunissen SC, Wesker W, Kruitwagen C, de Haes HC, Voest EE, de Graeff A. Symptom prevalence in patients with incurable cancer: a systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2007 Jul;34(1):94-104.

To (2012)

To, T.H.M., et al., The role of ondansetron in the management of cholestatic or uremic pruritus - A systematic review. *Journal of Pain and Symptom Management.* 2012;44(5):725-30.

Turner IB (1994)

Turner IB, Rawlins MD, Wood P, James OF. Flumecinol for the treatment of pruritus associated with primary biliary cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1994 Jun;8(3):337-42.

Twycross R (2003)

Twycross R, Greaves MW, Handwerker H, Jones EA, Libretto SE, Szepietowski JC, Zylicz Z. Itch: scratching more than the surface. *QJM.* 2003 Jan;96(1):7-26.

Villamil AG (2005)

Villamil AG, Bandi JC, Galdame OA, Gerona S, Gadano AC. Efficacy of lidocaine in the treatment of pruritus in patients with chronic cholestatic liver diseases. *Am J Med.* 2005 Oct;118(10):1160-3.

Vincenzi B (2010)

Vincenzi B, Fratto ME, Santini D, Tonini G. Aprepitant against pruritus in patients with solid tumours. *Support Care Cancer.* 2010 Sep;18(9):1229-30.

Wang F (2020)

Wang F, Kim BS. Itch: A Paradigm of Neuroimmune Crosstalk. *Immunity.* 2020 May 19;52(5):753-66.

Wang W (2017)

Wang W, Zhou L, Sun L. Ondansetron for neuraxial morphine-induced pruritus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther.* 2017 Aug;42(4):383-393.

Weisshaar E (2015)

Weisshaar E, Weiss M, Mettang T, Yosipovitch G, Zylicz Z; Special Interest Group of the International Forum on the Study of Itch. Paraneoplastic itch: an expert position statement from the Special Interest Group (SIG) of the International Forum on the Study of Itch (IFSI). *Acta Derm Venereol.* 2015 Mar;95(3):261-5.

Weisshaar E (2019)

Weisshaar E, Szepietowski J C, Dalgard F J, et al. European Guideline on chronic pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2019;99:469-506.

Wolfhagen FH (1997)

Wolfhagen FH, Sternieri E, Hop WC, Vitale G, Bertolotti M, Van Buuren HR. Oral naltrexone treatment for cholestatic pruritus: a double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology.* 1997 Oct;113(4):1264-9.

Woolf GM (1990)

Woolf GM, Reynolds TB. Failure of rifampin to relieve pruritus in chronic liver disease. *J Clin Gastroenterol.* 1990 Apr;12(2):174-7.

Yosipovitch G (2013)

Yosipovitch G, Bernhard J D. Chronic pruritus. *N Engl J Med.* 2013;368:1625-34.

Yosipovitch G (2018)

Yosipovitch G, Ständer S, Kerby MB, Larrick JW, Perlman AJ, Schnipper EF, Zhang X, Tang JY, Luger T, Steinhoff M. Serlopitant for the treatment of chronic pruritus: Results of a randomized, multicenter, placebo-controlled phase 2 clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2018 May;78(5):882-891.e10.

Zand F (2015)

Zand F, Amini A, Asadi S, Farbood A. The effect of methylnaltrexone on the side effects of intrathecal morphine after orthopedic surgery under spinal anesthesia. *Pain Pract.* 2015 Apr;15(4):348-54.

Zylicz Z (2003)

Zylicz Z, Krajnik M, Sorge AA, Costantini M. Paroxetine in the treatment of severe non-dermatological pruritus: a randomized, controlled trial. *J Pain Symptom Manage.* 2003 Dec;26(6):1105-12.

Zylicz Z (2005)

Zylicz Z, Stork N, Krajnik M. Severe pruritus of cholestasis in disseminated cancer: developing a rational treatment strategy. A case report. *J Pain Symptom Manage.* 2005 Jan;29(1):100-3.

Bijlagen

Vastgesteld: 21-02-2022 Regiehouder: NIV



Geldigheid



Deze richtlijn is goedgekeurd op 21 februari 2022. De eigenaars van de richtlijn moeten kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen.

Het eigenaarschap van deze richtlijn ligt bij de beroeps- en wetenschappelijke verenigingen die de herziening hebben uitgevoerd en de richtlijn hebben geautoriseerd. Bij voorkeur beoordelen zij jaarlijks of de (modules van de) richtlijn nog actueel zijn. De regiehoudende vereniging is de eerstverantwoordelijke om bij te houden of een richtlijn geüpdatet moet worden. Zo nodig wordt de richtlijn tussentijds op onderdelen bijgesteld. De geldigheids termijn van de richtlijn is maximaal 5 jaar na vaststelling. Indien de richtlijn dan nog actueel wordt bevonden, wordt de geldigheidsduur van de richtlijn verlengd. IKNL draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

Juridische betekenis van richtlijnen/richtlijnmodules

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van elke zorgverlener, zowel BIG-geregistreerd als niet BIG-geregistreerd.



Algemene gegevens



Initiatief

Agendacommissie richtlijnen palliatieve zorg (KNMG/IKNL)
Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL)

Regiehoudende vereniging

Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)

Autoriserende/instemmende en/of bij de richtlijnwerkgroep betrokken verenigingen

Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP)
Nederlands Huisarts Genootschap (NHG)*
Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVM DL)
Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
Patiëntenfederatie Nederland*
Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN)
*Deze organisaties autoriseren niet, maar stemmen in met de inhoud.

Financiering

Deze richtlijn(module) is gefinancierd door ZonMW. De inhoud van de richtlijn(module) is niet beïnvloed door de financierende instantie.

Een richtlijn is een kwaliteitsstandaard. Een kwaliteitsstandaard beschrijft wat goede zorg is, ongeacht de financieringsbron

(Zorgverzekeringswet (Zvw), Wet langdurige zorg (Wlz), Wet maatschappelijke ondersteuning (Wmo), aanvullende verzekering of eigen betaling door de cliënt/patiënt). Opname van een kwaliteitsstandaard in het Register betekent dus niet noodzakelijkerwijs dat de in de kwaliteitsstandaard beschreven zorg verzekerde zorg is.

Procesbegeleiding en verantwoording

IKNL (Integraal Kankercentrum Nederland) is het kennis- en kwaliteitsinstituut voor professionals en bestuurders in de oncologische en palliatieve zorg dat zich richt op het continu verbeteren van de oncologische en palliatieve zorg

IKNL benadert preventie, diagnose, behandeling, nazorg en palliatieve zorg als een keten waarin de patiënt centraal staat. Om kwalitatief goede zorg te waarborgen ontwikkelt IKNL-producten en diensten ter verbetering van de oncologische zorg, de nazorg en de palliatieve zorg, zowel voor de inhoud als de organisatie van de zorg binnen en tussen instellingen.

Daarnaast draagt IKNL nationaal en internationaal bij aan de beleidsvorming op het gebied van oncologische en palliatieve zorg. IKNL rekt het (begeleiden van) ontwikkelen, implementeren en evalueren van multidisciplinaire, evidence based richtlijnen voor de palliatieve zorg tot een van haar primaire taken. IKNL werkt hierbij conform de daarvoor geldende (inter)nationale kwaliteitscriteria. Bij ontwikkeling gaat het in toenemende mate om onderhoud (modulaire revisies) van reeds bestaande richtlijnen.



Samenstelling werkgroep



Alle werkgroepleden zijn afgevaardigd namens wetenschappelijke en beroepsverenigingen en hebben daarmee het mandaat voor hun inbreng. Bij de samenstelling van de werkgroep is geprobeerd rekening te houden met landelijke spreiding, inbreng van betrokkenen uit zowel academische als algemene ziekenhuizen/instellingen en vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen/disciplines. Het patiëntenperspectief (zie ook bijlage 'Methode') is vertegenwoordigd door middel van afvaardiging van een beleidsmedewerker van de Patiëntenfederatie Nederland.

Bij de uitvoer van het literatuuronderzoek is een literatuuronderzoeker betrokken.

Werkgroepleden

Dhr. dr. A. de Graeff, voorzitter, internist-oncoloog NIV

Dhr. dr. H.B. Thio, kartrekker/vicevoorzitter, dermatoloog NVDV

Mevr. A. Horikx, apotheker, KNMP

Mevr. H.A.M. van Maanen, huisarts, NHG

Mevr. drs. T.M. van Dun, huisarts, NHG

Mevr. dr. L. Brouwer-Hol, MDL-arts, NVMDL

Mevr. dr. C.M.C. le Clercq, MDL-arts, NVMDL

Mevr. M. de Jong, verpleegkundig specialist, V&VN Palliatieve zorg (werkgroep lid tot 25 januari 2021)

Mevr. N. Schrijver, verpleegkundige, V&VN Complementaire zorg

Klankbordleden

Mevr. M. Blezer, verpleegkundig specialist, Palliatief

Mevr. A. Mooij, adviseur patiëntenbelang, Patiëntenfederatie Nederland

Mevr. P. Vlasman, adviseur patiëntenbelang, Patiëntenfederatie Nederland

Ondersteuning

Mevr. dr. C.A. van den Berg-Verberkt, adviseur (richtlijnen) palliatieve zorg, IKNL

Mevr. drs. I.D. van Trig, adviseur (richtlijnen) palliatieve zorg, IKNL

Dhr. dr. J. Vlayen, literatuuronderzoeker, ME-TA

Mevr. L.K. Liu, secretaresse, IKNL



Belangenverklaringen



Om de beïnvloeding van de richtlijnontwikkeling of formulering van de aanbevelingen door conflicterende belangen te minimaliseren zijn de leden van de werkgroep gemandateerd door de wetenschappelijke en beroepsverenigingen. Alle leden van de richtlijnwerkgroep en klankbordgroep hebben verklaard onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen van de richtlijn. Een onafhankelijkheidsverklaring 'Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling' zoals vastgesteld door onder meer de KNAW, KNMG, Gezondheidsraad, CBO, NHG en Federatie Medisch Specialisten is door de werkgroepleden bij aanvang en bij afronding van het traject ingevuld. De bevindingen zijn schriftelijk vastgelegd in de belangenverklaring en opvraagbaar via richtlijnen@pzn.nl.



Method e



[Methode](#)



Zoekverantwoording



[Zoekverantwoording](#)



Evidence tabellen en GRADE profielen



[Evidence tabellen en GRADE profielen](#)



Kennislacunes



Van een kennislacune wordt gesproken als na kennissynthese geconstateerd wordt dat een gebrek aan kennis het maken van de afweging van gewenste en ongewenste effecten belemmert. De volgende vormen van kennislacunes kunnen worden onderscheiden [IQ healthcare, 2013]:

- Er is geen gepubliceerd onderzoek gevonden dat aansluit op de geformuleerde uitgangsvraag (mits er optimaal gezocht is);
- Het gevonden onderzoek (één of meerdere studies) was van onvoldoende kwaliteit, vanwege
 - Lage bewijskracht van het gebruikte onderzoekdesign (bijvoorbeeld observationeel of niet-vergelijkend onderzoek bij therapeutische interventies);
 - De schatting van de effectmaat of -maten is niet precies (breed betrouwbaarheidsinterval), bijvoorbeeld doordat het onderzoek te klein in omvang was;
 - De onderzoeksresultaten zijn inconsistent, waardoor geen goede conclusie kan worden getrokken over het effect en de effectgrootte;
 - Het bewijs is indirect, door het gebruik van een andere patiëntenpopulatie dan waar de richtlijn op van toepassing is, andere uitkomst of andere determinanten of door uitsluitend indirecte vergelijkingen;
 - Er is een grote kans op rapportage- of publicatiebias (bijvoorbeeld door een sterke mate van belangenverstremgeling).

De geformuleerde kennislacunes zullen door stichting PALZON worden beoordeeld op basis van onder andere:

- al lopend onderzoek op het gebied
- hoe goed de lacune te onderzoeken is

Deze informatie is op te vragen bij IKNL (richtlijnen@iknl.nl).

Kennislacunes in de richtlijn ‘Jeuk in de palliatieve fase’

De richtlijnwerkgroep heeft tijdens het proces van richtlijnontwikkeling kennislacunes verzameld voor de richtlijn ‘Jeuk in de palliatieve fase’:

- effect van medicamenteuze behandeling bij hiv-geassocieerde jeuk, jeuk bij patiënten in de palliatieve fase en chronische jeuk van onbekende oorzaak;
- effect van kruidnagelolie op jeuk bij patiënten in de palliatieve fase;
- effect van acupunctuur op jeuk bij patiënten in de palliatieve fase.

Referentie

IQ healthcare. Tool kennislacunes in richtlijnen. Beschikbaar op:

<https://www.zorginzicht.nl/ontwikkeltools/ontwikkelen/kennislacunes-in-richtlijnen>. [Bezocht op 20 april 2021].



Communicatie- en implementatieplan



[Communicatie- en implementatieplan](#)



Afkortingen



AF: Alkalische Fosfatase

a.n.: ante noctem (voor de nacht)

ALAT: Aspartaat-Aminotransferase

ASAT: Alanine-Aminotransferase

e.c.i.: e causa ignota

EUS: Endoscopic UltraSound

GT: Glutamyl Transferase

hiv: Humaan Immunodeficiëntie Virus

i.v.: intraveneus

LDH: Lactaatdehydrogenase

MCV: Mean Corpuscular Volume

MCH: Mean Corpuscular Hemoglobin

MCHC: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration

MDL: maag-darm-lever

NRS: Numeric Rating Scale

NSAID: Non Steroidal Anti Inflammatory Drug (niet-steroïde ontstekingsremmers)

p.o.: per os (oraal)

PaTz: Palliatieve Thuiszorg

s.c.: subcutaan

SF-36: Short Form-36

SSRI: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (selectieve serotonine-heropnameremmer)

TSH: Thyroïd Stimulerend Hormoon

VAS: Visual Analogue Scale (visueel analoge schaal)