



Let op: Deze richtlijn is geldig op de datum van afdruk. Raadpleeg steeds de meest recente versie via het officiële platform op de NfN website

PDF gemaakt op: 21-06-26 00:16

Initiatiefnemer: NfN

Autorisatiedatum: 2023-05-23

Geautoriseerd door:

Beoordeeld door Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en aangepast op basis van hun commentaar.

Aangezien het hele stappenplan voor groot deel berust op expert opinion moet dit als practice point gezien worden waarbij een centrum er voor kan kiezen om af te wijken van de volgorde in dit plan.

Richtlijninformatie

Verantwoording

Onderwerp

Gebaseerd op onderstaande literatuur:

- European S2k Guideline on Chronic Pruritus. Acta Derm Venereol 2019; 99: 469-506
- Multidisciplinaire dermatologische richtlijn "chronische jeuk" uit 2022 in FMS database: [Startpagina Chronische jeuk – Richtlijn – Richtlijnen database](#)
- Treatment of Uremic Pruritus: A Systematic Review. AJKD 2017; 70: 638-655
- Up-to-date "uremic pruritus" van oktober 2022 met GRADE aanbevelingen (gebaseerd op systematic review AJKD 2017)

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat in een individueel geval deze aanbevelingen niet van toepassing zijn. Het is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts te beoordelen of de richtlijn in de praktijk toepasbaar is. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor, in het belang van een goede zorg voor de patiënt, van een richtlijn moet worden afgeweken.

Samenstelling werkgroep

Auteurs:

- Dr. H.W. van Hamersvelt
- Henk.vanhamersvelt@radboudumc.nl

Verantwoordelijk lid van de Richtlijnencommissie

NfN:

- Dr. H.W. van Hamersvelt
- Henk.vanhamersvelt@radboudumc.nl

Belangenverklaringen

Geen belangenverstrengeling

Samenvatting

Algemeen

Inleiding

Chronische, gegeneraliseerde jeuk zonder primaire huidafwijkingen is bij dialysepatiënten een frequent voorkomend en onderschat probleem (Verdusco, *Kidney Int Rep* 2020). In de recente analyse van de lange termijn follow-up van de Nederlandse prospectieve NECOSAD cohort studie (Lengton, *NDT* 2022) rapporteerde circa 50% van de patiënten milde/matige jeuk en 20% zelfs ernstige/extreme jeuk. Gemiddeld kwam jeuk wat vaker voor bij PD patiënten. In multivariate analyse bleek jeuk bij zowel HD als PD patiënten gerelateerd aan het serum fosfaat, de restnierfunctie en de totale Kt/V (dus inclusief restfunctie), maar niet aan de dialyse Kt/V. Bij analyse van de Nederlandse PROMS/RENINE registry (van der Willik, *NDT* 2022) rapporteerde 50% van de dialysepatiënten jeuk, die bij 70% persistent aanwezig was en geassocieerd was met significant lagere fysieke en mentale QOL en hoger percentage slaapstoornissen (70% vs 52%) en psychologische problemen (36% vs 19%).

In Nederland blijken patiënten de ernst van hun jeuk vaak niet te vermelden omdat zij vele andere problemen zoals moeheid, beperkte mobiliteit, afhankelijkheid van anderen, beperking bij hobby's en slaapproblemen een hogere prioriteit geven (Tommel, *Seminars in Dialysis* 2022). Naast spontane rapportage van jeuk kan de landelijk geïmplementeerde PROMS een goede aanleiding vormen om het probleem jeuk verder te inventariseren, waarbij ook klachten van moeheid, slaapstoornissen en depressiviteit gevolg kunnen zijn van (extreem) hinderlijke jeuk.

Jeuk bij nierfalen wordt volgens literatuur vaker gezien bij patiënten met relatief hoog ureum, calcium, fosfaat en/of PTH. Oorzaak van jeuk bij nierfalen is echter grotendeels onbekend en waarschijnlijk multifactorieel bepaald zodat de behandeling gericht moet worden op de mogelijke oorzakelijke factoren. Jeuk bij nierfalen is meestal 's nachts meer uitgesproken en kan leiden tot slaapstoornissen en daardoor tot moeheid en depressiviteit. Gezien hoge incidentie van jeuk bij eindstadium nierfalen dient alleen bij therapieresistentie of sterke klinische verdenking gedacht te worden aan andere systemische oorzaak waarbij het acroniem HUIDPASTA (Hodgkin, Uremie, Icterus, Diabetes, Psychogeen, Anemie, Senililas, Toxicodermie en Ancylostoma = mijnworm) als ezelsbruggetje gebruikt kan worden.

Een belangrijk probleem bij beoordeling van effectiviteit van de verschillende behandelingen is het grote placebo-effect in vrijwel alle studies waaronder ook de belangrijkste, grotere studies met gabapentin en difelikefalin. Het is derhalve van belang om de effectiviteit van de maatregelen bij de individuele patiënt zo veel mogelijk te kwantificeren met behulp van het eenvoudige en bewezen scoringsysteem voor jeuk bij nierfalen dat gebruik maakt van Visueel Analoge Schaal (VAS) zoals weergegeven in bijlage 1 (Worst Itch Numeric Rating Scale = WI-NRS; Vernon, *Journal of Patient-Reported Outcomes* 2021). Daarnaast is het zinvol om bij presentatie te inventariseren in hoeverre de jeuk slaapproblemen veroorzaakt en/of invloed heeft op kwaliteit van leven, werk en/of relaties. Tevens is het verstandig om na te gaan of er sprake is van depressie, die (deels) gevolg kan zijn van de jeuk.

Gezien de vele mogelijke oorzaken van jeuk bij nierfalen, belangrijke placebo-effect, kans op bijwerkingen van de verschillende geneesmiddelen en hoge kosten van behandeling met difelikefalin met slechts beperkte effectiviteit is het zinvol om bij de behandeling een stappenplan te volgen en mogelijke effect van ingrijpende interventies na adequate behandelduur zo veel mogelijk te kwantificeren met meting van effect met VAS score voor jeuk (WI-NRS) gedurende 1-3 dagen.

Bijgaand pragmatisch stappenplan met vetgedrukte GRADE classificatie moet grotendeels beschouwd worden als practice point en dient in individuele gevallen aangepast te worden waarbij op basis van ernst van de klachten een of meerdere stappen tegelijkertijd genomen kunnen worden of zelfs overgeslagen kunnen worden. Bij verbetering met medicatie kan deze medicatie gecontinueerd worden bij initiëren van volgende stap als verbetering niet geleid heeft tot voldoende afname van de klachten.

Stappenplan voor jeuk bij nierfalen

1. Inventarisatie ernst & duur van jeuk met VAS (WI-NRS) en aanvullende vragen (zie bijlage 1)
 - Overweeg proefperiode zonder (nieuwe) medicatie die mogelijk oorzaak is van de jeuk
 - Overweeg andere oorzaak van jeuk ("HUIDPASTA")

WI-NRS >5-6

Onafhankelijk van WI-NRS

2. Voorkom onderdialyse (**2C**):

- Hemodialyse:
 - o $eKt/V \geq 1.2$ of $stdKt/V \geq 2.2$
 - o bij $Qb > 300$ overweeg HDF
- Peritoneaaldialyse: $Kt/V \geq 1.8$
- Optimaliseer fosfaat

3. Algemene maatregelen bij jeuk en droge huid

- Beperk frequentie en heet douchen, vermijd zeep met lage pH en overweeg badolie
- 2x daags/na douchen indifferente zalven zoals koelzalf evt met ureum (**1B**)
- Geef informatiefolder aan patiënt (bijlage 2)

Geen verbetering van klachten

4. Overweeg mentholhoudende zalf (bijv levomenthol 2% in lanettecrème)

5. Overweeg orale antihistaminica alleen als er geen contraïndicaties zijn (**2C**):

- Overdag of rondom dialyse: selectieve, niet sederende H1-antagonist, die niet renaal geklaard wordt zoals (des)loratadine, fexofenadine of ebastine
- Rondom dialyse: sederende hydroxyzine of sterker sederende promethazine
- Voor de nacht: promethazine

Geen verbetering van klachten

6. Start gabapentin of pregabaline (**2B**):

- Gabapentin start 100 mg na dialyse, zo nodig in 3 weken verhogen tot 1xdd 300 mg met extra gift van zelfde dosis na dialyse
- Pregabaline 1xdd 25 mg, zo nodig in 3 weken verhogen tot 1xdd 75 mg met steeds extra gift van zelfde dosis na dialyse

WI-NRS na 6 weken nog >5-6

7. Verricht aanvullend onderzoek naar andere oorzaak van jeuk (zie bijlage 4)

8. Overweeg bij duidelijke aanwijzingen voor depressie 6 weken sertraline 2xdd 50 mg
9. Overige middelen niet geïndiceerd

Geen verbetering van klachten

10. Bij therapie resistente jeuk fotherapie met UVB (niet bij immuunsuppressie/SLE)

Geen verbetering van klachten

11. Overweeg 6-12 weken difelikefalin 0.5 mcg/kg bij dialyse (max 4/week) (**2B**)

- Gezien beperkte effectiviteit zo mogelijk placebo gecontroleerd (N=1 trial)
- Alleen continueren bij evidente verbetering na 6-12 weken

- **Onderbouwing**



Onderbouwing van stappenplan voor jeuk bij nierfalen:

1. *Inventarisatie ernst & duur van jeuk met VAS (WI-NRS) en aanvullende vragen (zie bijlage 1)*
 - *Overweeg proefperiode zonder (nieuwe) medicatie die mogelijk oorzaak is van de jeuk*

Bij zeer veel medicijnen wordt jeuk als bijwerking beschreven en het is derhalve zinvol om na te gaan of er een coincidentie bestaat tussen de jeuk en start met een nieuw geneesmiddel en in dat geval zo mogelijk dit nieuwe geneesmiddel op proef enige tijd te onderbreken. Zie onderstaande tabel uit voor mogelijke medicamenteuze oorzaken chronische jeuk zonder rash (uit "European S2k guideline on chronic pruritus" in Acta Derm Venereol 2019).

- *Overweeg andere oorzaak van chronische jeuk dan nierfalen, waarbij het acroniem HUIDPASTA (Hodgkin, Uremie, Icterus, Diabetes, Psychogeen, Anemie, Senilias, Toxicodermie en Ancylostoma = mijnworm) als ezelsbruggetje gebruikt kan worden.*

Table II. Drugs that may induce or maintain chronic pruritus (without a rash)

Class of drug	Substance (examples)
ACE inhibitors	Captopril, enalapril, lisinopril
Anti-arrhythmic agents	Amiodarone, disopyramide, flecainide
Antibiotics	Amoxicillin, ampicillin, cefotaxime, ceftriaxone, chloramphenicol, ciprofloxacin, clarithromycin, clindamycin, cotrimoxazole, erythromycin, gentamicin, metronidazole, minocycline, ofloxacin, penicillin, tetracycline
Antidepressants	Amitriptyline, citalopram, clomipramin, desipramine, doxepin, fluoxetine, fluvoxamine, imipramine, lithium, maprotiline, mirtazapine, nortriptyline, paroxetine, sertraline
Antidiabetic drugs	Glimepiride, metformin, tolbutamide
Antihypertensive drugs	Clonidine, doxazosin, hydralazine, methyldopa, minoxidil, prazosin, reserpine
Anticonvulsants	Carbamazepine, clonazepam, gabapentin, lamotrigine, phenobarbital, phenytoin, topiramete, valproic acid
Anti-inflammatory drugs	Acetylsalicylic acid, celecoxib, diclofenac, ibuprofen, indometacin, ketoprofen, naproxen, piroxicam
Angiotensin II antagonists	Irbesartan, telmisartan, valsartan
Beta-blockers	Acebutolol, atenolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, pindolol, propranolol
Bronchodilators, mucolytic agents, respiratory stimulans	Aminophylline, doxapram, ipratropium bromide, salmeterol, terbutaline
Calcium antagonists	Amlodipine, diltiazem, felodipine, isradipine, nifedipine, nimodipine, nisoldipine, verapamil
Diuretics	Amloride, furosemide, hydrochlorothiazide, spironolactone, triamterene
Hormones	Clomifene, danazol, oral contraceptives, estrogens, progesterone, steroids, testosterone and derivatives, tamoxifen
Immunosuppressive drugs	Cyclophosphamide, cyclosporin, methotrexate, mycophenolatmofetil, tacrolimus, thalidomide
Antilipids	Clofibrate, fenofibrate, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, simvastatin
Neuroleptics	For instance, chlorpromazine, haloperidol, risperidone
Plasmaexpanders, blood supplying drugs	Hydroxyethyl starch, pentoxifylline
Tranquilizers	Alprazolam, chlordiazepoxid, lorazepam, oxazepam, prazepam
Uricosstatics	Allopurinol, colchicine, probenecid, tiopronin

2. *Voorkom onderdialyse en behandel zo nodig aanvullend hyperfosfatemie*

- *Aangezien onderdialyse in observationele onderzoeken geassocieerd is met jeuk dient bij alle dialysepatiënten met hinderlijke jeuk onderdialyse voorkomen te worden volgens adviezen in de NFN richtlijnen "dialysestrategie" ([Dialysestrategie en dialyse-efficiëntie, 2010 | Nederlandse Federatie voor Nefrologie](#)) en "hoogwaardig doelgerichte PD" ([Hoogwaardige doelgerichte PD, 2022 | Nederlandse Federatie voor Nefrologie](#))*

Advies:

Streef bij hemodialysepatiënten zonder restdiurese met 3x/week dialyse naar minimaal eKt/V van 1.2 per dialyse en bij patiënten met restfunctie of ander schema dan 3x/week een standaard Kt/V van minimaal 2.2 per week. Bij sterk gemotiveerde patiënten kan een proefperiode met een nog hogere dialysedosis geprobeerd worden (GRADE 2C)

Streef bij peritoneaaldialyse patiënten naar een Kt/V > 1.7

- *In kleine, kortdurende RCT's werd afname van jeuk gevonden bij high-flux kunstnieren en bij HDF.*

Advies: overweeg bij patiënten met ernstige jeuk gedurende minimaal 6 weken high-flux kunstnieren toe te passen en bij goede vaattoegang met een bloedflow ruim boven de 300 ml/min dan tevens HDF te proberen.

- *In één kleine studie bij patiënten met ernstige hyperparathyreoïdie met jeuk en/of botpijnen bleek parathyreoïdectomie gunstig effect op de jeuk te hebben. Er is echter geen bewijs dat chirurgische parathyreoïdectomie bij minder ernstige hyperparathyreoïdie of medicamenteuze behandeling van hyperparathyreoïdie en/of hyperfosfatemie een gunstig effect heeft op de jeuk. Advies: streef bij patiënten met jeuk naar de waardes van fosfaat en PTH zoals beschreven in de NFN richtlijn "Mineraal- en botstoornis bij chronische nierschade" ([Mineraal- en botstoornis bij chronische nierschade, 2020 | Nederlandse Federatie voor Nefrologie](#)).*

3. *Algemene maatregelen bij jeuk en droge huid en topicale therapie*

- o Jeuk wordt in het algemeen meer gezien bij droge huid, die bij dialysepatiënten zeer vaak voorkomt. Derhalve dienen alle dialysepatiënten met jeuk algemene adviezen te krijgen over preventie en behandeling van droge huid (zie bijlage 3). Daarnaast kunnen vette zalven en olie verlichting geven. In één wat grotere RCT werd aangetoond dat een emulsie van water en olie met 15% glycerol en 10% paraffine beduidend meer reductie gaf van de jeuk dan de emulsie alleen, die overigens ook bij 44% van de patiënten verbetering gaf. Er zijn geen vergelijkende onderzoeken gedaan tussen verschillende vette zalven (emollientia), zodat er geen voorkeur aangegeven kan worden voor een specifiek middel. Toevoeging van 5-10% ureum of 20% glycerol heeft in onderzoek bij patiënten zonder nierfalen een gunstig effect op chronische jeuk laten zien.

Advies:

- o gebruik 2xdd en in ieder geval na douchen een vette zalf zonder parfum (GRADE 1B) zoals cetomacrogolcrème, lanettecrème of koelzalf (unguentum leniens).
- o bij erg droge huid 2x daags vettere vaseline-cetomacrogolzalf of vaseline-lanettezalf
- o bij onvoldoende effect een van de bovenstaande vette zalven met 5-10% ureum of glycerol 20%.
- o Alhoewel lokaal anestheticum capsäicine door binding aan TRPV1 capsäicine receptor effectief is gebleken voor gelokaliseerde jeuk in meerdere matig uitgevoerde onderzoeken, is toepassing van dit middel bij gegeneraliseerde jeuk niet erg praktisch en wordt derhalve niet aanbevolen

Lokale toepassing van tacrolimus houdende zalven is niet effectief gebleken in een erg kleine RCT in hemodialysepatiënten en wordt mede gezien verhoogde risico op huidmaligniteiten derhalve niet geadviseerd

Advies:

Vermijd gegeneraliseerde toepassing van capsäicine of tacrolimus houdende zalven

4. Mentholhoudende zalf

Menthol heeft een analgetisch, koelend effect op de huid dat gunstig kan zijn bij jeuk en tot stand komt door binding aan de TRPM8 (transient receptor potentials melastatin subfamily 8) receptor die tot zelfde familie behoort als de TRPV1 capsäicine receptor. In één RCT bleek zalf met een combinatie van 2 nieuwe agonisten van de TRPM8 receptor chronische jeuk in patiënten zonder nierfalen significant meer te verminderen dan vehikel (Ständer, J Eur Acad Dermatol Venereol 2017)

Advies:

Overweeg bij chronische jeuk bij nierfalen gedurende 4 weken te behandelen met 2xdd vette zalf met menthol (bijvoorbeeld 1% levomenthol in lanettecrème 1 FNA)

5. Orale antihistaminica (GRADE 2C).

Gunstig effect van antihistaminica wordt toegeschreven aan mestcel stabiliserende effect door blokkade van de H1-receptor en/of sederende effect van binding aan centrale receptor door de eerste generatie antihistaminica zoals hydroxyzine en promethazine. Er is echter alleen voor de mestcel stabilisator cromoglicinezuur bij zowel lokale als systemische behandeling een gunstig effect op jeuk aangetoond, maar dit middel wordt in Nederland niet voor deze indicatie geadviseerd. In erg kleine gecontroleerde onderzoeken was hydroxyzine niet effectiever dan lokale therapie (Nakhaee, Iran J Kidn Dis 2015) en was loratadine niet effectiever dan naltrexon, waarbij beide middelen overigens nauwelijks effect op jeuk hadden (Legroux-Crespel, Dermatology 2004). In de multidisciplinaire richtlijn chronische jeuk wordt aangegeven dat antihistaminica in conventionele dosis bij interne ziekten niet bewezen effectief zijn, maar in de bijbehorende referentie wordt dit niet goed onderbouwd (O'Donoghue, Dermatol Ther 2005).

Bij de keuze voor een antihistaminicum dient rekening te worden gehouden met belangrijke renale klaring van middelen zoals hydroxyzine, (levo)cetirizine en acrivastine, die daardoor forse dosisaanpassingen vereisen of zelfs gecontraïndiceerd zijn (acrivastine). De niet sederende, selectieve H1 antagonist (des)loratadine, fexofenadine en ebastine worden niet renaal geklaard en ook niet door hemodialyse verwijderd zodat deze middelen eerste keus zijn voor behandeling overdag. Als sederend effect rondom dialyse gewenst is kan het renaal geklaarde hydroxyzine in maximale dosis van 3x/week 25 mg gegeven worden of het sterker sederende, niet renaal geklaarde promethazine 25 mg dat ook alleen 1-2 uur voor de nacht

gegeven kan worden.

Advies:

Overweeg proefbehandeling alleen als er geen belangrijke contraïndicaties zijn:

- Bij jeuk onafhankelijk van dialyse of tijdstip van de dag/nacht: (des)loratadine, fexofenadine of ebastine in gebruikelijke dosering 1xdd
- Bij jeuk tijdens of direct na hemodialyse: hydroxyzine 25 mg (maximaal 3x/week) of promethazine 25 mg vóór dialyse
- Bij jeuk voornamelijk 's nachts: promethazine 25-50 mg 1-2 uur voor het slapen

6. Gabapentin of pregabalin (GRADE 2B)

In meerdere, erg kleine en wat grotere RCT's is aangetoond dat zowel gabapentin als pregabaline een significante reductie van jeuk bij nierfalen bewerkstelligen, waarbij helaas verschillende doseringen al dan niet met optitratie in de onderzoeken gebruikt werden maar wel steeds rekening werd gehouden met de forse renale klaring van deze middelen. In één kleine vergelijkende crossover RCT bleek er geen verschil in effectiviteit tussen gabapentin en pregabaline. Klachten als duizeligheid, slaperigheid en vermoeidheid worden frequent gerapporteerd en bij het continueren van de behandeling treedt er vaak gewenning op van de bijwerkingen. Bij hemodialysepatiënten kunnen deze bijwerkingen leiden tot een verhoogd valrisico en verwardheid. Bij intolerantie voor één van de middelen kan het andere middel geprobeerd worden.

Advies:

Start bij persisterende jeuk bij nierfalen gabapentin of pregabaline en geef bij intolerantie het andere middel:

- Gabapentin: start 100 mg na dialyse, zo nodig in 3 weken verhogen tot 1xdd 300 mg met extra gift van zelfde dosis na dialyse
- Pregabaline 1xdd 25 mg, zo nodig in 3 weken verhogen tot 1xdd 75 mg met steeds extra gift van zelfde dosis na dialyse
- Informeer patiënten over mogelijke bijwerkingen en risico van vallen en verwardheid

7. Andere oorzaak van jeuk

Bij therapieresistente chronische jeuk dienen andere oorzaken dan nierfalen in deze fase zo nodig met aanvullend onderzoek uitgesloten te worden, waarbij voor een uitgebreid overzicht van mogelijke oorzaken wordt verwezen naar tabel IV uit "European S2k guideline on chronic pruritus" (Acta Derm Venereol 2019) in bijlage 4.

Advies:

Verricht bij therapieresistente jeuk onderzoek om andere oorzaak dan chronische nierfalen uit te sluiten (zie tabel in bijlage 4)

8. Antidepressiva (sertraline 2xdd 50 mg)

In systematic reviews is aangetoond dat antidepressiva met name uit de groep van serotonine reuptake remmers (SSRIs zoals sertraline, paroxetine en escitalopram) chronische jeuk kunnen verminderen in meerdere patiënten groepen waaronder patiënten met chronische nierschade (CNS), maar dat het effect pas optreedt na 2-3 weken en maximaal is na 4-6 weken. Meeste ervaring is in deze patiënten opgedaan met sertraline, dat in een kleine dubbelblinde RCT bij hemodialysepatiënten na 4 weken tot significante reductie van jeuk leidde. Gunstige effect van SSRIs op jeuk bij onder andere CKD hangt waarschijnlijk deels samen met hun farmacologische effect op serotonine en histamine waardoor andere types antidepressiva zoals tricyclische antidepressiva zoals doxepine bij CNS mogelijk minder effectief zullen zijn. Het ligt voor de hand om deze behandeling vooral te proberen als er ook tekenen van depressie aanwezig zijn.

Advies:

Overweeg bij patiënten met duidelijke aanwijzingen voor depressie proefbehandeling met sertraline 2xdd 50 mg gedurende minimaal 6 weken

9. Overige orale middelen

Er is volgens expert recommendation in de European guideline on chronic pruritus onvoldoende bewijs voor gunstig effect van systemische behandeling van chronische jeuk bij CNS met andere middelen zoals glucocorticoiden en andere immuunsuppressiva, de serotonine receptor antagonist ondansetron, leukotriene receptor antagonist montelukast, TNF α antagonisten en biologicals.

De meest cel remmer ketotifen is bij CKD wel effectief gebleken, maar in vergelijkende studie minder effectief dan gabapentin zodat dit middel ook ontraden wordt.

Advies:

Zie af van proefbehandeling met een ander oraal middel dan bovengenoemde middelen

10. Fototherapie met UVB

In enkele erg kleine, ongecontroleerde onderzoeken bleek UVB fototherapie mogelijk gunstig effect te hebben op jeuk bij nierfalen waarschijnlijk door afname van proïnfammatoire cytokines en inductie van apoptose van mestcellen. In één RCT met nauwe band UVB bij hemodialyse patiënten kon geen verschil aangetoond worden met controlegroep, maar in een ander onderzoek bleken patiënten die gereageerd hadden op brede band UVB niet te reageren op nauwe band UVB.

Bij patiënten met immuunsuppressie is er een relatieve contra-indicatie tegen UVB gezien reeds verhoogde risico op huidmaligniteiten en bij SLE i.v.m. hun bekende fotosensibiliteit.

UVB behandeling kan tegenwoordig in thuissituatie toegepast worden.

Advies:

- **Overweeg een behandeling met brede band UVB bij therapieresistente jeuk ondanks alle bovengenoemde behandelingen**
- **Vermijd UVB bij patiënten met immuunsuppressie en patiënten met SLE**

11. Difelikefalin (GRADE 2B)

In het grote dubbelblinde, placebo gecontroleerde onderzoek van Fishbane (KALM1 studie, NEJM 2020) in de USA bij hemodialyse patiënten met matig tot ernstige jeuk bij nierfalen (WI-NRS>4, gemiddeld 7.2 bij inclusie) bleek difelikefalin na iedere dialyse 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ na 12 weken bij 52% van de patiënten een daling van minimaal 3 punten in WI-NRS score te bewerkstelligen, hetgeen significant hoger was dan de 31% in de placebo groep. Anders geformuleerd heeft dus 20% van de patiënten evident voordeel van deze kostbare behandeling, die overigens ook significante verbetering gaf in de jeuk-gerelateerde QOL. Patiënten mochten in deze studie hun bestaande behandeling met antihistaminica, glucocorticoiden, opiaten, gabapentin of pregabalin ongewijzigd continueren, maar bij inclusie bleek dit voornamelijk antihistaminica te betreffen (bijna 40% van de geïncludeerde patiënten) en corticosteroïd houdende zalven (12% van de geïncludeerde patiënten). Het effect van difelikefalin in KALM1 onderzoek was onafhankelijk van bestaande antipruritus medicatie, dus onafhankelijk van het gebruik van antihistaminica. In een gepoolde analyse van de KALM1 en de nog niet gepubliceerde KALM2 studie (Kidney Med 2022) bleek er geen significant effect van difelikefalin in de kleine subgroep van 59 patiënten die tijdens difelikefalin gabapentin of pregabaline gebruikten.

Het verschil in effect van difelikefalin en placebo nam geleidelijk toe tijdens het 12 weken durende onderzoek maar was al grotendeels bereikt na 6 weken. In een ander dose-finding onderzoek van dezelfde auteur Fishbane (Kidney Int Rep. 2020) bleek 8 weken behandeling met de laagste dosis van 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ zeker zo effectief als de hogere doses van 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ zodat het niet zinnig is om de dosis te verhogen als een dosis van 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ niet effectief is. Belangrijkste, reversibele bijwerkingen van difelikefalin waren mild tot matig ernstige diarree, braken en duizeligheid, waardoor slechts enkele patiënten de behandeling staakten. Er was geen verschil in ernstige bijwerkingen met onder andere 2% hyperkaliëmie in zowel difelikefalin als placebo groep.

Deze resultaten werden bevestigd in een Japanse studie bij hemodialyse patiënten, waarbij placebo bij 30-35% van de patiënten 4 punt daling van VAS score liet zien en difelikefalin 55-60% met maximaal effect na circa 6 weken. (Narita, JAMA Netw Open 2022)

Aangezien difelikefalin hoge affiniteit heeft voor perifere kappa opiaatreceptor met zeer beperkte cerebrale penetratie mist dit middel de centrale bijwerkingen van andere opiaten en lijkt de kans op verslaving erg klein. Verder lijken er geen drug-drug interacties te bestaan met overige opiaten.

Inmiddels is er een fase 2 onderzoek gestart met oraal difelikefalin bij CNS patiënten zonder dialyse.

Advies:

- Start bij patiënten met therapieresistente jeuk ondanks behandeling met gabapentin of pregabaline en eventueel antidepressiva 6 weken proefbehandeling met difelikefalin 0.5 µg/kg na iedere dialyse (maximaal 4x/week).
- Continueer difelikefalin alleen als er na 6 weken een daling van WI-NRS minimaal 2 punten bereikt is na 12 weken minimaal 3 punten.
- Overweeg individuele behandeling met difelikefalin placebo gecontroleerd uit te voeren volgens N=1 trial principe (Wolters, NTvG 2021) gezien het belangrijke placebo effect in het beschikbare onderzoek
- Overweeg ook patiënten die andere opiaten gebruiken te behandelen met difelikefalin gezien vermoedelijk ontbreken van drug-drug interacties
- Wees terughoudend met combinatie van difelikefalin en gabapentin/pregabaline gezien ontbreken van overtuigend effect van difelikefalin bij deze onderhoudsbehandeling en mogelijk hogere kans op bijwerkingen

Referenties

1. Fishbane S, Mathur V, Germain MJ, et al. Randomized Controlled Trial of Difelikefalin for Chronic Pruritus in Hemodialysis Patients. *Kidney Int Rep.* 2020 Jan 28;5(5):600-610
2. Fishbane S, Jamal A, Munera C, et al. A Phase 3 Trial of Difelikefalin in Hemodialysis Patients with Pruritus. *N Engl J Med.* 2020;382:222-232
3. Legroux-Crespel E, Clèdes J, Misery L. A comparative study on the effects of naltrexone and loratadine on uremic pruritus. *2004;208(4):326-330*
4. Lengton R, van der Willik EM, de Rooij ENM et al. Effect of residual kidney function and dialysis adequacy on chronic pruritus in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2022 Dec 22:gfac341. doi: 10.1093/ndt/gfac341. (in press)
5. Multidisciplinaire dermatologische richtlijn "chronische jeuk" uit 2022 in FMS database: [Startpagina Chronische jeuk – Richtlijn – Richtlijndatabase](#)
6. Nakhaee S, Nasiri A, Waghei Y, Morshedi J. Comparison of Avena sativa, vinegar, and hydroxyzine for uremic pruritus of hemodialysis patients: a crossover randomized clinical trial. *Iran J Kidney Dis.* 2015;9(4):316-322.
7. Narita I, Tsubakihara Y, Uchiyama T, et al. Efficacy and Safety of Difelikefalin in Japanese Patients With Moderate to Severe Pruritus Receiving Hemodialysis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2210339
8. O'Donoghue M, Tharp MD. Antihistamines and their role as antipruritics. *Dermatol Ther.* 2005;18(4):333-40.
9. Rayner HC, Larkina M, Wang M, et al. International Comparisons of Prevalence, Awareness, and Treatment of Pruritus in People on Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:2000–2007
10. Simonsen E, Komenda P, Lerner B, et al. Treatment of Uremic Pruritus: A Systematic Review. *Am J Kidney Dis* 2017;70: 638-655
11. [Ständer S](#), [Augustin M](#), [Roggenkamp D](#), et al. Novel TRPM8 agonist cooling compound against chronic itch: results from a randomized, double-blind, controlled, pilot study in dry skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(6):1064-1068
12. Tommel J, Evers AWM, van Hamersvelt HW, et al. "What matters to you?": The relevance of patient priorities in dialysis care for assessment and clinical practice. *Semin Dial* 2022;23:477
13. Topf J, Wooldridge T, McCafferty K, et al. Efficacy of Difelikefalin for the Treatment of Moderate to Severe Pruritus in Hemodialysis Patients: Pooled Analysis of KALM-1 and KALM-2 Phase 3 Studie. *Kidney Med.* 2022 Jun 28;4(8):100512
14. Up-to-date "uremic pruritus" van oktober 2022 met GRADE aanbevelingen (deels gebaseerd op systematic review AJKD 2017)
15. Vernon MK, Swett LL, Speck RM, et al. Psychometric validation and meaningful change thresholds of the Worst Itching Intensity Numerical Rating Scale for assessing itch in patients with chronic kidney disease-associated pruritus. *J Patient*

16. van der Willik EM, Lengton R, Hemmeler MH, et al. Itching in dialysis patients: impact on health-related quality of life and interactions with sleep problems and psychological symptoms – results from the RENINE/PROMs registry. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37:1731-174.
17. Verduco HA, Shirazian S. CKD-Associated Pruritus: New Insights Into Diagnosis, Pathogenesis, and Management. *Kidney Int Rep* 2020;5:1387-1402
18. Weisshaar E, Szepietowski JC, Dalgard FJ, et al. European S2k Guideline on Chronic Pruritus. *Acta Derm Venereol* 2019; 99: 469-506
19. Wolters TLC, Vlijmen J. Zoals N = 1 is er geen één. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2021;165:D6149

Bijlage 1: initiële inventarisatie van ernst, frequentie en invloed van jeuk

Selecteer iedere ochtend het getal dat uw meest ernstige jeuk in de voorafgaande 24-uur goed beschrijft. Geef met kruisje onder dag aan of het een dialysedag betrof



geen
jeuk

vreselijke
jeuk

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
zaterdag <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
zondag <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
maandag <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
dinsdag <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
woensdag <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
donderdag <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
vrijdag <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hoe lang u al last heeft van deze (ernstige) jeuk (in weken of maanden):

Is jeuk ontstaan na starten van nieuw geneesmiddel: ja/nee. Zo ja: welk geneesmiddel:

Kruis vakje dat beste past bij invloed van de jeuk op uw slaap:

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
in het geheel niet	enigszins	nogal	heel erg

Kruis vakje dat beste past bij invloed van de jeuk op uw dagelijkse activiteiten (werk, hobby's, sociale contacten):

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
in het geheel niet	enigszins	nogal	heel erg

Bijlage 2: follow-up inventarisatie van ernst van jeuk tijdens stappenplan van behandeling

Selecteer iedere ochtend het getal dat uw meest ernstige jeuk in de voorafgaande 24-uur goed beschrijft. Geef met kruisje onder dag aan of het een dialysedag betrof



geen
jeuk

vreselijke
jeuk

zaterdag

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

zondag

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

maandag

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Bijlage 3: Patiënt informatiefolder over behandeling van jeuk en droge huid bij (pre)dialyse patiënten

Zie ook informatie op website www.huidziekten.nl (Jeuk (puritus, prurigo), oorzaken en behandeling van jeuk (patientenfolder) ([huidziekten.nl](http://www.huidziekten.nl)))

Algemene maatregelen:

- Vermijd te frequent en langdurig douchen en sauna, vermijd zeep of alcohol op de huid en gebruik zo veel mogelijk lauwwarm water
- Gebruik bij douchen/bad zo veel mogelijk huidvriendelijke producten zonder parfum zoals babyshampoo en maak huid na douchen vet met baby-olie of vette zalf (zie onder). Vermijd alle commerciële preparaten die lekker ruiken (door parfum) of snel in de huid trekken (door aanwezigheid van alcohol)
- Vermijd geparfumeerde wasmiddelen en kriebelende kleding
- Zorg bij een droge huid voor een voldoende hoge luchtvochtigheid in huis
- Voorkom smetplekken, huidbeschadiging en irritatie
- Vermijd gewoontekrabben en probeer het ontstaan van een vicieuze cirkel te voorkomen waarbij de jeuk uiteindelijk (na tijdelijke verlichting) door het krabben erger wordt. Houd de nagels kort en gebruik zo nodig katoenen handschoenen in de nacht
- Zorg voor verkoeling, bijvoorbeeld met een cold pack.

Behandeling met zalf (via drogist of apotheek en deels op voorschrift van arts):

- Gebruik 2x daags (waaronder in ieder geval ook na douchen) vette zalf zonder parfum zoals cetomacrogolcrème, lanettecrème of koelzalf (unguentum leniens)
- Gebruik bij erg droge huid 2x daags vettere vaseline-cetomacrogolzalf of vaseline-lanettezalf
- Probeer bij onvoldoende effect een van de bovenstaande vette zalven met 5-10% ureum of lanettezalf met 2% levomenthol

Bijlage 4: mogelijke oorzaken van chronische jeuk uit European S2k guideline on chronic pruritus” (Acta Derm Venereol 2019)

Table IV. Laboratory and technical investigations in chronic pruritus (CP) due to systemic diseases

Laboratory and technical screening-basic	Complete blood count, creatinine, urea, ASAT, ALAT, alkaline phosphatase, γ -GT, TSH, TSH, glucose, chest X-ray, (stool test for parasites in genito-anal pruritus)
Metabolic and endocrine diseases	
Renal insufficiency	Lab I: Creatinine (and urea for elderly) Lab II: Calcium, phosphate, parathormone, HCO ₃ , urinalysis with urine protein concentration. ANA, anti-ds-DNA-Ab, ANCA, anti-GBM-Ab, etc. Tech: Sonography of the kidneys, CT or MRI
Liver diseases with or without cholestasis	Lab I: ALAT, ASAT, γ -GT, alkaline phosphatase, HBV-, HCV-serology Lab II: Bilirubin, LDH, antimitochondrial antibodies (AMA), anti-smooth muscle Ab (SMA), antiactin Ab, ANA, ANCA Tech: sonography of the liver, CT or MRI, [magnetic resonance cholangiogram (MRC) or endoscopic retrograde cholangiogram (ERC) to rule out primary sclerosing cholangitis]
Hyperparathyroidism	Lab II: Only serum-calcium is elevated Calcium, parathormone phosphate, vitamin D (1,25-Vit D, 25-Vit D) Tech: sonography of the parathyroid glands, scintigraphy, MRI
Hyper- and hypothyroidism	Lab I: TSH Lab II: FT ₃ , FT ₄ , thyroid peroxidase antibody; thyroglobulin antibody; thyroid stimulating hormone receptor antibody.Tech: Sonography of thyroid gland
Anaemia	Lab I: Complete blood count including MCV and MCHC, LDH, ferritin Lab II: Reticulocytes, haptoglobin, vitamin B12, folic acid. Lab II: Bone marrow aspiration
Iron deficiency	Lab I: Ferritin Lab II: Serum iron, transferrin, transferrin saturation (TSAT). stool occult blood
Malabsorption	Lab tests only in case of typical history (known pancreatic disease, history of intestinal surgery) or symptoms such as chronic diarrhoea or steatorrhoea and weight loss. Lab II: Serum protein and serum albumin, gliadin antibody Vitamin A (hyperkeratosis due to vitamin A deficiency), vitamin B12 (neuropathy due to vitamin B deficiency) Tech: endoscopy with biopsy
Other diseases	
Pruritus of the elderly	Lab I: Differential blood count, creatinine, urea, estimated glomerular filtration rate (eGFR), ALAT, ASAT, alkaline phosphatase, TSH
Infectious diseases	In the case of clinical suspicion due to history: HIV antibodies, In the case of clinical suspicion due to history and/or when eosinophilia was found in differentiated blood count: Stool culture and microscopic examination for parasites
Haematological disorders	Polycythemia vera Lab I: Blood count (elevated haematocrit and haemoglobin, increase of red blood cells, leukocytosis, thrombocytosis), ESR Lab II: To rule out secondary erythrocytosis: erythropoietin (EPO), JAK2 V617F Lab III: Bone marrow Tech: Abdominal sonography, CT or MRI Lymphoma Lab I: Blood count, ESR Lab II: Bone marrow, flow cytometry Tech: Sonography, thoracoabdominal CT or MRI
Neurological diseases	In the case of suspected neurological disorder: Lumbar puncture and MRI Multiple sclerosis Lab: Cerebrospinal fluid analysis (oligodonal bands?) Tech: MRI (CT) of brain Brain tumours Lab: Cerebrospinal fluid analysis with histopathology Tech: MRI (CT) of brain Notalgia paraesthetica MRI of thoracic spine Brachioradial pruritus MRI of thoracic and cervical spine
Psychiatric or psychosomatic diseases	Psychiatric assessment, with short questionnaire for depressive and anxiety disorders
Pregnancy with or without cholestasis	Lab I: ASAT, ALAT, AP, γ -GT Lab II: Bile acids, bilirubin, serology for HAV, HBV, HCV, EBV and CMV, autoimmune screen for chronic active hepatitis and primary biliary cirrhosis (anti-smooth muscle and antimitochondrial antibodies) (113) Tech: liver ultrasound
Drug induced pruritus	Lab I: γ -GT, AP, bilirubin, AST; ALT, LDH. Skin biopsy in the case of HES exposure (electron microscopy)

Bijlagen


 [Stappenplan \(445 KB\)](#)  

 [drugspruritis \(121 KB\)](#)  

 [24hjeuk \(208 KB\)](#)  

 [vakjejuk \(9 KB\)](#)  

 [b2jeuk \(152 KB\)](#)  

 [Table4 \(315 KB\)](#) 