



Jeuk zonder huidafwijkingen ... als standaardtherapie niet helpt

T.V.M. Bruijn¹, H. Bing Thio², D.M.W. Balak³, P.M.J.H. Kemperman⁴

Al jarenlang domineren lokale corticosteroïden en systemische antihistaminica het therapeutisch speelveld voor de behandeling van chronische jeuk, met niet altijd een goede respons. Nieuwe farmacotherapeutische strategieën tegen chronische pruritus zijn in opkomst met andere aangrijpingspunten dan het blokkeren van histamine. In dit overzicht worden off-label anti-jeuk geneesmiddelen besproken die bekend zijn in de dagelijkse praktijk en ingezet kunnen worden wanneer de standaardtherapie onvoldoende effect sorteert.

Jeuk is een van de meest voorkomende symptomen in de dagelijks dermatologische praktijk, met een geschatte prevalentie van 36.2%. [1,2] Chronische jeuk wordt, mede door de heterogeniteit, vaak beschouwd als een klinisch zeer uitdagend symptoom om te behandelen. Jeuk kent zowel dermatologische als niet-dermatologische oorzaken, waaronder neurologische-, interne- of psychologische aandoeningen (tabel 1). Ondanks een brede diagnostische aanpak wordt de oorzaak van chronische jeuk bij 8-15% van de gevallen niet aangetoond. Langdurige jeukklachten hebben een sterk negatieve invloed op de kwaliteit van leven van een patiënt,

waarbij met name stemmings- en slaapproblemen op de voorgrond staan. Een biopsychosociale benadering, waarbij er niet alleen aandacht is voor de biomedische aspecten, maar ook voor de psychische en sociale factoren, is dan ook essentieel voor deze patiëntengroep. [3]

De focus van de behandeling van jeuk ligt vaak bij algemene leefstijladviezen, indifferente lokale therapieën en het (indien aanwezig) behandelen van dermatologische aandoeningen die jeuk kunnen veroorzaken, zoals urticaria, atopisch eczeem of psoriasis. Hierbij wordt vaak additioneel een oraal antihistaminicum voorgeschreven om zo de (acute) jeuk te onderdrukken. De werking van systemische antihistaminica berust op de blokkade van H₁-receptoren waardoor vrijgekomen histamine uit mestcellen niet meer kan binden. Door het antihistaminerg effect is deze behandeling erg effectief bij histamine-gemedieerde oorzaken zoals urticaria. Bij niet histamine-gemedieerde vormen van jeuk zijn antihistaminica zelden effectief.

PATHOGENESE

Jeuk is, samen met pijn, het hoofdonderdeel van de nociceptie (het vermogen van een organisme om weefselbeschadiging of dreigende weefselbeschadiging waar te nemen) en kan een manifestatie zijn van vele oorzaken. Het ontstaan van jeuk is een complex en nog niet volledig opgehelderd mechanisme. De essentie kan worden herleid in de epidermis waar onder invloed van jeuk-stimulerende mediators (pruritogenen) uiteinden van neuronen in de epidermis hypersensitief raken. Dit fenomeen wordt neuronale sensitisatie genoemd. We onderscheiden histaminerge C-vezels (histamine-gevoelig, minder betrokken bij pijn-, temperatuur- en mechanische prikkels) en de non-histaminerge C-en Aδ-vezels (histamine-ongevoelig, sterk betrokken bij pijn-, temperatuur- en mechanische prikkels). Onder de pruritogenen vallen onder andere amines

Tabel 1. Meest bekende aandoeningen zonder primaire huidafwijkingen die chronische jeuk kunnen veroorzaken.

Metabole en endocriene aandoeningen	- Chronische nierinsufficiëntie - Leveraandoeningen met/zonder cholestase - Hyperparathyreoïdie - Hyper- en hypothyreoïdie - Diabetes mellitus - IJzer deficiënties
Infectieuze aandoeningen	- HIV en AIDS - Parasitaire infecties - Virale hepatitis
Haematologische aandoeningen	- Polycythemie vera - Paraneoplastisch waaronder lymfomen
Neurologisch	- Multiple sclerose (MS) - Notalgia paraesthetica - Brachioradiale jeuk - Post-herpetische jeuk - Verschillende neuropathieën
Psychogeen	- Depressieve stoornissen - Infestatiëwaan - Angststoornissen - Eetstoornissen - Drugsmisbruik

¹ Arts, Dijklander ziekenhuis, Purmerend & Amsterdam UMC locatie VUmc

² Dermatoloog, Erasmus MC, Rotterdam

³ Dermatoloog, LangeLand ziekenhuis, Zoetermeer

⁴ Dermatoloog Dijklander ziekenhuis, Purmerend & Amsterdam UMC locatie AMC

(histamine, serotonine), neuropeptides (substance-P, opioïden), en verschillende pro-inflammatoire cytokines (IL-4/13, IL-17, IL-31, TSLP). Het actiepotentiaal wordt vervolgens doorgegeven door ongemijneliseerde afferente C-vezels en A δ -vezels via de dorsale ganglion naar het ruggenmerg waarna ze via de spinothalamische banen bij de thalamus uitkomen. Vanuit de thalamus worden deze stimuli doorgevoerd naar diverse hersengebieden resulterend in de gewaarwording van jeuk. [2] Waar acute jeuk voornamelijk wordt veroorzaakt door histamine-sensitieve neuronen, wordt chronische jeuk meer veroorzaakt door non-histaminerge neuronen. Meerdere receptoren en neurotransmitters zijn betrokken bij het doorgeven en verwerken van deze jeuk stimuli van het perifere naar het centrale zenuwstelsel. Het zijn deze receptoren waarop nieuwe systemische therapieën zich richten.

SYSTEMISCHE MEDICATIE BIJ CHRONISCHE PRURITUS

Neurokinine-1-receptorantagonist

Een bekende receptor voor het ontstaan van pruritus stimuli is neurokinine-1 (NK-1) die wordt geactiveerd door substantie P, een neuropeptide en neurotransmitter die betrokken is bij meerdere processen in het centraal zenuwstelsel en de huid waaronder pijn, depressie en misselijkheid. NK-1 receptorantagonisten, zoals aprepitant, serlopitant en tradipitant, blokkeren de binding van substantie P met als gevolg verminderde pro-inflammatoire cytokine productie en verminderde mast cel activatie. Oorspronkelijk ingezet bij de behandeling van door chemotherapie veroorzaakte misselijkheid wordt aprepitant al langer ingezet tegen pruritus en prurigo nodularis. [4,5] Nieuwere NK-1 remmers (serlopitant en tradipitant) zijn nog in ontwikkeling en bieden wellicht een beter alternatief in de toekomst.

Anti-epileptica

Een van de huidig meest effectieve behandelingen van neuropathische en uremische jeuk zijn gabapentine en pregabaline, anticonvulsiva die overprikkelde zenuwen in het centrale zenuwstelsel tot rust brengen. Beide zijn analogen van neurotransmitter gamma-aminoboterzuur (GABA), een belangrijke inhiberend neurotransmitter die de doorgifte van pruritogenen via neuronen in het ruggenmerg naar de hersenen dempen. [1,11] De werking berust deels op remming van de calciumkanalen en vervolgens voortgeleiding van de actiepotentiaal. Circa 38% van de Nederlandse dermatologen schrijft wel eens een anti-epilepticum voor tegen chronische pruritus, waarbij de voorkeur uitgaat naar gabapentine ten opzichte van pregabaline (65% versus 35%). [6]

Antidepressiva

Antidepressiva worden in Nederland door circa 53% van de dermatologen ingezet bij chronische pruritus. [6] Tricyclische antidepressiva (TCA) zoals amitriptyline (bij ouderen nortriptyline) zijn effectief tegen neuropathische jeuk en jeuk zonder huidafwijkingen. Doxepine en mirtazapine kunnen worden ingezet tegen uremische-, cholestatische- en paraneoplastische jeuk. Daarnaast worden selectieve serotonineopnameremmers (SSRI's) ook met enige regelmaat succesvol ingezet, met name paroxetine. Andere SSRI's die worden ingezet zijn onder an-

dere fluoxetine en sertraline. [1,6,8] Aan neuropeptiden waaronder serotonine wordt een sleutelrol toegeschreven in het pathofysiologisch verband tussen depressie en jeuk. Depressieve patiënten ervaren twee keer zo snel chronische jeuk en minstens 32% van psychiatrische patiënten rapporteren klachten van chronische jeuk. [1]

Opioïden

Opiaatreceptorantagonisten staan al jarenlang bekend als klassieke centraal werkende analgetica. Intussen worden ze internationaal steeds vaker ingezet tegen jeuk. μ -, κ - en δ -opiat receptoren liggen verspreid over het gehele centrale en perifere zenuwstelsel, inclusief de zenuwuiteinden van de huid. De rol van de verschillende opiat receptoren is uitgebreid bestudeerd, echter blijft de rol van δ -opiat receptoren onbekend. Daarentegen worden de μ - en κ -receptoren beter begrepen waarbij een disbalans tussen activatie van beide receptoren in het ruggenmerg leidt tot neurale sensitisatie met als gevolg jeuk. [2,7] Voorbeelden van opioïden die op beide receptoren aangrijpen zijn onder andere nalbupine en butorfanol. Er zijn casuïstieke successen beschreven over de intranasale toepassing van butorfanol bij chronische jeuk; dit is echter nog niet verkrijgbaar in Nederland. [12] Desalniettemin blijken ook de specifieke μ -opiatreceptorantagonisten die in Nederland wel beschikbaar zijn als middelen voor alcoholverslaving, waaronder nalmefeen, naloxon en naltrexon, effectief voor jeuk, met name bij cholestatische pruritus. Het bijwerkingenprofiel (misselijkheid, braken, sufheid) beperkt de toepasbaarheid. [1,8]

Orale immunosuppressiva en immunomodulenta

Het immuunsysteem speelt een belangrijke rol bij het ontstaan van jeuk, met name bij inflammatoire aandoeningen zoals atopische eczeem. De door de dermatoloog 'klassieke' voorgeschreven immunosuppressiva waaronder glucocorticosteroiden, methotrexaat (MTX), ciclosporine (CsA), azathioprine (AZA) en thalidomide sorteren vaak onvoldoende effect bij chronische pruritus zonder huidafwijkingen. Voorts moeten behandelingen met deze middelen naast hun wisselende effectiviteit vaak vroegtijdig gestaakt worden vanwege bijwerkingen. [1] De rol van deze immunosuppressiva lijkt met name te zijn weggelegd voor jeuk geassocieerd met inflammatoire huidaandoeningen.

Biologics

Veel hoop is gevestigd op de rol van biologics in de behandeling van jeuk. Gezien de jonge leeftijd zijn er tot op heden weinig wetenschappelijke studies over de effectiviteit van biologics bij chronische jeuk. Wel zijn er enkele casuïstische beschrijvingen waarin dupilumab (IL-4/13) effectief is ingezet bij uremische pruritus, prurigo nodularis, bulleus pemphigoid en jeuk zonder huidafwijkingen. [8,14,15] Ook IL-31 wordt als een belangrijke mediator beschouwd bij chronische pruritus. Ook voor anti-IL-31 biologics zoals nemolizumab is de effectiviteit met name beschreven bij de inflammatoire aandoeningen atopisch eczeem en prurigo nodularis. [12] Omalizumab, anti-IgE, kan naast chronische urticaria ook effectief zijn tegen cholinerge pruritus. [13]

Januskinase (JAK) remmers

Januskinasen (JAK) behoren tot de groep intracellulaire enzymen die de signaaltransductie van verscheidene cytokinen, interferonen en groeifactoren mediëren en zij spelen hierdoor een sleutelrol bij diverse immuunreacties. Ook jeuk wordt veroorzaakt door enkele van deze JAK-gemedieerde cytokinen via de 'janus kinase (JAK) / signal transducer and activation of transcription (STAT)' systeem. JAK-remmers blokkeren dit JAK/STAT traject met als gevolg een anti-inflammatoir effect. Momenteel wordt de werking van tofacitinib, baricitinib en abrocitinib onderzocht bij chronische inflammatoire huidaandoeningen zoals atopisch eczeem en psoriasis. [11]

OVERIGE THERAPEUTISCHE MOGELIJKHEDEN

Naast het geven van systemische medicatie, kunnen ook niet-medicamenteuze behandelingen verlichting van klachten bieden. Fototherapie (UVB-TL01) wordt vanwege de immunosuppressieve en anti-inflammatoire effecten regelmatig ingezet voor de behandeling van inflammatoire dermatosen zoals atopisch eczeem en psoriasis. Fototherapie kan een zinvolle behandeling zijn wanneer systemische geneesmiddelen gecontra-indiceerd zijn, zoals bij patiënten met uremische jeuk of de oudere patiënt met polyfarmacie.

Stress verminderende therapieën kan eveneens een uitkomst bieden. Expositie aan stress kan jeukklachten en de wens tot krabben verergeren met als gevolg een vicieuze cirkel tussen krabben en toenemende jeuk. Cognitieve gedragstherapie kan hierbij een uitkomst zijn waarbij er wordt aangeleerd hoe men dit gedrag kan doorbreken. Daarnaast kunnen acupunctuur, mindfulness, psycho-educatie en ontspanningstherapie als aanvullende behandelingen worden ingezet. [1,8]

CONCLUSIE

Het einde van de eeuw van de antihistaminica als alleenheerser in de behandeling van jeuk is in zicht. Met nieuwe farmacologische behandelmodaliteiten in opkomst staat er een ruimer behandelarsenaal klaar met hopelijk betere effectiviteit en een gunstiger veiligheidsprofiel om patiënten met langdurige jeuk te helpen. Desondanks blijft de behandeling van chronische jeuk een therapeutische uitdaging waarbij iedere jeukpatiënt een persoonlijke multimodale en biopsychosociale aanpak verdient.

SAMENVATTING

Chronische pruritus, oftewel chronische jeuk, wordt gedefinieerd als een continue sensatie die krabgedrag uitlokt en die langer dan 6 weken aanhoudt. Het is een frequent voorkomend en een klinisch zeer relevant symptoom met een grote ziektelast. Een zeer breed scala aan dermatologische en niet-dermatologische aandoeningen kunnen ten grondslag liggen aan chronische jeuk. Wanneer er geen dermatose aanwezig is wordt er gesproken over pruritus of unknown origin (pruritus sine materia). Hierbij moet er extra aandacht worden besteed aan niet-dermatologische oorzaken. Mede door de heterogene en complexe pathogenese van jeuk zijn er hedendaags nog weinig effectieve en gerichte systemische behandelingen tegen jeuk zonder aanwijsbare oorzaak. On-label medicatie als lokale differentia in combinatie met systemische antihistaminica sorteren vaak onvoldoende effect bij deze groep. Inmiddels worden er meerdere systemische geneesmiddelen off-label ingezet om chronische jeuk aan te pakken; middelen die ingrijpen op onder andere het zenuwstelsel en het immuunsysteem.

TREFWOORDEN

chronische pruritus – jeuk – antihistaminica – systemische behandeling

SUMMARY

Chronic pruritus, or chronic itch, is defined as a continuous sensation which leads to scratching behavior and is present for a minimum duration of 6 weeks. It is a very common and clinically very relevant symptom with a high disease burden. Chronic itch may be due to a wide range of dermatologic as well as systemic diseases. When no primary skin lesions are present, thorough clinical examination of the patient should be performed to diagnose underlying non-dermatologic causes. As a result of the heterogenic and complex pathogenesis of pruritus only few effective systemic antipruritic have been described. In daily life, physicians often treat chronic pruritus patients with topical therapy and emollients in combination with systemic antihistamines. However, the majority of chronic pruritus cases may be unresponsive to these conventional treatments. New systemic antipruritic therapies targeting the immune and nervous system have arisen and are already used 'off-label' in the daily practice.

KEYWORDS

chronic pruritus – itch – antihistamines – systemic treatment

LITERATUUR

1. Weisshaar E, Szepietowski JC, Dalgard FJ, et al. European S2k Guideline on Chronic Pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2019 Apr; 1;99(5):469-506.
2. Yosipovitch G, Riseb JD, Hashimoto T. Itch: From mechanism to (novel) therapeutic approaches. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 142: 1375-90.
3. Tey HL, Wallengren J, Yosipovitch G. Psychosomatic factors in pruritus. *Clin Dermatol.* 2013;31:31-40.
4. Ständer S, Siepmann D, Herrgott I, Sunderkötter C, Luger TA. Targeting the neurokinin receptor 1 with aprepitant: a novel antipruritic strategy. *PLoS One.* 2010;5:3-7.
5. Booken N, Heck M, Nicolay JP, Klemke CD, Goerd S, Utikal J. Oral aprepitant in the therapy of refractory pruritus in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol.* 2011;164:665-83.
6. Kouwenhoven TA, van de Kerkhof PCM, Kamsteeg M. Use of systemic treatment in patients with chronic pruritus: a survey of dermatologists in the Netherlands. *Acta Dermato-Venereologica.* 2019(99)3:304-8.
7. Bigliardi PL, Bigliardi-qi M. Chapter 18: Peripheral Opioids. In: Carstens E, Akiyama T, editors. *Itch – mechanisms and treatment* [Internet]. Boca Raton: CRC Press/Taylor & Francis; 2014. p. 1-10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK200922/>.
8. Fazio SB, Yosipovitch G. Pruritus: overview of management [internet]. www.uptodate.com, geraadpleegd juli 2020.
9. Kursewicz C., Valdes-Rodriguez R., Yosipovitch G. Methotrexate in the treatment of chronic itch in the geriatric population. *Acta Derm Venereol.* 2020 Jan 23.
10. Steinhoff M, Cevikbas F, Ikoma A, Berger TG. Pruritus: management algorithms and experimental therapies. *Semin Cutan Med Surg.* 2011 Jun;30(2):127-37.
11. Raveena Khanna BA, et al. Intranasal butorphanol rescue therapy for the treatment of intractable pruritus: a case series from the Johns Hopkins Itch Clinic. *J Am Acad Dermatol.* 2020 (83):5.
12. Ständer S, Yosipovitch G, Legat FJ, et al. Trial of nemolizumab in moderate-to-severe prurigo nodularis. *N Engl J Med.* 2020 Feb 20;382(8):706-16.
13. Hasan SB, et al, Cholinergic pruritus responding to omalizumab, *Clin Exp Dermatol.* 2020;Mar;45(2):264-6.
14. R. Stanger R, Oyola R. Dupilumab as a treatment for generalized idiopathic pruritus: a report of two cases. *B J Derm.* June 2020;182(6): 1494-5
15. Wieser JK, Mercurio MG, Somers K.. Resolution of treatment-refractory prurigo nodularis with dupilumab: a case series. *Cureus.* 2020 Jun 21;12(6):e8737. doi: 10.7759/cureus.8737.

CORRESPONDENTIEADRES

Patrick Kemperman

E-mail: p.m.kemperman@amsterdamumc.nl