

Ursachen, Diagnose und Therapie von Pruritus

Causes, Diagnosis and Treatment of Pruritus

Autor

P. L. Bigliardi

Institut

CHUV, Service de Dermatologie, Lausanne

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2006-944875
Akt Dermatol 2006; 32;
468–473 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

PD Dr. Paul L. Bigliardi
CHUV, Service de Dermatologie
Avenue de Beaumont 29 ·
1011 Lausanne · Schweiz
Paul.Bigliardi@chuv.ch

Zusammenfassung

Juckreiz ist vor allem bei der älteren Population ein großes Problem und stellt eine diagnostische und therapeutische Herausforderung dar. Die pathophysiologischen Grundlagen von Juckreiz sind noch weitgehend unbekannt. Der Fortschritt der Neurologie auf dem Gebiete der Grundlagenforschung birgt große Chancen, dass zumindest einzelne Juckreizformen pathophysiologisch erklärt werden können. Sowohl auf molekularer, als auch auf klinischer Ebene sind die Ursachen

von Pruritus sehr vielfältig. Die Austrocknung der Haut spielt pathogenetisch eine überragende Rolle sowohl beim Alterspruritus als auch bei der atopischen Dermatitis. Doch kommen vor allem im Alter noch zusätzliche Faktoren dazu, wie zum Beispiel Diabetes mellitus, Leber-, Nieren- und Schilddrüsenerkrankungen, Medikamente und Malignome. Deshalb benötigt die Abklärung von Juckreiz einen interdisziplinären Ansatz und die Therapie des Juckreizes ist eine Kombinationstherapie, welche sich vor allem auf die Ursache des Juckreizes konzentriert.

Definition und pathophysiologische Grundlagen

Juckreiz ist klinisch definiert als unangenehmes, subjektives Symptom mit dem Wunsch zu kratzen. Es gibt primär eine sensorische Komponente, welche in der Haut den Anfang nimmt, in den Dorsalganglien umgeschaltet wird und im ZNS verarbeitet wird. Oft folgt dann die motorische Reaktion in Form von Kratzen. Das Kratzen seinerseits lädiert die Haut und löst eine Entzündungsreaktion aus, welche den Juckreiz noch verstärkt. Der typische „circulus vitiosus“ nimmt seinen Anfang.

Die Haut ist die äußerste Grenze des Nervensystems und deshalb reich innerviert. Die Dichte der kutanen Nervenfasern variiert in den verschiedenen Körperregionen [1]. Neuere Untersuchungen zeigen, dass die freien, epidermalen Nervenendigungen in zwei Kategorien eingeteilt werden können. Die peptidergen Nervenendigungen, welche Substanz P und CGRP (calcitonin gene related peptide) exprimieren und im Stratum granulosum ihren Anfang nehmen. Daneben gibt es die nicht-peptidergen Nervenfasern, welche weder Substanz P noch CGRP aufweisen, doch dafür den molekularen Marker Mrgprd (mass related G-protein) exprimieren [2]. Diese Ner-

venfasern beginnen direkt unter dem Stratum corneum. Diese beiden Typen von epidermalen Nervenfasern projizieren in benachbarte, aber unterschiedliche Regionen des Rückenmarks. Die genauen Aufgaben dieser beiden Nervenfasern sind noch nicht bekannt. Doch scheinen diese beiden unterschiedlichen Nervenfasern unterschiedliche Schmerzempfindungen weiterzuleiten. Vielleicht ist eine dieser spezialisierten Nervenfasern in der Epidermis für den Juckreiz verantwortlich. Aufgrund solcher Überlegungen haben wir vor Kurzem die Schichthypothese postuliert [3]. Diese besagt, dass ein schwacher Stimulus vor allem die oberflächlichen Nervenfasern der Epidermis anregt und dies Juckreiz auslöst. Ein starker Stimulus hingegen stimuliert die tieferliegenden Nervenfasern der dermo-epidermalen Grenzzone, dies wird als Schmerz empfunden. Die Schmerzempfindung scheint auf Ebene der Dorsalganglien und des ZNS den Juckreiz zu hemmen. Patienten mit massivem Juckreiz kratzen sich sprichwörtlich die Haut vom Leibe. Der dadurch empfundene Schmerz hemmt den meistens schlechter tolerierbaren Juckreiz. Da es sich beim Juckreiz um ein subjektives, in Tierexperimenten schwer messbares Symptom handelt, ist er physiologisch schwierig zu erfassen. Schmelz et al. konnten histamin-spezifische, langsam lei-

Tab. 1 Auslöser von Juckreiz

Histamin	Calcitonin	Leukotriene
Serotonin	CGRP	Prostaglandine
Adrenalin	Endothelin	Neurokinin A und B
Noradrenalin	VIP (vasoactive intestinal peptide)	Epidermal Growth Factor
Acetylcholin	Neurotensin	Nerve Growth Factor
Melatonin	Cholezystokinin	Platelet Derived GF
Dopamin	α -MSH und γ -MSH	Transforming GF- α und Somatomedin
Tryptase	Bombesin	Erythropoietin
Chymase	Bradykinin	Interleukine
Papain	Somatostatin	TNF
Kallikrein	CRH (corticosteroid-releasing hormone)	Major basic protein platelet activating factor
Carboxypeptidasen	Meth-Enkephalin	
Substanz P und K	Leu-Enkephalin	
Cannabinoide	β -Endorphin	
	Morphin	

tende C-Fasern isolieren, welche von Schmerzfasern unabhängig waren [4]. Doch Histamin ist nicht der einzige Auslöser von Juckreiz. **Tab. 1** zeigt eine Auswahl von Substanzen, welche potentielle Auslöser von Pruritus sind. Diese unvollständige Liste beinhaltet Neuropeptide, Neurotransmitoren, Enzyme und verschiedenste Zytokine und Entzündungsmediatoren. Dies zeigt auch, wie vielfältig der Juckreiz ist und dass eine Juckreiz-Therapie sich nicht auf Antihistaminika beschränken kann. Klinische Erfahrungen weisen darauf hin, dass akute Juckreizformen besser auf eine Therapie mit Antihistaminika ansprechen. Doch im Gegensatz zum akuten Juckreiz scheint bei chronischen Juckreizformen Histamin eine untergeordnete Rolle zu spielen. Beim chronischen Juckreiz zeigen sich Veränderung der Neuropeptid-Rezeptoren in Kombination mit einer veränderten Dichte und Morphologie von C-Fasern in der Epidermis [3]. Diese Veränderungen von peripheren sensorischen C-Fasern wurden auch bei chronischer Schmerzsymptomatik beobachtet [5]. Die chronischen Veränderungen der peripheren Nervenendigungen führen in der Schmerzforschung zum Phänomen der Allodynie. Bei der atopischen Dermatitis gibt es ein ähnliches Phänomen, die *Alloknesis*. Alloknesis bedeutet, dass ein an sich normaler mechanischer oder schmerzhafter Reiz als Juckreiz empfunden wird [6]. Schmerzhaft stimulierte, ausgelöst durch transepidermale, elektrische Reize oder Stiche, zum Beispiel durch Pricknadeln, werden als Juckreiz empfunden. Das gilt auch für die feine mechanische Irritation durch Wollfasern, welche zur typischen Wollunverträglichkeit bei Atopikern führt. Der alte Name Neurodermitis, welcher analog zur atopischen Dermatitis verwendet wurde, ist deshalb nicht deplaziert, da beim Atopiker nicht nur die Homeostase und die Abwehr der Haut verändert sind, sondern auch das kutane Nervensystem. Dazu kommt bei der atopischen Dermatitis die trockene Haut, welche gemäß einer neuen Studie zu einem großen Teil auf eine Mutation im Filaggrin Gen zurückzuführen ist [7,8]. Somit spielt die trockene Haut in der Pathogenese der atopischen Dermatitis eine entscheidende Rolle. Die Zusammenhänge zwischen Pruritus und trockener Haut sind jedem Kliniker bekannt, doch sind die zugrunde liegenden Pathomechanismen noch nicht geklärt. Deshalb haben wir die Hypothese erarbeitet, dass aufgrund der Fissuren in der Epidermis bei trockener Haut die oberflächlichen, epidermalen Nervenendigungen direkt der Luft ausgesetzt werden, was die Sen-

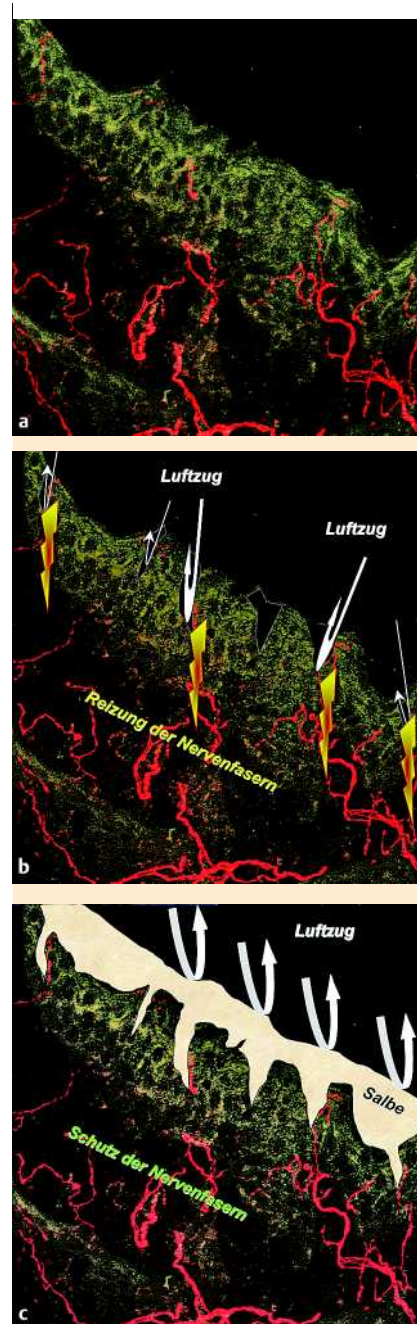


Abb. 1 a Dicke Nervenfasern in der Dermis (rot, angefärbt durch PGP-9.5), welche sich verzweigen und sich durch die Epidermis schlängeln bis direkt unter das stratum corneum. b Risse in der Epidermis, wie sie typischerweise bei trockener Haut beobachtet werden können, exponieren die epidermalen Nervenfasern direkt der Luft. Dies kann eine Reizung der Nervenendigungen bewirken und Juckreiz auslösen. c Durch Okklusion der trockenen Haut mit einer Salbe werden die epidermalen Nervenfasern geschützt, was zu einer raschen Verminderung des Juckreizes führt.

sibilität und Leitfähigkeit dieser Nervenendigungen direkt verändern könnte. Die Abdeckung der freiliegenden Nervenendigungen durch eine Salbe könnte somit das Juckreizgefühl mindern, da diese Nervenfasern nicht mehr direkt der Luft ausgesetzt sind. Diese Hypothese wird durch eine randomisierte Doppelblindstudie unterstützt, welche wir vor Kurzem beendet haben. Wir haben den Juckreiz bei 40 Patienten beobachtet, welche unter stark juckender atopischer Dermatitis litten. Eine der interessanten Beobachtungen war, dass die fettende Salbengrundlage der Placebo-Formulierung den schweren Juckreiz nach 74 Minuten um 50% reduzieren konnte (Studie zur Publikation akzeptiert in J Am Acad Dermatol). Dies ist eine klare Indikation, dass die fettende Grundlage einen schnellen, direkten antipruriginösen Effekt hat und dieser Effekt kann nur durch Beeinflussung der peripheren Nervenfasern erreicht werden. **Tab. 1 a–c** zeigen diese Hypothese auf.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch ist es hilfreich zwischen einem Pruritus **mit** und einem Pruritus **ohne primäre Effloreszenzen** zu unterscheiden. Es ist deshalb unerlässlich, dass der Patient von Kopf bis Fuß untersucht wird (inklusive Schleimhäute). Außerdem ist es wichtig, die zeitlichen Zusammenhänge, den Schweregrad, auslösende Faktoren und Lokalisation des Pruritus, sowie die persönliche Anamnese, Familien- und Medikamentenanamnese genau zu erfassen. Alle diese Puzzelsteine können am Ende ein vollständiges Bild ergeben und möglicherweise zur Grundproblematik des Juckreizes führen. Die Zusammenstellungen in **Tab. 2** und **Tab. 3** sind aus einer Publikation von Ward und Bernhard [9] angepasst worden. Diese sollten die differenzialdiagnostischen Überlegungen erleichtern. Eine Arbeitsgruppe des Fördervereins Juckreizforschung hat anfangs dieses Jahres einen Algorithmus zur differenzialdiagnostischen Überlegung bei Patienten mit chronischem Pruritus und auch eine klinische Klassifikation juckender Erkrankungen publiziert [10]. Ich bin der Auffassung, dass dieses Grundsatzpapier viele sehr gute Ansatzpunkte enthält und empfehle auf alle Fälle das Studium dieser hervorragenden Publikation [10]. Doch denke ich, dass die klinische Einteilung von Ward et al. im klinischen Alltag etwas einfacher anzuwenden ist und verlasse mich persönlich bei den differenzialdiagnostischen Überlegungen auf die nachfolgenden Schemata.

Juckreiz mit primären Effloreszenzen

In **Tab. 2** sind die differenzialdiagnostischen Überlegungen des Juckreizes mit primären Effloreszenzen zusammengefasst. Ekzematöse Hauterkrankungen stellen die häufigste Ursache von Juckreiz mit Exanthem dar. Ekzeme können verschiedenste Ursachen haben und können lokalisiert oder generalisiert auftreten. Klinisch unterscheiden sich akute und chronische Ekzeme grundlegend. Ein akutes und subakutes Ekzem geht mit Rötung, Knötchen- und Bläschenbildung und massivem Juckreiz einher. Bei den chronischen Ekzemen ist die Haut lichenoid verdickt, wahrscheinlich bedingt durch das unablässige Kratzen. Der Juckreiz bei chronischen Ekzemen spricht, im Gegensatz zum Juckreiz bei akuten Ekzemen, schlecht auf eine Therapie mit Antihistaminika an. Diese Art von Juckreiz stellt, genauso wie chronischer Pruritus bei atopischer Dermatitis, eine besondere therapeutische Herausforderung dar. Hier scheint Histamin eine untergeordnete Rolle zu spielen [11]; andere Mechanismen scheinen an der Pathogenese dieses Juckreizes involviert zu sein (endogene Opioide, Acetylcholin oder Substanz P). Dasselbe gilt für chronisch juckende dermatologische Erkrankungen wie der Lichen simplex chronicus Vidal (oder auch Neurodermitis circumscripta genannt) oder die Prurigo simplex subakuta. Häufig ist die Prurigo mit Diabetes mellitus oder anderen endokrinologischen Erkrankungen assoziiert, doch fehlen dafür ganz klar die entsprechenden klinischen Studien, welche eine direkte Assoziation beweisen würden. Bei chronischen Juckreizformen mit erosiven Hautveränderungen sollte stets auch bioptisch ein bullöses Pemphigoid ausgeschlossen werden.

Der Juckreiz bei der chronischen und akuten Urtikaria sowie bei der Mastozytose scheint hauptsächlich durch Histaminausschüttung ausgelöst zu sein. Deshalb sind in diesem Falle Antihistaminika in der Regel wirksam.

Tab. 2 Pruritus mit primären Effloreszenzen

lokalisierter Juckreiz mit primären Effloreszenzen	generalisierter Juckreiz mit primären Effloreszenzen
Austrocknungsekzem (asteatotisches Ekzem)	Austrocknungsekzem (asteatotisches Ekzem)
nummuläres Ekzem	atopische Dermatitis (Neurodermitis)
allergisches/toxisches Kontaktekzem	bullöses Pemphigoid
Psoriasis	Psoriasis
seborrhoisches Ekzem	Prurigo simplex subakuta
Pilzerkrankungen (<i>Tinea, Candida</i>)	kutane T-Zell Lymphome
Stauungsekzem	Arzneimittlexantheme
dyshidrotisches Ekzem	Dermatitis herpetiformis
Lichen simplex chronicus	Urtikaria/Mastozytose
Parasitosen (<i>Insektenstiche, Pediculosis, Scabies...</i>)	Parasitosen (<i>Scabies, Nematoden...</i>)
polymorphe Lichtdermatosen	Lichen ruber planus
Lichen ruber planus	Schwangerschaftsdermatosen (z. B. PUPP)

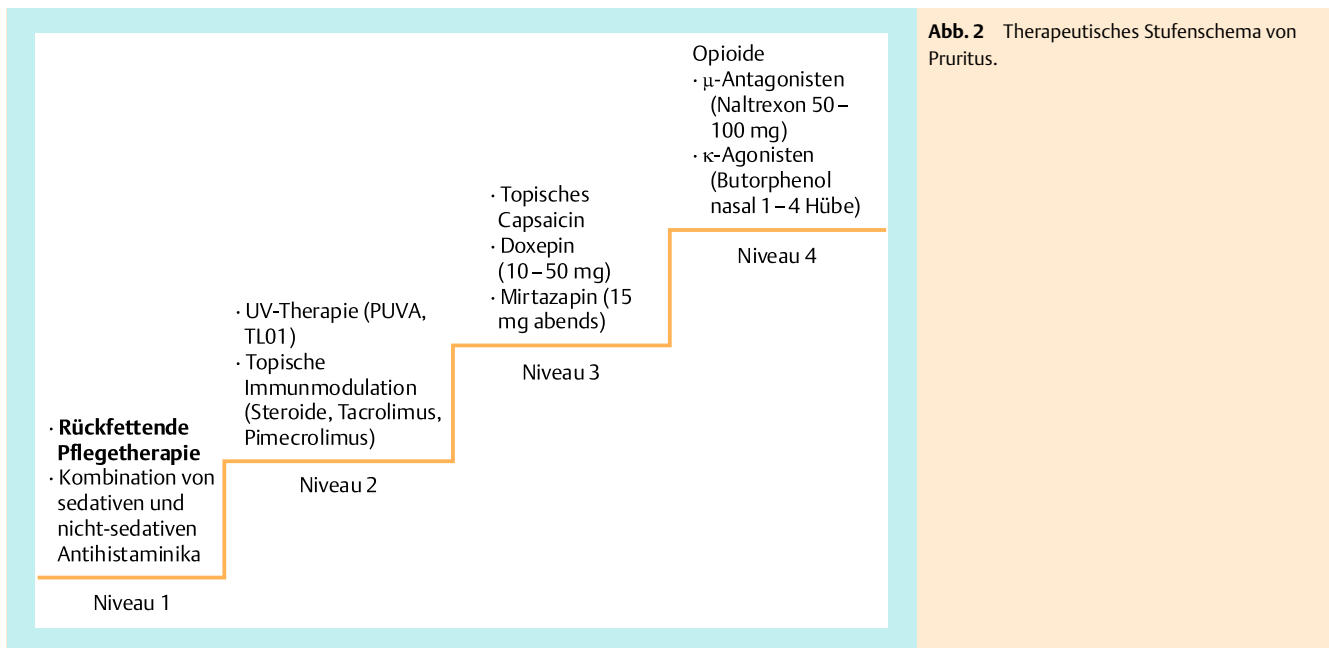
Tab. 3 Pruritus ohne primäre Effloreszenzen

lokalisierter Juckreiz ohne primäre Effloreszenzen	generalisierter Juckreiz ohne primäre Effloreszenzen
Diabetes mellitus	Austrocknung (Xerosis cutis)
solide Tumoren	metabolisch: <i>chronisches Nierenversagen, Cholestase</i>
neuropathisch: <i>brachioradialer Pruritus, Notalgia Paraesthetica, Multiple Sclerose</i>	endokrin: <i>Hyper-/Hypothyreose, Diabetes mellitus</i>
Pruritus nach Schlaganfall	Lymphome, Leukämie, multiples Myelom
Phantom-Pruritus (<i>v. a. nach Mastektomie</i>)	Polycythaemia vera, Paraproteinämie
Hirntumoren/Hirnabszesse	Malignome (<i>solide, Carcinoid Tumoren</i>)
	infektiös (<i>HIV, Hepatitis C, Parasitosen</i>)
	autoimmun (Dermatomyositis, Sjögren Syndrom)
	Arzneimittel
	atopische Dermatitis
	psychiatrische Erkrankungen
	Pruritus gestationis (cholestatisch)

Juckreiz ohne primäre Effloreszenzen

Differenzialdiagnostisch stellt der Pruritus ohne primäre Effloreszenzen (**Tab. 3**) ein großes Problem dar, da kein Exanthem vorhanden ist oder nur sekundäre Effloreszenzen in Form von Kratzartefakten. Die häufigste und oft unterschätzte Ursache für diese Art von Pruritus ist der Pruritus senilis. Klinisch fällt die sehr trockene, kaum oder nicht gerötete, feinlamellär schuppende und rissige Haut auf, stellenweise mit sekundärer Ekzematization nach Kratzen.

Nicht das akute, sondern das chronische Nierenversagen löst einen therapieresistenten und stark störenden Juckreiz aus. Der Juckreiz ist unabhängig von Alter, Rasse, Geschlecht und Nieren-



pathologie. Die genauen Mechanismen sind noch nicht bekannt, es scheint, dass sich körpereigene Substanzen, welche nicht mehr durch die Niere ausgeschieden werden können, in der Haut akkumulieren. Ungefähr bei 40% der Patienten mit chronischem Nierenversagen tritt dieser nephrogene Pruritus auf. Bei 19% ist er generalisiert, bei 50% disseminiert und bei 31% auf eine Körperstelle lokalisiert [12]. Über 50% der Dialysepatienten klagen über Juckreiz [13] und der Juckreiz ist abhängig von der Qualität der Dialyse [14]. Interessanterweise hängt die Häufigkeit des Juckreizes auch mit der Art der verwendeten Hämodialysemembranen zusammen. Polysulphone Membranen lösen offensichtlich mehr Juckreiz aus als hemophane oder cuprophane Membranen. Sicherlich müssen diese Zusammenhänge noch weiter studiert werden [12]. Wichtig zu erwähnen ist außerdem, dass die Austrocknung der Haut bei dem nephrogenen Pruritus eine große Rolle spielt.

Der hepatogene Pruritus tritt vor allem bei Cholestase auf, auch hier scheinen sich körpereigene Substanzen in der Haut abzulagern. Beim hepatogenen Pruritus spielen endogenen Opiode eine wichtige Rolle. So können systemische Therapien mit Opiat-Antagonisten ein Entzugssymptom auslösen und intradermal injiziertes Plasma von Patienten mit hepatogenem Pruritus löst bei Primaten einen lokalisierten, naloxon-reversiblen Juckreiz aus [15].

Auch Hypo- und Hyperthyreose lösen Juckreiz aus, zum Teil über eine Xerodermie. Eine andere, wichtige endokrinologische Ursache für Juckreizentstehung ist der Diabetes mellitus. Obwohl niemand bestreitet, dass der Diabetes mellitus ursächlich bei lokalisierten und generalisierten Juckreizformen involviert ist, so gibt es auch hier keine überzeugenden und umfassenden epidemiologische Studien und auch die Therapieoptionen sind dementsprechend noch beschränkt.

Neben dem Sézary-Syndrom, einhergehend mit einer Erythrodermie, können auch andere Lymphome und myeloproliferative Erkrankungen Juckreiz auslösen. Dieser Juckreiz weist meist keine Hautveränderungen auf. 50% der Patienten mit Polycythaemia vera rubra leiden unter massivem Juckreiz besonders nach einer Dusche und 10% der Patienten mit aquagenem Pruritus

entwickeln später eine Polycythaemia vera rubra. Auch hier kann über die Ursache nur spekuliert werden, doch scheinen Neurotransmitoren wie Acetylcholin eine Rolle zu spielen [16]. Verschiedene solide Malignome können im Sinne eines paraneoplastischen Syndroms generalisierten und lokalisierten Juckreiz auslösen. So gibt es Hinweise, dass ein Prostata-Karzinom einen skrotalen Pruritus auslösen kann, ein Zervix-Karzinom einen vulvären Juckreiz und ein Rektum-Karzinom einem perianalen Juckreiz bewirken kann.

Verschiedene Medikamente können mit oder **ohne** Exanthem massiven Juckreiz auslösen. Bei den meisten arzneimittelinduzierten Juckreizformen handelt es sich um immunologische Prozesse im Sinne von Allergien, doch kann wie zum Beispiel bei den Opioiden direkte Stimulation der Juckreizfasern in der Haut und im ZNS Juckreizkrisen auslösen. Bei dem Juckreiz assoziiert mit Hydroxyethyl-starch (HES) gibt es Hinweise, dass sich das HES in den peripheren Nervenendigungen ansammelt [17].

Es gibt immer noch Diskussionen, welche Pathogenese hinter lokalisierten Juckreizformen wie bei der Notalgia paraesthetica oder beim brachioradialen Pruritus zugrunde liegen. Doch scheint sich langsam die Theorie durchzusetzen, dass eine Drucksymptomatik der großen peripheren Nervenbahnen dahinter steckt [18,19].

Am Ende muss noch der Juckreiz bei psychiatrischen Erkrankungen erwähnt werden. Am schwierigsten zu behandeln ist der Juckreiz bei Psychosen, vor allem in Zusammenhang mit dem Epizoonosenwahn. Auch beim anogenitalen Juckreiz kann eine neurotische Erkrankung den Juckreiz unterhalten. Der oft erwähnte Pruritus sine materia ist sicherlich eine Verlegenheitsdiagnose, wobei meist die primäre Ursache nicht gefunden wurde oder eine psychiatrische Affektion dahinter steckt. Sicherlich können Kombinationen auftreten, wo der primäre Juckreiz durch eine psychiatrische Erkrankung verstärkt werden kann, oder umgekehrt.

Therapie

Prinzipiell richtet sich die Juckreiz-Therapie nach der Grunderkrankung. Deshalb ist es so wichtig, dass mit der symptomatischen Therapie auch eine genaue diagnostische Abklärung einhergeht. Wenn dies optimiert ist, dann kann die Juckreiztherapie entsprechend angepasst werden. In **Abb. 2** habe ich einen Vorschlag für ein allgemeines Stufenschema zur Therapie von Pruritus dargestellt. Es ist ein Vorschlag und das Therapieschema muss bei den verschiedenen Juckreizformen ergänzt und angepasst werden. Dies gilt vor allem für den hepatogenen oder nephrogenen Pruritus. Beim hepatogenen Pruritus werden noch Detoxifikation mit Colestyramin oder Ursodeoxychol-Säure angewendet und es wird ein Effekt von Rifampicin und 17- α -Alkyl-Androgenen beschrieben. Beim nephrogenen Pruritus wird oft eine gute Wirksamkeit von Thalidomid beobachtet. Über die Wirkungsweise von Thalidomid kann nur spekuliert werden. Wirkt es durch eine zentrale Sedation, eine Entzündungshemmung oder eine Beeinflussung des peripheren Nervensystems? Es ist anzumerken, dass eine der gefürchteten Nebenwirkungen von Thalidomid eine periphere sensorische Neuropathie ist.

Bei den meisten Juckreizformen ist jedoch eine konsequente rückfettende Pflēgetherapie mit einer möglichst neutralen Grundlage die wichtigste und primäre Massnahme. Ich möchte ganz klar von einer Pflēgetherapie sprechen, da eigene Erfahrungen mit einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie gezeigt haben, dass eine rückfettende Grundlage per se den Juckreiz stark reduziert. Diese Grundlage sollte so wenig wie möglich Zusatzstoffe (v.a. Duftstoffe, Konservierungsmittel) enthalten, welche Hautirritationen oder Allergien auslösen können und damit den Juckreiz noch verstärken können. Die rückfettende Pflēgetherapie sollte mehrmals täglich angewendet werden, angepasst an die klinische Austrocknung der Haut. Zusätzlich sollten entfettende und aggressive Hautwaschmittel sowie austrocknende Externa auf Alkohol- oder Gelbasis vermieden werden.

Die Antihistaminika spielen bei Juckreiz in Zusammenhang mit dermatologischen Erkrankungen immer noch die größte Rolle. Es muss jedoch betont werden, dass diese Therapie bei Juckreiz bei chronischer atopischer Dermatitis, Lichen simplex chronicus und Prurigo simplex subakuta, aber auch bei den kutanen Lymphomen nur unzureichend ist und oft nur als Verlegenheit mangels Therapiealternativen verwendet wird. Es gibt keine überzeugenden Studien, welche beweisen, dass Antihistaminika bei diesen Juckreizformen überhaupt wirken [20]. Oft haben nur ältere Antihistaminika mit sedativen Effekten eine gewisse Wirkung. Die antipruriginöse Wirkung neuerer, nicht sedativer Antihistaminika ist fraglich und muss zuerst noch in grossen Studien nachgewiesen werden. Interne Steroide haben einen antiinflammatorischen Effekt und reduzieren dadurch auch kurzfristig den Juckreiz. Doch nach Absetzen dieser Therapie rezidiert der Pruritus ohne flankierende Zusatztherapien meist sofort wieder. Dasselbe gilt für andere entzündungshemmende Substanzen wie zum Beispiel Cyclosporin A.

Antidepressiva wie Doxepin (Siquan®) oder Mirtazapin (Remeron®) oder auch Paroxetin (Deroxat®) sind interessante Substanzen im Kampf gegen Juckreiz. Diese Medikamente haben über zentrale Mechanismen einen Effekt auf verschiedene Juckreizformen, die verschiedenen Antidepressiva dürfen jedoch nicht kombiniert werden. Besonders interessant ist das Doxepin, da es Hinweise gibt, dass es auch topisch appliziert die peripheren Nervenendigungen beeinflussen kann. Doxepin kann alleine oder in Kombination mit Capsaicin angewendet werden [21].

Capsaicin, das aus der Pfefferschote gewonnen wird, hat einen direkten Einfluss auf die peripheren Nervenendigungen und leert alle Reservoirs für Substanz P in der Haut. Die brennenden Schmerzen limitieren die Anwendung von Capsaicin. Neben Capsaicin wird noch topisch Polidocanol verwendet, doch die antipruriginöse Wirksamkeit von Polidocanol wurde noch in keiner doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie nachgewiesen. Topisch verabreichte Steroide haben einen antiinflammatorischen Effekt und haben deshalb nur in dieser Indikation eine Berechtigung zur Anwendung. Der antipruriginöse Effekt von lokalen Steroiden ist meistens nur sehr kurz und wegen der Nebenwirkungen sollten deshalb diese Medikamente nur gezielt und limitiert in der Juckreiz-Behandlung verwendet werden. Interessant könnte die Anwendung von den neuen Calcineurin-Inhibitoren (Tacrolimus, Pimecrolimus) sein [22]. Es gibt Hinweise, dass diese Medikamente nicht nur über eine Entzündungshemmung einen antipruriginösen Effekt entfalten, sondern auch direkt die Funktion der kutanen Nervenendigungen beeinflussen können [23]. Praktisch alle diese topisch applizierten, potentiell antipruriginösen Wirkstoffe haben das Problem, dass die Wirksamkeit nicht anhand von sauberen doppelblinden, placebo-kontrollierten Studien nachgewiesen wurde. Somit kann nie mit Sicherheit der antipruriginöse Effekt der meist rückfettenden Grundlage ausgeschlossen werden.

Jede Juckreiztherapie ist eine massgeschneiderte Therapie. Die Komplexität dieser Therapie und das Fehlen neuer, innovativer Strategien zeigt aber auch, dass die Grundlagenforschung und die klinische Forschung auf dem Gebiete des Juckreizes noch viel zu tun hat. Es sind aber auch die Firmen gefordert, welche den Mut aufbringen sollten, in neue Therapiekonzepte zu investieren. Die genaue Indikation und Anwendungsart von neuen, potentiell wirksamen Substanzen wie Cannabinoiden, Lokalanästhetika oder auch Opiat-Rezeptor Agonisten und Antagonisten muss aufgrund von placebo-kontrollierten Studien untersucht werden. Gerade die μ -Opiat-Rezeptor-Antagonisten scheinen ein grosses Potential als Antipruriginosa zu haben. Wie oben erwähnt wird Naltrexon schon gegen verschiedene Juckreizformen angewendet. Es gibt erst mündliche Berichte von der Gruppe um Yosipovitch, dass κ -Opioid-Agonisten, wie inhaliertes Butorphenol, ebenfalls antipruriginöse Eigenschaften haben. An der Dermatologischen Universitätsklinik in Lausanne versuchen wir die Erfahrungen aus der Grundlagenforschung, der klinischen Forschung und der Klinik zu kombinieren. Unser Forschungslabor beschäftigt sich schon seit Jahren mit der Neurodermatologie. Uns interessiert vor allem der Einfluss des kutanen Opiat-Rezeptor-Systems auf das kutane Nervensystem und den Pruritus [3, 24]. Aufgrund der Ergebnisse der Grundlagenforschung wurden auch erste klinische Studien mit Erfolg abgeschlossen. Doch um wertvolle Erfahrungen in der Behandlung therapieresistenter Juckreizformen zu sammeln, haben wir uns entschlossen, analog zur Schmerzprechstunde, eine Juckreizprechstunde ins Leben zu rufen.

Abstract

Causes, Diagnosis and Treatment of Pruritus

Pruritus is a severe problem, especially in the elderly population, and poses a special challenge for diagnosis and treatment. Most of the pathophysiologic backgrounds of pruritus are still unknown. However the advances in basic neurologic research hold

big chances to explain the pathophysiology of at least some of the different forms of pruritus. The causes of pruritus are miscellaneous on the molecular and clinical level. Though the dryness of the skin plays pathogenetically a crucial role in several kinds of pruritus such as pruritus in elderly and in atopic dermatitis. In the elderly population several other factors aggravate the pruritus of dry skin. These additional pruritic effects include diabetes mellitus, liver, kidney and thyroid diseases, malignant diseases and different drugs. Therefore, the investigation of pruritus involves several different medical domains and the therapy of pruritus always targets the different causes of pruritus. It is a combination therapy that is adapted to the patient.

Literatur

- 1 Oaklander AL, Siegel SM. Cutaneous innervation: form and function. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 1027–1037
- 2 Zylka MJ, Rice FL, Anderson DJ. Topographically distinct epidermal nociceptive circuits revealed by axonal tracers targeted to Mrgprd. *Neuron* 2005; 45: 17–25
- 3 Bigliardi-Qi M, Lipp B, Sumanovski LT, Buechner SA, Bigliardi PL. Changes of epidermal mu-opiate receptor expression and nerve endings in chronic atopic dermatitis. *Dermatology* 2005; 210: 91–99
- 4 Schmelz M, Schmidt R, Bickel A, Handwerker HO, Torebjork HE. Specific C-receptors for itch in human skin. *J Neurosci* 1997; 17: 8003–8008
- 5 Orstavik K, Weidner C, Schmidt R, Schmelz M, Hilliges M, Jorum E et al. Pathological C-fibres in patients with a chronic painful condition. *Brain* 2003; 126: 567–578
- 6 Heyer GR, Hornstein OP. Recent studies of cutaneous nociception in atopic and non-atopic subjects. *J Dermatol* 1999; 26: 77–86
- 7 Irvine AD, McLean WH. Breaking the (un)sound barrier: filaggrin is a major gene for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1200–1202
- 8 Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006; 38: 441–446
- 9 Ward JR, Bernhard JD. Willan's itch and other causes of pruritus in the elderly. *Int J Dermatol* 2005; 44: 267–273
- 10 Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, Streit M, Darsow U, Schneider G et al. Klinische Klassifikation von chronischem Pruritus. *Hautarzt* 2006; 57: 390–394
- 11 Wahlgren CF. Itch and atopic dermatitis: an overview. *J Dermatol* 1999; 26: 770–779
- 12 Szepietowski JC, Sikora M, Kusztal M, Salomon J, Magott M, Szepietowski T. Uremic pruritus: a clinical study of maintenance hemodialysis patients. *J Dermatol* 2002; 29: 621–627
- 13 Mistik S, Utas S, Ferahbas A, Tokgoz B, Unsal G, Sahan H et al. An epidemiology study of patients with uremic pruritus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 672–678
- 14 Dyachenko P, Shustak A, Rozenman D. Hemodialysis-related pruritus and associated cutaneous manifestations. *Int J Dermatol* 2006; 45: 664–667
- 15 Bergasa NV, Thomas DA, Vergalla J, Turner ML, Jones EA. Plasma from patients with the pruritus of cholestasis induces opioid receptor-mediated scratching in monkeys. *Life Sci* 1993; 53: 1253–1257
- 16 Bircher AJ, Meier-Ruge W. Aquagenic pruritus. Water-induced activation of acetylcholinesterase. *Arch Dermatol* 1988; 124: 84–89
- 17 Stander S, Szepefalusi Z, Bohle B, Stander H, Kraft D, Luger TA et al. Differential storage of hydroxyethyl starch (HES) in the skin: an immunoelectron-microscopical long-term study. *Cell Tissue Res* 2001; 304: 261–269
- 18 Savk O, Savk E. Investigation of spinal pathology in notalgia paresthetica. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 1085–1087
- 19 Goodkin R, Wingard E, Bernhard JD. Brachioradial pruritus: cervical spine disease and neurogenic/neuropathic [corrected] pruritus. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 521–524
- 20 Klein PA, Clark RA. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1522–1525
- 21 McClean G. Topical application of doxepin hydrochloride, capsaicin and a combination of both produces analgesia in chronic human neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 574–579
- 22 Aguilar-Bernier M, Bassas-Vila J, Sanz-Munoz C, Miranda-Romero A. Successful treatment of pruritus with topical tacrolimus in a patient with primary biliary cirrhosis. *Br J Dermatol* 2005; 152: 808–809
- 23 Stander S, Luger TA. Antipruritic effects of pimecrolimus and tacrolimus. *Hautarzt* 2003; 54: 413–417
- 24 Bigliardi PL, Rufli T, Zhou H, Bigliardi-Qi M. mu-opiate receptor system in skin and relationship to itch. *JAAD* 2004; 50: Poster 116