



B&B (begrijpen en behandelen) van jeuk

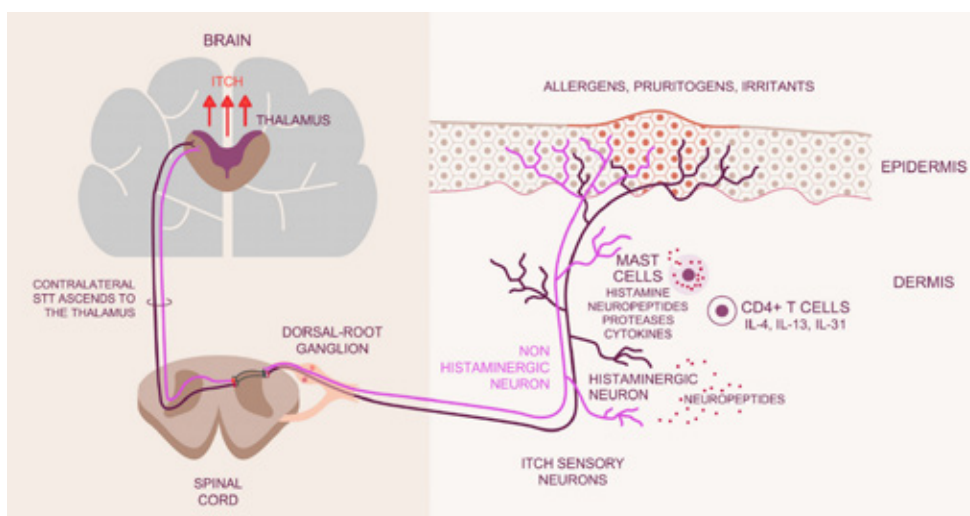
H.B. Thio

Jeuk (pruritus) is fysiologisch gezien een oppervlakkig gevaarsignaal en wordt beschouwd als een neuro-immunologisch verschijnsel. Een jeuksignaal wordt in de epidermis bij de zenuwuiteinden van ongemyeliniseerde C-vezels en dun gemyeliniseerde type A δ -vezels gegenereerd en vervolgens via het ruggenmerg naar de hersenen doorgeseind. Naast huidziekten kunnen interne, neurologische en psychiatrische aandoeningen met jeuk gepaard gaan. Ook zwangerschap en ouderdom zijn veelal niet jeukvrij. Behandeling van jeuk is allereerst gericht op aanpak van de mogelijke oorzaken. Naast topicale antiprurigineuze middelen, zijn UVB-lichttherapie, immuunmodulerende en in het zenuwstelsel acterende medicijnen beschikbaar om jeuk adequaat te behandelen.

HOE ONTSTAAT JEUK?

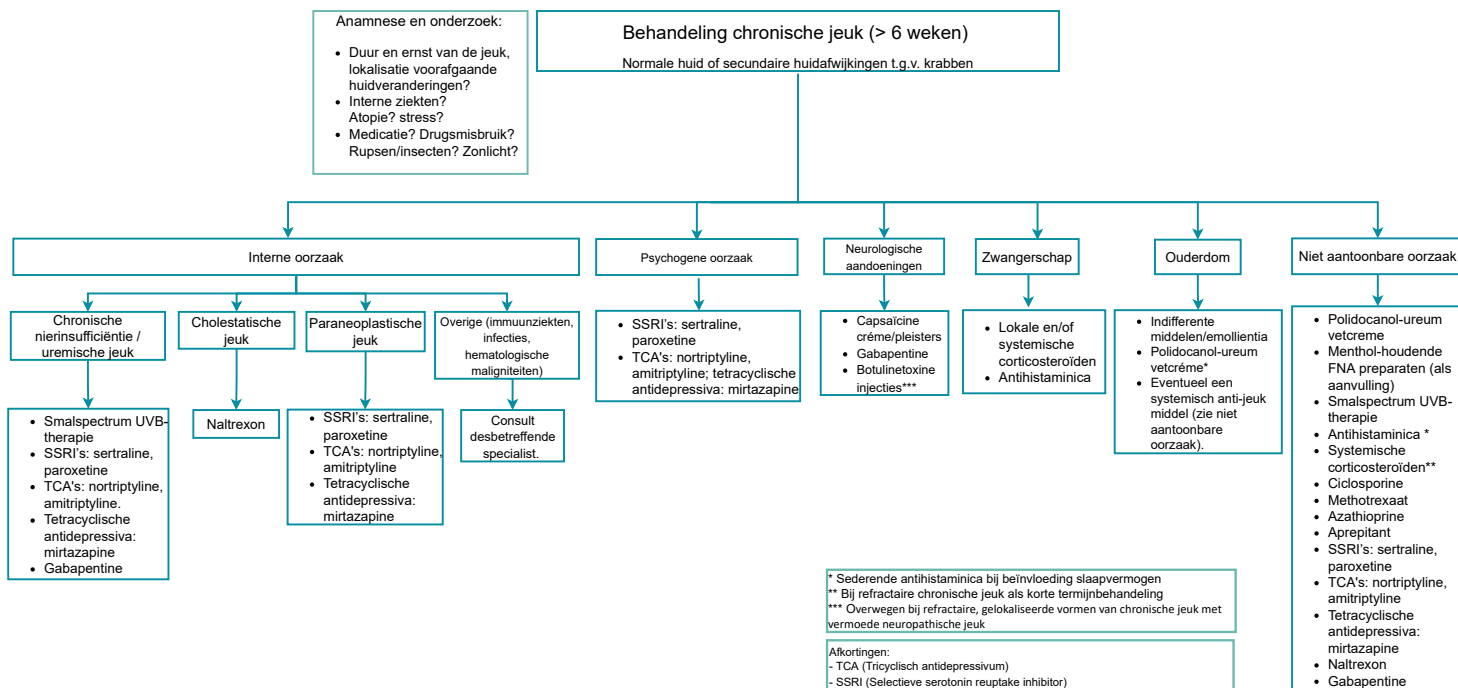
Jeuk (pruritus) is het meest karakteristieke en meest voorkomende dermatologische symptoom en treedt op bij verscheidene huidziekten, variërend van parasitaire huidinfestaties zoals scabiës tot de autoimmuun bulleuze dermatose bulleus pemfigoïd. Jeuk kan ook optreden bij multipole interne, neurologische en psychiatrische ziekten en op basis van psychosociaal belastende factoren. [1-3] Jeuk is in tegenstelling tot pijn een oppervlakkig gevaarsignaal en ontstaat in de epidermis. In de epidermis zijn de jeukzenuwuiteinden van ongemyeliniseerde C-zenuwvezels aanwezig die het jeuksignaal kunnen genereren. De dun gemyeliniseerde type A δ zenuwvezels doen ook mee. Dit jeuksignaal wordt geïnduceerd door verschillende chemische jeuk mediators zoals histamine, serotonine, type2-cytokines, neuropeptiden en proteasen via hun specifieke receptoren. Er zijn histaminerge and

nonhistaminerge signalerende routes en 2 receptor families zijn hierbij betrokken: de aan de G eiwit-gekoppelde receptoren en transiente receptor potentiaal kation kanalen. Hierdoor worden speciale ionkanalen aan de zenuwuiteinden geopend. Door deze kanalen stromen dan natrium en calcium ionen de C-vezels naar binnen waardoor een elektrisch depolarisatiesignaal ontstaat. Dit depolarisatiesignaal is transient en eindigt met het openen van een kanaal waar kalium ionen naar buiten stromen. Dit jeuk depolarisatiesignaal gaat vervolgens met een snelheid van 1 m/s via de dorsale ganglion naar de achterzijde van het ruggenmerg. Daarna gaat het naar de contralaterale zijde van het ruggenmerg. Ventraal aan deze zijde gaat het verder naar de thalamus via de tractus spinothalamicus anterior. In de thalamus worden alle sensorische signalen gefilterd; alleen voor het lichaam belangrijke signalen worden doorgelaten naar bepaalde hersengebieden waar meerdere



Figuur 1. Pathofysiologie van jeuk afkomstig van Ferda Cevikbas F, Lerner EA. *Physiology and pathophysiology of itch. Physiological Reviews.* 2020;100(3):945-982.

Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam



Tabel 1. Behandeling van chronische jeuk bij andere oorzaken dan primaire huidziekten uit de NVDV Richtlijn Chronische jeuk. [7]

jeukcentra aanwezig zijn. Hier wordt de jeuk daadwerkelijk bewust gevoeld. De precieze lokalisatie van de jeukende plek wordt bepaald in de hersenschors. Tenslotte wordt een motorisch krabsignaal gegenereerd en doorgestuurd naar de hand die vervolgens gaat krabben. Op deze manier wordt een mogelijk gevaar weggekrabd, bijvoorbeeld een ectoparasiet. Jeuk is biologisch gezien een neuro-immunologisch fenomeen. Communicatie en interactie tussen het immuunsysteem en het perifere en centraal zenuwstelsel vinden plaats op het niveau van de huid, het ruggenmerg en de hersenen. Immunologisch gezien kan men stellen dat bij jeuk Th-2cellen (=T-helper cellen die type 2 cytokines aanmaken, IL-4, IL-5, IL-13 en IL-31) centraal in de pathofysiologie staan. [4] In een type 2 cytokinenrijk milieu gedijt de mestcel goed evenals de eosinofiel en de basofiel. Door deze 'innate' immuuncellen worden multiële biogene amines aan- en vrijgemaakt, waaronder histamine en vervolgens activeren ze met name de histaminerge signaleringsroutes. In het zenuwstelsel is gebleken dat het opioïde systeem een essentiële modulator is voor de jeuktransmissie, waarbij de μ -opioïd activiteit verhoogd is en de κ -opioïd activiteit juist verlaagd. [1] Naast al deze chemische jeukmediatoren kunnen mechanische stimuli eveneens een jeuksignaal genereren. Mechanische jeuk wordt op de zenuwuiteinden gemedieerd door PIEZO 1 molecuul. [5] In 2021 ging de Nobelprijs voor voor Fysiologie of Geneeskunde 2021 naar David Julius en Ardem Patapoutian voor de ontdekking van de receptoren waarmee wij temperatuur en aanraking kunnen waarnemen, waaronder het PIEZO-molecuul. [6]

WAAROM JEUKT HET?

Als een patiënt met jeuk op het spreekuur komt dan is het allereerst belangrijk te achterhalen hoe lang de jeuk eigenlijk al bestaat. Als de jeuk al langer dan 6 weken bestaat dan

spreekt men van chronische jeuk. Kennis van de aanwezigheid van een mogelijke atopische constitutie van de patiënt is essentieel. Een atopische huid jeukt deels door de droge huid maar voornamelijk door de Th2 immunologische status. [4] Verder vraag je of de jeuk de hele dag door aanwezig is, of alleen 's nachts. De slaap kan door de jeuk ernstig verstoord raken. Een verstoorde dag-en-nachtritme kan immunologisch de jeuk nog verder verergeren. Een kernvraag is of er primair huidafwijkingen zichtbaar zijn. Het is belangrijk de patiënt uit te vragen of er eerst sprake is van huidafwijkingen en dan jeuk of juist andersom: er is dan eerst sprake van jeuk en pas door het krabben ontstaan er secundaire huidafwijkingen. Uiteraard is het belangrijk de medische voorgeschiedenis, de medicatielijst van de patiënt en mogelijke allergieën door te nemen. Bij het lichamelijke onderzoek vindt inspectie van de gehele huid plaats samen met oriënterend beoordelen van de algehele conditie. We gaan ons dan richten op kenmerken van een mogelijke interne aandoening zoals bijvoorbeeld de gele kleur van de huid bij icterus. Neurologische en psychiatrische ziektes zijn complexer van aard. Aanvullend algemeen laboratoriumonderzoek van bloed kan ingezet worden om allerlei mogelijk interne oorzaken van jeuk uit te sluiten. [1-3]

HOE WORDT JEUK BEHANDELD?

Recent zijn de vernieuwde richtlijnen Chronische pruritus beschikbaar. [7] Bij de behandeling van jeuk moet men zorgen dat de huid allereerst in optimale conditie is. Bij een droge huid wordt eerder en meer jeuk gevoeld. Het is dus zaak om een emollient regelmatig te gebruiken zodat de huid soepel blijft en niet gemakkelijk droog wordt. Alleen polidocanol is onderzocht als emollient bij jeuk. Andere topische antiprurigene opties zijn onder andere levomenthol bevattende crèmes, topische teerpreparaten en koude natte omslagen. Een

Tabel 2. Systemische non-immunologische therapieën bij jeuk. Vertaald in het Nederlands, en afkomstig uit Fowler E, Yosipovitch G. Chronic itch management: therapies beyond those targeting the immune system. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019 Aug;123(2):158-165. doi: 10.1016/j.ana.2019.01.016. Epub 2019 Jan 25. PMID: 30685562. [8]

Medicijnklasse	Medicatie	Dosering	Bijwerkingen
Anti-epileptica	Gabapentine	Begin met 300-600 mg 's nachts, titreer tot 3600 mg/dag verdeeld over 3 dagelijkse doses; dosisaanpassing bij nierinsufficiëntie	Slaperigheid Verhoogde eetlust Gewichtstoename
	Pregabaline	Begin met 75 mg tweemaal daags, titreer tot 600 mg per dag; dosisaanpassing bij nierinsufficiëntie	Constipatie Oedemateuze zwelling van de onderste ledematen
Antidepressiva	Amitriptyline	10-50 mg per dag, kan worden getitreerd tot 150 mg	Sedatie Wazig zicht Droge mond Orthostatische hypotensie Urineretentie Cardiale geleidingsafwijkingen
	Doxepine	10-30 mg dagelijks	
	Paroxetine	10-50 mg dagelijks	Slaperigheid Seksuele dysfunctie Slapeloosheid
	Sertraline	75-150 mg dagelijks	
	Fluvoxamine	Begin met 25 mg, titreer tot 50-150 mg per dag	
	Mirtazapine	7.5-15 mg dagelijks	Slaperigheid Seksuele dysfunctie Slapeloosheid
Mu-opioïde antagonisten	Naltrexon	12.5-50 mg dagelijks	Misselijkheid, braken Hepatotoxiciteit
Gemengde opioïden	Butorphanol	1-4 mg per dag, intranasale toediening	Slaperigheid
NK-1-remmers	Aprepitant	80 mg dagelijks	Misselijkheid Duizeligheid

primaire inflammatoire huidaanandoening dient men adequaat te behandelen met potente topicale corticosteroiden. Bij een infectie van de huid is het natuurlijk zaak om deze infectie te bestrijden. Als de huid gaaf is dan is de jeuk mogelijk veroorzaakt door een atopische constitutie, geneesmiddelallergie, interne, neurologische of psychiatrische aandoening. In overleg met de desbetreffende specialist kunnen deze eventueel eerst aangepakt worden. UVB-lichttherapie kan effectief bij de behandeling van jeuk. Deze tijdsintensieve behandeling geeft immuunsuppressie in de huid, waardoor minder jeukmediatoren worden aangemaakt in de huid. Als topicale middelen en UVB-lichttherapie niet effectief zijn, dan is het zaak de jeuk te behandelen met systemische antiprurigineuze middelen: zo kan men H1 histamine receptor blokkerende medicijnen gebruiken om de jeuk te bestrijden. De oudere generatie antihistaminica zoals bijvoorbeeld hydroxyzine helpen heel goed tegen de jeuk, met name moet men die inzetten alleen gedurende de nacht aangezien het een centrale werking en bijwerking kan geven in de hersenen waardoor men slaperig wordt. Als er sprake is van een min of meer immunologische jeuk door een Th2 cel activatie dan kan men een systemische behandeling met prednisolon of ciclosporine overwegen. Alle (nieuwe) dure geneesmiddelen inclusief de JAK-remmers die geregistreerd staan voor de behandeling van atopisch eczeem zijn excellente antiprurigineuze behandelingen. [1] Bij alle vormen van jeuk is het ook mogelijk de jeuk neurologisch centraal in de hersenen aan te pakken door bijvoorbeeld gebruik te maken van systemische antidepressiva zoals bijvoorbeeld in een lagere dosering dan normaal gesproken gebruikt wordt

voor de behandeling van depressie. Bij jeuk op basis van ouderdom (pruritus senilis) wordt het gebruik van gabapentine per os aangeraden. Bij hardnekkige jeuk is het ook mogelijk gebruik te maken van een μ -opioïdantagonist zoals bijvoorbeeld naltrexon. [8] Bij prurigo nodularis moet men de patiënt informeren over een soort verslaving aan het krabben en het jeuk hebben; waarschijnlijk is hierbij de nucleus accumbens, de verslavingskern betrokken. De belangrijkste neurotransmitter bij dit proces is dopamine. Indien men dit wil antagoneren dan kan men gebruik maken van bijvoorbeeld het antipsychoticum haloperidol. Bij alle vormen van jeukbehandeling is het belangrijk de patiënt goed en begrijpelijk uit te leggen hoe het werkt en zeker als men gebruik maakt van psychiatrische geneesmiddelen. Tenslotte is het goed om bij de behandeling van jeuk te beseffen dat een additionele psychosociale begeleiding absoluut nuttig kan zijn, niet alleen van de patiënt maar ook van de thuis aanwezige familieleden/mantelzorgers.

BEGRIJPEND BEHANDELEN

Bij jeuk is het begrijpen wat er zich allemaal biologisch afspeelt in het lichaam van groot belang. [2] Het neuro-immunologische karakter van jeuk is bepalend voor de keuze van de meest effectieve antiprurigineuze therapie. Hierbij kunnen naast immunologisch actieve met name op het Th2 immuunsysteem gerichte geneesmiddelen [4] eveneens de meer op het zenuwstelsel gerichte behandelingen ingezet worden. [1-3]

TREFWOORDEN

pruritus - Th2-immuunsysteem – histamine - opioïd/opiaat

LITERATUUR

1. Sutaria N, Adawi W, Goldberg R, Roh YS, Choi J, Kwatra SG. Itch: Pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Jan;86(1):17-34. doi: 10.1016/j.jaad.2021.07.078. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34648873.
2. Cevikbas F, Lerner EA. Physiology and pathophysiology of itch. *Physiological Reviews*. 2020;100(3):945-982.
3. Balak DMW, Kemperman PMH, Thio HB. Chronische jeuk [Chronic itch]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2021; Jan 21;165:D5199. Dutch. PMID: 33651503.
4. Wang F, Kim BS. Itch: A paradigm of neuroimmune crosstalk. *Immunity*. 2020(52)5:753-766. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.008>.
5. Hill RZ, Loud MC, Dubin AE et al. PIEZO1 transduces mechanical itch in mice. *Nature*. 2022;607:104-110. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04860-5>
6. Vogel G. Hot—and cool—research wins Nobel Prize in physiology or medicine. *Science* 2021;4 Oct. doi: 10.1126/science.acx9265.
7. Thio HB, et al. NVDV Richtlijn Chronische jeuk [Chronic pruritus]. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol*. 2022;7:18-23. Dutch. Official publication date 30 September 2022.
8. Fowler E, Yosipovitch G. Chronic itch management: therapies beyond those targeting the immune system. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019 Aug;123(2):158-165. doi: 10.1016/j.anai.2019.01.016. Epub 2019 Jan 25. PMID: 30685562.

CORRESPONDENTIEADRES

Hok Bing Thio

E-mail: h.thio@erasmusmc.nl