



# Neuropathischer Pruritus – evidenzbasierte Behandlungsempfehlungen

Panoraia Baka · Frank Birklein

Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland

## Zusammenfassung

Der neuropathische Pruritus ist ein bisher vernachlässigtes Symptom einer Vielzahl von neurologischen Erkrankungen. Mechanische Engpasssyndrome peripherer Nerven oder Nervenwurzeln, raumfordernde Läsionen des Zentralnervensystems, chronisch-entzündliche neurologische Erkrankungen oder eine Polyneuropathie können einen neuropathischen Pruritus verursachen. Selbst wenn die Identifizierung der zugrunde liegenden neurologischen Erkrankung erfolgreich ist, ist eine kausale Therapie nicht immer möglich, sodass eine effiziente symptomatische Behandlung die einzige therapeutische Option darstellt. Der Zweck dieser Übersichtsarbeit ist, die aktuelle Literatur zu verschiedenen Wirkstoffen und Therapieoptionen bei der Behandlung des neuropathischen Pruritus darzustellen.

### Schlüsselwörter

Chronischer Pruritus · Neuropathischer Juckreiz · Gabapentinoide · Antidepressiva · Brachioradialer Pruritus

## Einleitung

Der neuropathische Pruritus ist ein bisher vernachlässigtes Symptom einer Vielzahl von neurologischen Erkrankungen [1]. Eine allgemein akzeptierte Definition gibt es bisher nicht, aber ähnlich wie die neuropathischen Schmerzen [2] entsteht der neuropathische Pruritus auch durch eine Läsion oder Erkrankung peripherer oder zentraler Strukturen des somatosensorischen Nervensystems. Beim Post-Zoster-Pruritus [3–5] und bei mechanischen Engpasssyndromen peripherer Nerven oder Nervenwurzeln, wie z.B. brachioradialer Pruritus [6–8], Notalgia paraesthetica [9, 10] sowie Pruritus bei Radikulopathien [11] ist der Juckreiz regional auf ein Innervationsgebiet begrenzt. Raumfordernde Läsionen des zentralen Nervensystems [12–20] und chronisch-entzündliche neurologische Erkrankungen [21, 22] sind seltene Ursachen eines neuropathischen Juckreizes mit variablem klinischem Erscheinungsbild. Immer häufiger wird ein generalisierter Pruritus einhergehend mit chronischen neuropathischen Schmerzen und Sensibilitäts-

störungen als Symptom einer Polyneuropathie [23] und insbesondere der Small-fiber-Neuropathie [1, 24] erkannt. Im weiteren Sinne kann auch die Pathologie der intraepidermalen Nervenfasern bei dermatologischen Erkrankungen wie Keloiden [25] und Verbrennungen [4, 26, 27] unter dem Begriff neuropathischer Juckreiz eingeordnet werden.

Obwohl viele grundlegende Konzepte für die Entstehung des neuropathischen Juckreizes charakterisiert wurden, bleibt dessen Pathophysiologie unklar [28]. Eine häufige Überlappung von neuropathischem Pruritus und Schmerz [3, 29] hat das Forschungsinteresse geweckt und aufgrund dieser Gemeinsamkeit wurden Medikamente und Verfahren, die aus der Therapie neuropathischer Schmerzen bekannt sind, in der Behandlung des neuropathischen Juckreizes eingesetzt. In der aktuellen europäischen Leitlinie zur Behandlung des chronischen Pruritus findet sich nur eine Expertenempfehlung zur Behandlung des neuropathischen Pruritus mit Pregabalin oder Gabapentin [30]. Die Entwicklung einer wirksamen Strategie zur adäquaten



QR-Code scannen &amp; Beitrag online lesen

Linderung von Juckreiz ist nicht nur für Dermatologen, sondern jetzt auch für Neurologen wichtig.

### Eingeschlossene Studien

Zur Identifizierung der einzuschließenden Studien wurden detaillierte Suchstrategien in den folgenden Datenbanken verfolgt: PubMed (National Library of Medicine, National Institutes of Health) und Scopus (Elsevier). Die Suchstrategien verwendeten eine Kombination von Schlüsselwörtern für die folgenden Begriffe: neuropathic pruritus/itch, neuropathic itch medication/treatment, notalgia paresthetica, postherpetic pruritus/itch, post-burn pruritus, brachioradial pruritus. Diese Übersichtsarbeit umfasste 38 Veröffentlichungen, die insgesamt 459 erwachsene Patientinnen und Patienten und 41 Kinder mit neuropathischem Pruritus sowie 55 gesunde Probanden umfassten, bei denen experimentell induzierter Pruritus getestet wurde. Bis auf 2 doppelblinde, placebokontrollierte Studien [31, 32] handelt es sich bei den meisten Publikationen um Einzelfallberichte, Fallserien oder retrospektive Studien, die keine Metaanalyse erlauben.

### Gabapentinoide (Gabapentin, Pregabalin)

Gabapentinoide gehören zu den am häufigsten verwendeten Medikamenten zur Behandlung des chronischen Pruritus [33–37]. In einem Mausmodell mit durch Oxazolol induzierter chronischer atopischer Dermatitis war die Reduktion des Kratzverhaltens durch die Behandlung mit Pregabalin und Gabapentin auf die Bindung an die  $\alpha_2\delta$ -1-Untereinheit der spannungsgesteuerten Kalziumkanäle im Spinalganglion zurückzuführen [38]. Die Wirkung von Pregabalin auf den Juckreiz nach Verbrennungen wurde in einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie untersucht. Neunzig Patienten, deren Körperoberfläche zu mehr als 5% betroffen war, wurden eingeschlossen. Pregabalin wurde in einer Dosis von 75 mg 2-mal täglich verabreicht und individuell auf 2-mal 300 mg pro Tag erhöht. Hierbei wurde nach 28 Tagen eine signifikante Reduktion ( $p < 0,01$ ) der Juckreizintensität bei Patienten in der

Pregabalingruppe im Vergleich zur Placebogruppe beschrieben, insbesondere haben Patienten mit einer großflächigen Verbrennung davon profitiert [31]. Auch bei Kindern mit Verbrennungen scheint Gabapentin wirksam zu sein [39]. Dabei wurde berichtet, dass innerhalb von 24 h nach Beginn der Behandlung alle Kinder über eine deutliche Verringerung des Juckreizes berichteten, und so wurde die Einnahme von Antihistaminika reduziert. Ein gutes Ansprechen auf Gabapentinoide zeigten auch Patienten, mit einem seltenen hereditären Syndrom mit paroxysmalem neuropathischem Juckreiz, welches durch eine Variante im *SCN9A*-Gen (*SCN9A*: sodium voltage-gated channel alpha subunit 9; das für den Nav1.7-Natriumkanal codiert) verursacht wird [40], aber auch bei Patienten mit 2 seltenen Collagen Type VI Alpha 5 Chain gemäß COL6A5-Varianten mit chronischem proximal betontem Juckreiz und nachgewiesener Small-fiber-Neuropathie [41]. In einer weiteren, nicht-randomisierten Studie führte der Einsatz von Gabapentin zu einer signifikanten Verbesserung des Juckreizes bei 20 Patienten mit Notalgia paraesthetica, dabei lag der mittlere Juckreizwert vor der Behandlung bei 9,5 auf der visuellen Analogskala (VAS) und sank nachher auf 5 ( $p = 0,002$ ; [42]). In einer Fallserie mit 14 Patienten mit multisegmentalem neuropathischem Pruritus aufgrund von degenerativen Bandscheibenveränderungen bemerkten 12 davon eine über 75%ige Verbesserung nach der Behandlung mit Gabapentin (300–1200 mg täglich), davon 2 mit zusätzlicher Gabe von Mirtazapin (7,5 mg; [43]). Einzelne Fallbeobachtungen zeigen ebenfalls eine positive Wirkung von Gabapentin 300 mg 3- bis 6-mal täglich auf den brachioradialen Pruritus [44].

### Antidepressiva

Für die orale Gabe von Antidepressiva gibt es nur Einzelberichte, z. B. zur Behandlung der Notalgia paraesthetica mit 10 mg Amitriptylin abends, hier zeigte sich eine Reduktion der Juckreizintensität von 7 auf 4 auf der VAS nach einer 3-monatigen Behandlung [45]. Die lokale Anwendung von 1% Amitriptylin/0,5% Ketamin war im Einzelfall erfolgreich in der Behandlung des therapierefraktären brachioradialen Pruri-

tus [46] und postherpetischen trigeminalen Pruritus [47]. Doxepin, ein trizyklisches Antidepressivum mit antihistaminischen Eigenschaften, wird lokal als 5%ige Creme erfolgreich bei Patienten mit Juckreiz bei dermatologischen Erkrankungen wie der atopischen oder ekzematösen Dermatitis angewendet [48, 49]. Zur Behandlung des Pruritus nach Verbrennungen zeigte sich die lokale Anwendung von Doxepinsalbe in einer Studie wirksamer im Vergleich zu oralen Antihistaminika [50]. Hierbei berichteten 50% der Patienten, die Doxepinsalbe verwendeten, einen kompletten Rücklauf des Juckreizes innerhalb von 3 Monaten im Vergleich zu nur 10% der Patienten, die orale Antihistaminika einnahmen. Die verfügbaren Studienergebnisse sind jedoch widersprüchlich, da eine placebokontrollierte Studie [51] die Juckreizintensität nicht unterschiedlich ( $p = 0,994$ ) zeigte, und eine Empfehlung kann hierzu nicht ausgesprochen werden.

### Capsaicin

Die lokale Applikation von Capsaicin, dem Inhaltsstoff scharfer Chilischoten, aktiviert die Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1)-Rezeptoren, die auf Keratinozyten und primär afferenten C-Fasern vorkommen [32]. Der Behandlungserfolg nach einer 4-wöchigen Behandlung mit 0,025% Capsaicinsalbe bei Notalgia paraesthetica wurde bereits 1995 bei 70% der mit Capsaicin behandelten Patienten vs. 30% der mit dem Vehikel behandelten Patienten nachgewiesen [32]. Beobachtungsstudien und Fallserien sprechen für eine schnellere Wirksamkeit eines 8%igen Capsaicin-Pflasters beim neuropathischen Pruritus [52–54] auch im Rahmen einer Small-fiber-Neuropathie [55]. Was noch offen bleibt, ist die Dauer der juckreizstillenden Wirkung, aufgrund pharmakologischer Überlegungen kann jedoch von einer Wirksamkeit von bis zu 3 Monaten ausgegangen werden.

### Lokalanästhetika

Lokalanästhetika wurden als Creme (2,5% Lidocain und 2,5% Prilocain [56, 57]), als 5%iges lidocainhaltiges Pflaster [58] sowie regionalanästhetisch (Nervenblockade mit Tetracain und Bupivacain; [59, 60])

Tab. 1 Zusammenfassung der in der Literatur beschriebenen Therapien des neuropathischen Pruritus			
	Therapiemöglichkeiten	Quelle	Qualität der Evidenz
Postherpetischer Juckreiz	2% Amitriptylin + 0,5% ketaminhaltiges Gel 5%iges Lidocainpflaster über max. 12 h/d 4%iges Tetracain, gelöst mit 0,5%igem Bupivacain s.c.: supraorbitale Injektion von 20 mg Tetracain in 0,5 ml 0,5%igem Bupivacain	[47] [58] [59]	Fallbericht Fallbericht Fallbericht
Brachioradialer Pruritus	1% Amitriptylin + 0,5% Ketaminsalbe: lokal 3- bis 4-mal/d 8%iges Capsaicinpflaster über ca. 60 min Gabapentin 900–1800 mg/d	[46] [52–54] [43]	Fallbericht Retrospektive Studie & Fallserien Fallserie
Notalgia paraesthetica	Gabapentin 300 mg/d für 4 Wochen Amitriptylin 10 mg/d für 9 Monate 0,025%ige Capsaicinsalbe 3- bis 5-mal/d für 4 Wochen 2%iges Lidocain intradermal (1 cc) + 0,9%iges NaCl (5 cc), 0,2–0,3 cc lokal in Abständen von 1 cm injiziert	[42] [45] [32] [61]	Nichtrandomisierte klinische Studie Fallbericht Doppelblinde RCT Fallbericht
Radikulopathien	Gabapentin 300–1200 mg/d	[43]	Fallserie
Z. n. Verbrennungen	Pregabalin 75 mg × 2, bis auf 300 mg/d Naltrexon 50 mg/d BTX-A individuell TENS 1 h/d für 3 Wochen	[31] [72] [68] [73, 74]	Doppelblinde, placebokontrollierte Studie Fallserie Retrospektive Studie Pilotstudie, Fallbericht

zur Behandlung des neuropathischen Pruritus versucht. In einer Studie mit 20 Patienten mit Notalgia paraesthetica wurde in 3 Sitzungen verdünntes 2%iges Lidocain intradermal in den oberen Rückenbereich in Abständen von 1 cm um das betroffene Areal und segmental entlang der Dornfortsätze C2–T6 injiziert. Dadurch kam es zu einer signifikanten Reduktion der Juckintensität von 7 auf 1 auf der VAS nach der dritten Behandlung ( $p < 0,001$ ; [61]).

### Botulinumtoxin A (BTX-A)

Botulinumtoxin blockiert die Freisetzung von Acetylcholin aus cholinergen Neuronen [62] und hemmt die Freisetzung von anderen Transmittern wie Glutamat, Substanz P und Calcitonin-Gen-verbundtem Peptid (CGRP) aus peripheren sudomotorischen und sensorischen Nervenendigungen [63, 64]. Experimentell konnte gezeigt werden, dass nach einem Histamin-Prick-Test die Behandlung mit BTX-A (vs. Isotonische Kochsalzlösung) nicht nur die Juckintensität ( $p < 0,001$ ), sondern auch die Juckfläche ( $p = 0,011$ ), die Dauer des Juckreizes ( $p < 0,001$ ), den Blutfluss und die Hauttemperatur verringerte ( $p < 0,001$ ; [65]). Bei der Notalgia paraesthetica erbrachte eine Fallserie von jedoch nur 2 Patientinnen nach Injektion von 16 bis 25 U BTX-A ein positives Ergebnis [66]. In einer kleinen, gut kontrollierten Studie mit 20 Patienten mit Notalgia paraesthetica hatte jedoch BTX-A im Vergleich zu Placebo keinen Ef-

fekt gezeigt [67]. Wahrscheinlich effektiver ist BTX-A bei Patienten mit Juckreiz nach Verbrennungen, wobei der juckreizstillende Effekt von BTX-A ca. 9 Monate anhielt [68]. Interessant ist auch ein kürzlich veröffentlichter Fallbericht über die Linderung des schweren neuropathischen Juckreizes bei einem 58-jährigen Patienten mit primär progredienter multipler Sklerose durch lokale intradermale Injektionen von BTX-A [22].

### Naltrexon

Morphin, pharmakologisch ein nichtselektiver Opioidrezeptoragonist, verursacht bei vielen Schmerzpatienten Juckreiz als Nebenwirkung [69]. Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht klar, aber in einer tierexperimentellen Studie mit intrathekal induziertem Morphin wurde gezeigt, dass es auf die  $\mu$ -Opioidrezeptoren auf spinalen inhibitorischen Interneuronen wirkt und zur Enthemmung des spinalen Juckreizkreislaufs führt [70]. Umgekehrt konnten Opioidrezeptorantagonisten das Kratzen auch bei experimentellem Juckreiz im Tierversuch unterdrücken [71]. In einer klinischen Studie mit 15 Patienten mit Pruritus nach Verbrennung gaben 72% der Patienten an, dass sie mit der Linderung des Juckreizes durch Naltrexon zufrieden waren, und 69% konnten die Einnahme anderer Medikamente zur Behandlung des Pruritus reduzieren oder absetzen [72].

### Transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) und kutane Feldstimulation (CFS)

Die TENS erwies sich in 2 Studien, eine davon randomisiert-kontrolliert, bei Patienten mit Juckreiz nach Verbrennungen als wirksam [73, 74]. Eine neue Methode, die kutane Feldstimulation (CFS), welche die C-Fasern stimuliert [75], zeigte sich erfolgreich zur Linderung des Juckreizes bei brachioradialen Pruritus und Notalgia paraesthetica. Dabei ging die Reduktion des Juckreizes mit einer Degeneration epidermaler Nervenfasern einher, was durch den Verlust der Immunreaktivität des Protein-Genprodukts 9.5 in den Hautbiopsien zu Beginn und Ende der Behandlung belegt wurde [76].

### Akupunktur

In einer retrospektiven Analyse fand sich, dass Akupunktur bei 12 von 16 Patienten mit neuropathischem Juckreiz eine symptomatische Linderung des Juckreizes bewirkte [77]. Es gibt keine kontrollierten Studien zur Akupunktur bei neuropathischem Juckreiz. Bei atopischer Dermatitis war jedoch in einer kleinen randomisierten, kontrollierten Studie die Akupunktur mindestens so wirksam wie die Einnahme von Cetirizin [78].

## Weitere Therapiemöglichkeiten

In der Literatur finden sich noch folgende interessante Einzelberichte. Eine erfolgreiche Behandlung des Pruritus wurde bei einem Patienten mit amyotropher Lateralsklerose durch Cannabinoide [79] beschrieben. Eine Besserung des Juckens und des Kratzverhaltens ist bei einer Patientin mit postherpetischem Pruritus durch die intranasale Gabe von Butorphanol und Risperidon [80] dokumentiert. Butorphanol ist ein Opioid, das als Agonist auf die  $\kappa$ - und  $\delta$ -Opioidrezeptoren und als Antagonist auf die  $\mu$ -Opioidrezeptoren wirkt [81], und Risperidon, ein Neuroleptikum, wurde erfolgreich zur Behandlung von Patienten mit einer wahnhaften Parasitose eingesetzt [82, 83]. Bei einem Patienten mit Post-Zoster-Pruritus im Bereich des N. trigeminus führte die hochthorakale epidurale Infusion von Bupivacain und Clonidin zu einer Linderung der Symptomatik [84].

## Schlussfolgerung

Eine optimale Behandlung des neuropathischen Pruritus gibt es derzeit nicht. Noch fehlen größere, kontrollierte Medikamentenstudien sowie ein allgemein akzeptierter pathophysiologischer Ansatz. Wahrscheinlich ist ein multimodales Therapiekonzept ähnlich wie bei chronischen neuropathischen Schmerzen notwendig, jedoch auch dazu gibt es keine belastbaren Daten. Bis dahin sollten wir zumindest die vorhandene geringe Evidenz (s. **Tab. 1**), die in diesem Artikel dargestellt ist, nutzen, um erfolgreiche Behandlungskonzepte zum Wohle der Patienten zu erstellen.

### Korrespondenzadresse

#### Panoraia Baka

Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Mainz  
Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz, Deutschland  
panoraia.baka@unimedizin-mainz.de

**Funding.** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** P. Baka und F. Birklein geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

## Literatur

- Oaklander AL (2011) Neuropathic itch. *Semin Cutan Med Surg* 30(2):87–92
- Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI et al (2019) The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain* 160(1):53–59
- Oaklander AL, Bowsher D, Galer B, Haanpää M, Jensen MP (2003) Herpes zoster itch: preliminary epidemiologic data. *J Pain* 4(6):338–343
- Letter LK (1974) Post-herpetic pruritus. *BMJ* 4(5937):165
- Oaklander AL (2017) The pathology of postherpetic neuralgia and postherpetic itch. In: Watson CPN, Gershon AA, Oxman MN (Hrsg) *Herpes zoster: postherpetic neuralgia and other complications: focus on treatment and prevention*. Springer, Cham, S 141–156
- Robbins BA, Schmieder GJ (2021) Brachioradial Pruritus. *StatPearls, Treasure Island*
- Marziniak M, Phan NQ, Raap U, Siepmann D, Schürmeyer-Horst F, Pogatzki-Zahn E et al (2011) Brachioradial pruritus as a result of cervical spine pathology: the results of a magnetic resonance tomography study. *J Am Acad Dermatol* 65(4):756–762
- Goodkin R, Wingard E, Bernhard JD (2003) Brachioradial pruritus: cervical spine disease and neurogenic/neuropathic [corrected] pruritus. *J Am Acad Dermatol* 48(4):521–524
- Savk O, Savk E (2005) Investigation of spinal pathology in notalgia paresthetica. *J Am Acad Dermatol* 52(6):1085–1087
- Savk E, Savk O, Bolukbasi O, Culhaci N, Dikicioğlu E, Karaman G et al (2000) Notalgia paresthetica: a study on pathogenesis. *Int J Dermatol* 39(10):754–759
- Cohen AD, Vander T, Medvendovsky E, Biton A, Naimer S, Shalev R et al (2005) Neuropathic scrotal pruritus: anogenital pruritus is a symptom of lumbosacral radiculopathy. *J Am Acad Dermatol* 52(1):61–66
- Canavero S, Bonicalzi V, Massa-Micon B (1997) Central neurogenic pruritus: a literature review. *Acta Neurol Belg* 97(4):244–247
- Adreev VC, Petkov I (1975) Skin manifestations associated with tumours of the brain. *Br J Dermatol* 92(6):675–678
- Gnirs K, Prélud P (2005) Cutaneous manifestations of neurological diseases: review of neuropathophysiology and diseases causing pruritus. *Vet Dermatol* 16(3):137–146
- Crane DA, Jaffee KM, Kundu A (2009) Intractable pruritus after traumatic spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 32(4):436–439
- Dey DD, Landrum O, Oaklander AL (2005) Central neuropathic itch from spinal-cord cavernous hemangioma: a human case, a possible animal model, and hypotheses about pathogenesis. *Pain* 113(1–2):233–237
- Wolking S, Lerche H, Dihné M (2013) Episodic itch in a case of spinal glioma. *BMC Neurol* 13:124
- Wermelt J, Ständer S, Pereira MP, Mannil M (2021) Chronic brachioradial pruritus in cervical spine meningioma. *Hautarzt*. <https://doi.org/10.1007/s00105-021-04897-z>
- Pereira MP, Görg M, Zeidler C, Ständer S (2021) Periumbilical neuropathic pruritus in an infant: presentation of a spinal intramedullary neoplasm. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. <https://doi.org/10.1111/jdv.17696>
- Fitzek S, Baumgärtner U, Marx J, Joachimski F, Axer H, Witte OW et al (2006) Pain and itch in Wallenberg's syndrome: anatomical-functional correlations. *Suppl Clin Neurophysiol* 58:187–194
- Elsone L, Townsend T, Mutch K, Das K, Boggild M, Nurmikko T et al (2013) Neuropathic pruritus (itch) in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 19(4):475–479
- Portugal DM, Ferreira EF, Camões-Barbosa A (2021) Botulinum toxin type A therapy for bilateral focal neuropathic pruritus in multiple sclerosis: a case report. *Int J Rehabil Res*. <https://doi.org/10.1097/MRR.0000000000000495>
- Steinhoff M, Schmelz M, Szabó IL, Oaklander AL (2018) Clinical presentation, management, and pathophysiology of neuropathic itch. *Lancet Neurol* 17(8):709–720
- Pereira MP, Derichs L, Meyer Zu Hörste G, Agelopoulos K, Ständer S (2020) Generalized chronic itch induced by small-fibre neuropathy: clinical profile and proposed diagnostic criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 34(8):1795–1802
- Lee SS, Yosipovitch G, Chan YH, Goh CL (2004) Pruritus, pain, and small nerve fiber function in keloids: a controlled study. *J Am Acad Dermatol* 51(6):1002–1006
- Ward RS, Saffle JR, Schnebly WA, Hayes-Lundy C, Reddy R (1989) Sensory loss over grafted areas in patients with burns. *J Burn Care Rehabil* 10(6):536–538
- Malenfant A, Forget R, Amsel R, Papillon J, Frigon JY, Choinière M (1998) Tactile, thermal and pain sensibility in burned patients with and without chronic pain and paresthesia problems. *Pain* 77(3):241–251
- Steinhoff M, Oaklander AL, Szabó IL, Ständer S, Schmelz M (2019) Neuropathic itch. *Pain* 160:S11–S16
- Binder A, Koroschetz J, Baron R (2008) Disease mechanisms in neuropathic itch. *Nat Clin Pract Neurol* 4(6):329–337

## Neuropathic pruritus—Evidence-based treatment recommendations

Neuropathic pruritus is a previously neglected symptom of a wide range of neurological diseases. Peripheral nerve or root compression syndromes, space-occupying lesions of the central nervous system, chronic inflammatory neurological diseases and polyneuropathy can cause neuropathic pruritus. Even when the identification of the underlying neurological disease is successful, a direct causal treatment is not always possible, hence an effective symptomatic treatment remains the only therapeutic option. The purpose of this review article is to present the current literature on various therapeutic agents and options in the treatment of neuropathic pruritus.

### Keywords

Chronic pruritus · Neuropathic itch · Gabapentinoids · Antidepressants · Brachioradial pruritus

30. Weishaar E, Szepietowski JC, Dalgard FJ, Garco-vich S, Gieler U, Giménez-Arnau AM et al (2019) European S2k guideline on chronic pruritus. *Acta Derm Venereol* 99(5):469–506
31. Gray P, Kirby J, Smith MT, Cabot PJ, Williams B, Doecke J et al (2011) Pregabalin in severe burn injury pain: a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Pain* 152(6):1279–1288
32. Wallengren J, Klinker M (1995) Successful treatment of notalgia paresthetica with topical capsaicin: vehicle-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Acad Dermatol* 32(2 Pt 1):287–289
33. Sreekantaswamy SA, Mollanazar N, Butler DC (2021) Gabapentinoids for pruritus in older adults: a narrative review. *Dermatol Ther* 11(3):669–679
34. Kouwenhoven TA, van de Kerkhof PCM, Kamsteeg M (2019) Use of systemic treatment in patients with chronic pruritus: a survey of dermatologists in the Netherlands. *Acta Derm Venereol* 99(3):304–308
35. Ishida JH, McCulloch CE, Steinman MA, Grimes BA, Johansen KL (2018) Gabapentin and pregabalin use and association with adverse outcomes among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 29(7):1970–1978
36. Foroutan N, Nikvarz N (2016) Role of pregabalin in management of pruritus: a literature review. *J Pharm Pharm Sci* 19(4):465–474
37. Yosipovitch G, Bernhard JD (2013) Clinical practice. Chronic pruritus. *N Engl J Med* 368(17):1625–1634
38. Tsukumo Y, Matsumoto Y, Miura H, Yano H, Manabe H (2011) Gabapentin and pregabalin inhibit the itch-associated response induced by the repeated application of oxazolone in mice. *J Pharmacol Sci* 115(1):27–35
39. Mendham JE (2004) Gabapentin for the treatment of itching produced by burns and wound healing in children: a pilot study. *Burns* 30(8):851–853
40. Devigili G, Eleopra R, PIERRO T, Lombardi R, Rinaldo S, Lettieri C et al (2014) Paroxysmal itch caused by gain-of-function Nav1.7 mutation. *Pain* 155(9):1702–1707
41. Martinelli-Boneschi F, Colombi M, Castori M, Devigili G, Eleopra R, Malik RA et al (2017) COL6A5 variants in familial neuropathic chronic itch. *Brain* 140(3):555–567
42. Maciel AA, Cunha PR, Laraia IO, Trevisan F (2014) Efficacy of gabapentin in the improvement of pruritus and quality of life of patients with notalgia paresthetica. *An Bras Dermatol* 89(4):570–575
43. Ward RE, Veerula VL, Ezra N, Travers JB, Mousdicas N (2016) Multilevel symmetric neuropathic pruritus (MSNP) presenting as recalcitrant “generalized” pruritus. *J Am Acad Dermatol* 75(4):774–781
44. Winhoven SM, Coulson IH, Bottomley WW (2004) Brachioradial pruritus: response to treatment with gabapentin. *Br J Dermatol* 150(4):786–787
45. Yeo B, Tey HL (2013) Effective treatment of notalgia paresthetica with amitriptyline. *J Dermatol* 40(6):505–506
46. Poterucha TJ, Murphy SL, Davis MDP, Sandroni P, Rho RH, Warndahl RA et al (2013) Topical amitriptyline-ketamine for the treatment of brachioradial pruritus. *JAMA Dermatol* 149(2):148–150
47. Griffin JR, Davis MD (2015) Amitriptyline/Ketamine as therapy for neuropathic pruritus and pain secondary to herpes zoster. *J Drugs Dermatol* 14(2):115–118
48. Drake LA, Fallon JD, Sober A (1994) Relief of pruritus in patients with atopic dermatitis after treatment with topical doxepin cream. *J Am Acad Dermatol* 31(4):613–616
49. Drake LA, Millikan LE (1995) The antipruritic effect of 5% doxepin cream in patients with eczematous dermatitis. *Doxepin Study Group. Arch Dermatol* 131(12):1403–1408
50. Demling R, De Santi L (2002) Topical doxepin significantly decreases itching and erythema in the healed burn wound compared to oral antihistamines. *J Burn Care Rehabil* 23(suppl\_2):S81
51. Kwa KAA, Legemate CM, Pijpe A, Meij-de VA, Middelkoop E, van Baar ME et al (2020) Doxepin cream is not effective in reducing itch in burn scar patients: A multicenter triple-blind randomized clinical crossover trial. *Burns* 46(2):340–346
52. Andersen HH, Arendt-Nielsen L, Elberling J (2017) Topical capsaicin 8% for the treatment of neuropathic itch conditions. *Clin Exp Dermatol* 42(5):596–598
53. Zeidler C, Lüling H, Dieckhöfer A, Osada N, Schedel F, Steinke S et al (2015) Capsaicin 8% cutaneous patch: a promising treatment for brachioradial pruritus? *Br J Dermatol* 172(6):1669–1671
54. Steinke S, Gutknecht M, Zeidler C, Dieckhöfer AM, Herrlein O, Lüling H et al (2017) Cost-effectiveness of an 8% capsaicin patch in the treatment of brachioradial pruritus and notalgia paraesthetica, two forms of neuropathic pruritus. *Acta Derm Venereol* 97(1):71–76
55. Misery L, Erfan N, Castela E, Brenaut E, Lanteri-Minet M, Lacour JP et al (2015) Successful treatment of refractory neuropathic pruritus with capsaicin 8% patch: a bicentric retrospective study with long-term follow-up. *Acta Derm Venereol* 95(7):864–865
56. Shuttleworth D, Hill S, Marks R, Connelly DM (1988) Relief of experimentally induced pruritus with a novel eutectic mixture of local anaesthetic agents. *Br J Dermatol* 119(4):535–540
57. Kopecky EA, Jacobson S, Bch MB, Hubley P, Palozzi L, Clarke H M et al (2001) Safety and pharmacokinetics of EMLA in the treatment of postburn pruritus in pediatric patients: a pilot study. *J Burn Care Rehabil* 22(3):235–242
58. Oaklander AL, Cohen SP, Raju SVY (2002) Intractable postherpetic itch and cutaneous deafferentation after facial shingles. *Pain*. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(01\)00400-6](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(01)00400-6)
59. Yamanaka D, Kawano T, Shigematsu-Locatelli M, Nishigaki A, Kitamura S, Aoyama B et al (2016) Peripheral nerve block with a high concentration of tetracaine dissolved in bupivacaine for intractable post-herpetic itch: a case report. *JA Clin Rep* 2(1):43
60. Peterson RC, Patel L, Cubert K, Gulati A (2009) Serial stellate ganglion blocks for intractable postherpetic itching in a pediatric patient: a case report. *Pain Physician* 12(3):629–632
61. Mülkoğlu C, Nacı B (2020) Notalgia paresthetica: clinical features, radiological evaluation, and a novel therapeutic option. *BMC Neurol* 20(1):191
62. Dressler D, Saberi AF (2005) Botulinum toxin: mechanisms of action. *Eur Neurol* 53(1):3–9
63. Aoki KR (2003) Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. *Headache* 43(Suppl 1):S9–15
64. Kim YS, Hong ES, Kim HS (2017) Botulinum toxin in the field of dermatology: novel indications. *Toxins* 9(12):403
65. Gazerani P, Pedersen NS, Drewes AM, Arendt-Nielsen L (2009) Botulinum toxin type A reduces histamine-induced itch and vasomotor responses in human skin. *Br J Dermatol* 161(4):737–745
66. Weinfeld PK (2007) Successful treatment of notalgia paresthetica with botulinum toxin type A. *Arch Dermatol* 143(8):980–982
67. Maari C, Marchessault P, Bissonnette R (2014) Treatment of notalgia paresthetica with botulinum toxin A: a double-blind randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 70(6):1139–1141
68. Akhtar N, Brooks P (2012) The use of botulinum toxin in the management of burns itching: preliminary results. *Burns* 38(8):1119–1123
69. Fischer HBJ, Scott PV (1982) Spinal opiate analgesia and facial pruritus. *Anaesthesia* 37(7):777–778
70. Wang Z, Jiang C, Yao H, Chen O, Rahman S, Gu Y et al (2020) Central opioid receptors mediate morphine-induced itch and chronic itch via disinhibition. *Brain* 144(2):665–681
71. Inagaki N, Nakamura N, Nagao M, Kawasaki H, Nagai H (2000) Inhibition of passive cutaneous anaphylaxis-associated scratching behavior by  $\mu$ -opioid receptor antagonists in icr mice. *Int Arch Allergy Immunol* 123(4):365–368
72. LaSalle L, Rachelska G, Nedelec B (2008) Naltrexone for the management of post-burn pruritus: a preliminary report. *Burns* 34(6):797–802
73. Hettrick HH, O'Brien K, Laznick H, Sanchez J, Gorga D, Nagler W et al (2004) Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation for the management of burn pruritus: a pilot study. *J Burn Care Rehabil* 25(3):236–240
74. Whitaker C (2001) The use of TENS for pruritus relief in the burns patient: an individual case report. *J Burn Care Rehabil* 22(4):274–276
75. Nilsson H-J, Levinsson A, Schouenborg J (1997) Cutaneous field stimulation (CFS): a new powerful method to combat itch. *Pain* 71(1):49–55
76. Wallengren J, Sundler F (2001) Cutaneous field stimulation in the treatment of severe itch. *Arch Dermatol* 137(10):1323–1325

77. Stellon A (2002) Neurogenic pruritus: an unrecognized problem? A retrospective case series of treatment by acupuncture. *Acupunct Med* 20(4):186–190
78. Pfab F, Kirchner MT, Huss-Marp J, Schuster T, Schalock PC, Fuqin J et al (2012) Acupuncture compared with oral antihistamine for type I hypersensitivity itch and skin response in adults with atopic dermatitis: a patient- and examiner-blinded, randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Allergy* 67(4):566–573
79. Lou K, Murphy S, Talbot C (2021) Cannabinoids for the treatment of refractory neuropathic pruritus in amyotrophic lateral sclerosis: a case report. *Palliat Med*. <https://doi.org/10.1177/02692163211045314>
80. Ingrassi G, Arbrouk M, Haitz K, Kirsner R, Yosipovitch G (2021) A protracted, postherpetic neuralgic ulcer treated with risperidone and intranasal butorphanol. *JAAD Case Rep* 15:7–10
81. Khanna R, Kwon CD, Patel SP, Belzberg M, Williams KA, Khanna R et al (2020) Intranasal butorphanol rescue therapy for the treatment of intractable pruritus: A case series from the Johns Hopkins Itch Clinic. *J Am Acad Dermatol* 83(5):1529–1533
82. Reszke R, Szepietowski JC (2019) Can we use psychoactive drugs to treat pruritus? *Exp Dermatol* 28(12):1422–1431
83. Liddle PF, Lane CJ, Ngan ET (2000) Immediate effects of risperidone on cortico-striato-thalamic loops and the hippocampus. *Br J Psychiatry* 177:402–407
84. Elkersh MA, Simopoulos TT, Malik AB, Cho EH, Bajwa ZH (2003) Epidural clonidine relieves intractable neuropathic itch associated with herpes zoster-related pain. *Reg Anesth Pain Med* 28(4):344–346