

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-316 Nemolizumab

Stand: Januar 2024

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

**Nemolizumab
[Prurigo nodularis]**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Phototherapie: NB-UV-B-Bestrahlungen

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschluss zu Dupilumab vom 5. Oktober 2023

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nemolizumab	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Behandlung der Prurigo nodularis bei Erwachsenen.
Dupilumab D11AH05 Dupixent®	Dupixent ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis (PN) bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen. Stand FI: August 2023
topische Kortikosteroide (nur beispielhafte Auflistung)	
Betamethason z.B. Cordes® Beta Creme	Zur Behandlung von entzündlichen Hauterkrankungen, bei denen die Anwendung von stark wirksamen Glucocorticoiden angezeigt ist.
Hydrocortison z.B. Hydrocutan® Creme 1 %	Zur Behandlung von entzündlichen Hauterkrankungen, bei denen schwach wirksame, topisch anzuwendende Glukokortikosteroide angezeigt sind.
Triamcinolon- acetonid z.B. Volon® A Creme	Dermatosen, allergische bzw. unspezifische Entzündungen, die auf eine lokale Corticoid-Behandlung ansprechen und bei denen die Anwendung eines mittelstark wirksamen Corticoids angezeigt ist, wie z.B. akute und chronische Ekzemformen, Psoriasis vulgaris.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-316 (Nemolizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 11. Dezember 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien.....	6
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	22
Referenzen	25

Abkürzungsverzeichnis

AWMF Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften

CKD Chronic kidney disease

CNPG chronic nodular prurigo

CP chronic pruritus

CPG chronic prurigo

CPUO chronic pruritus of unknown origin

ECRI ECRI Guidelines Trust

G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss

GIN Guidelines International Network

GoR Grade of Recommendations

HR Hazard Ratio

IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

KI Konfidenzintervall

LoE Level of Evidence

NICE National Institute for Health and Care Excellence

NK1R neurokinin 1 receptor

OR Odds Ratio

PN prurigo nodularis

RR Relatives Risiko

SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network

TRIP Turn Research into Practice Database

WHO World Health Organization

1 Indikation

Prurigo nodularis bei Erwachsenen

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Prurigo nodularis* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 09.11.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 174 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 3 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Es konnten keine systematischen Reviews identifiziert werden.

3.3 Leitlinien

Weisshaar E et al., 2019 [2,3].

European Dermatology Forum (EDF)

European S2k Guideline on Chronic Pruritus.

Zielsetzung/Fragestellung

Consensus based (S2k) European guideline on chronic pruritus.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Keine systematische Suche und Bewertung der Evidenz.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- This version is an updated version of the guideline that was published in 2012 and updated in 2014

GoR

Table 5: Wording of recommendations (15, 16, 19, 20)

Strength	Wording	Symbols	Implications
Strong recommendation for the use of an intervention	'We recommend ...'	↑↑	We believe that all or almost all informed people would make that choice. Clinicians will have to spend less time on the process of decision-making, and may devote that time to overcome barriers to implementation and adherence. In most clinical situations, the recommendation may be adopted as a policy.
Weak recommendation for the use of an intervention	'We suggest ...'	↑	We believe that most informed people would make that choice, but a substantial number would not. Clinicians and health care providers will need to devote more time on the process of shared decision-making. Policy makers will have to involve many stakeholders and policy making requires substantial debate.
No recommendation with respect to an intervention	'We cannot make a recommendation with respect to ...'	0	At the moment, a recommendation in favour or against an intervention cannot be made due to certain reasons (e.g. no reliable evidence data available, conflicting outcomes, etc.)
Weak recommendation against the use of an	'We suggest against ...'	↓	We believe that most informed people would make a choice against that intervention, but a substantial number would not.

intervention			
Strong recommendation against the use of an intervention	'We recommend against ...'	↓↓	We believe that all or almost all informed people would make a choice against that intervention. This recommendation can be adopted as a policy in most clinical situations.

Recommendations

THE CLINICAL PICTURE OF CHRONIC PRURITUS

- 4.1.1. Chronic pruritus in lesional and non-lesional skin. CP may occur as a common symptom in patients with dermatoses with primary skin lesions and systemic, neurologic and psychiatric/psychosomatic diseases without primary skin lesions (9). In the 3 latter instances, the skin may appear normal or have skin lesions induced by scratching. In chronic and severe cases, patients can develop chronic prurigo (CPG), which may present as chronic nodular prurigo (CNP) or other subtypes (30). In these cases, a clinical diagnosis is difficult to establish and diagnostics should be performed.

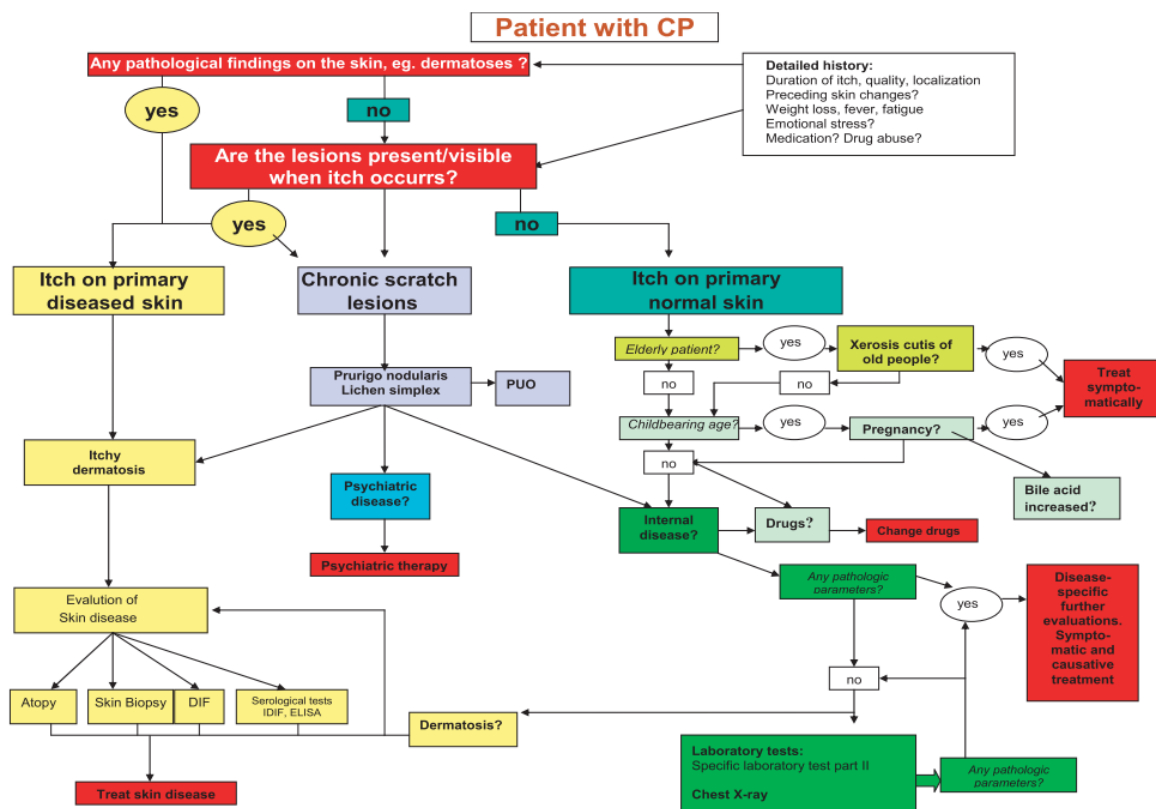


Fig. 1. Diagnostic algorithm.

- (...) Topical capsaicin's effects have been confirmed in controlled clinical trials for different pain syndromes and neuropathy, as well as notalgia paraesthetica (185), brachioradial pruritus (83), pruritic psoriasis (186, 187) and haemodialysis-related pruritus (188, 189). Case reports and case series described effects in hydroxyethyl starch-induced pruritus (190, 191), prurigo nodularis (191–194), lichen simplex (191, 193), nummular eczema (191), aquagenic pruritus (195) and psoralen and ultraviolet A (PUVA)-associated pruritus (196). Highconcentration topical capsaicin for the treatment of postherpetic neuralgia and HIV neuropathy have been evaluated in a Cochrane review (197).

Expert recommendation: We suggest topical capsaicin for localized forms of CP.

- (...) Some studies suggest that topical corticosteroids such as betamethasone valerate are effective in CNPG (203, 204). Intralesional application in single nodules of CPG may be considered but there are no studies verifying the efficacy of this therapy.

Expert recommendation: We recommend application of topical glucocorticosteroids in CP associated with inflammatory dermatoses and CPG. We recommend against topical glucocorticosteroids in CP on non-inflamed skin. We recommend against long-term treatment with topical glucocorticosteroids.

- (...) In an open study 30 patients with CNPG were treated with 75 mg pregabalin per day orally. Treatment improved itch in 76% of patients after a 3-month treatment course (303). Pregabalin 50 mg every other day or 10 mg doxepin given daily for 4 weeks in patients with CKD-associated pruritus led to a significant improvement of pruritus in both groups, but was significantly more effective in patients receiving pregabalin (304). However, regarding the use of gabapentin or pregabalin an analysis by the US Renal Data System on a large cohort issued a caveat to the use of these drugs. Their use was associated with much higher hazards of altered mental status, falls and fractures (305).

Expert recommendation: We recommend gabapentin and pregabalin in neuropathic CP and in CKD-associated pruritus. We suggest gabapentin and pregabalin for refractory CP and PUO.

- (...) In a retrospective report on 13 patients with CNPG, 10 markedly improved on methotrexate at doses of 7.5–20 mg once weekly for a minimum of 6 months (370). In a recent multicenter study, a 90% overall response rate was reported in 39 patients with difficult-to-treat prurigo using methotrexate with a median weekly dose of 15 mg (371).

Expert recommendation: We suggest cyclosporine, methotrexate and azathioprine for refractory CP associated with inflammatory dermatoses and CPG.

- (...) Several case series and case reports suggest a positive role of the NK1R antagonist aprepitant in CP, e.g. cutaneous T-cell lymphoma, solid tumours, drug-induced pruritus, CP with atopic predisposition and CNPG (377–382). However, recent controlled trials including a randomized double-blind, placebo-controlled phase-II study using topical or systemic aprepitant failed to show a benefit compared to placebo (383–385). Serlopitant is a novel NK1R antagonist that can be administered for long-term therapy. RCTs demonstrated a significant effect on pruritus of CPG and was well tolerated (386, 387).

Expert recommendation: We suggest NK1 antagonists such as serlopitant in refractory CP and CPG.

Referenzen:

9. Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, Szepietowski JC, Carstens E, Ikoma A, et al. Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol.* 2007;87(4):291-4.
30. Pereira MP, Steinke S, Zeidler C, Forner C, Riepe C, Augustin M, et al. European academy of dermatology and venereology European prurigo project: expert consensus on the definition, classification and terminology of chronic prurigo. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(7):1059-65.
183. Lysy J, Sistiery-Ittah M, Israelit Y, Shmueli A, StraussLiviatan N, Mindrul V, et al. Topical capsaicin--a novel and effective treatment for idiopathic intractable pruritus ani: a randomised, placebo controlled, crossover study. *Gut.* 2003;52(9):1323-6
185. Wallengren J, Klinker M. Successful treatment of notalgia paresthetica with topical capsaicin: vehicle-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32(2 Pt 1):287-9.
187. Ellis CN, Berberian B, Sulica VI, Dodd WA, Jarratt MT, Katz HI, et al. A double-blind evaluation of topical capsaicin in pruritic psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29(3):438-42.
188. Breneman DL, Cardone JS, Blumsack RF, Lather RM, Searle EA, Pollack VE. Topical capsaicin for treatment of hemodialysis-related pruritus. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26(1):91-4.
189. Tarng DC, Cho YL, Liu HN, Huang TP. Hemodialysisrelated pruritus: a double-blind, placebo-controlled, crossover study of capsaicin 0.025% cream. *Nephron.* 1996;72(4):617-22.

190. Szeimies RM, Stolz W, Wlotzke U, Korting HC, Landthaler M. Successful treatment of hydroxyethyl starchinduced pruritus with topical capsaicin. *Br J Dermatol.* 1994;131(3):380-2.
191. Reimann S, Luger T, Metze D. [Topical administration of capsaicin in dermatology for treatment of itching and pain]. *Hautarzt.* 2000;51(3):164-72.
192. Hoogenberg K, Tupker RA, van Essen LH, Smit AJ, Kallenberg CG. Successful treatment of ulcerating livedo reticularis with infusions of prostacyclin. *Br J Dermatol.* 1992;127(1):64-6.
193. Tupker RA, Coenraads PJ, van der Meer JB. Treatment of prurigo nodularis, chronic prurigo and neurodermatitis circumscripta with topical capsaicin. *Acta Derm Venereol.* 1992;72(6):463.
194. Ständer S, Luger T, Metze D. Treatment of prurigo nodularis with topical capsaicin. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(3):471-8.
195. Lotti T, Teofoli P, Tsampau D. Treatment of aquagenic pruritus with topical capsaicin cream. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30(2 Pt 1):232-5.
196. Kirby B, Rogers S. Treatment of PUVA itch with capsaicin. *Br J Dermatol.* 1997;137(1):152.
197. Derry S, Sven-Rice A, Cole P, Tan T, Moore R. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;28(2):CD007393.
203. Saraceno R, Chiricozzi A, Nisticò SP, Tiberti S, Chimenti S. An occlusive dressing containing betamethasone valerate 0.1% for the treatment of prurigo nodularis. *J Dermatolog Treat.* 2010;21(6):363-6.
204. Siepmann D, Lotts T, Blome C, Braeutigam M, Phan NQ, Butterfass-Bahloul T, et al. Evaluation of the antipruritic effects of topical pimecrolimus in non-atopic prurigo nodularis: results of a randomized, hydrocortisone-controlled, doubleblind phase II trial. *Dermatology.* 2013;227(4):353-60.
303. Mazza M, Guerriero G, Marano G, Janiri L, Bria P, Mazza S. Treatment of prurigo nodularis with pregabalin. *J Clin Pharm Ther.* 2013;38(1):16–8.
304. Foroutan N, Etminan A, Nikvarz N, Shojai Shahrokh Abadi M. Comparison of pregabalin with doxepin in the management of uremic pruritus: a randomized single blind clinical trial. *Hemodial Int.* 2017;21(1):63-71.
305. Ishida JH, McCulloch CE, Steinman MA, Grimes BA, Johansen KL. Gabapentin and Pregabalin Use and Association with Adverse Outcomes among Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(7):1970-9.
370. Spring P, Gschwind I, Gilliet M. Prurigo nodularis: retrospective study of 13 cases managed with methotrexate. *Clin Exp Dermatol.* 2014;39(4):468-73.
371. Klejtman T, Beylot-Barry M, Joly P, Richard MA, Debarbieux S, Misery L, et al. Treatment of prurigo with methotrexate: a multicentre retrospective study of 39 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(3):437-40.
377. Vincenzi B, Fratto ME, Santini D, Tonini G. Aprepitant against pruritus in patients with solid tumours. *Support Care Cancer.* 2010;18(9):1229-30.
378. Torres T, Fernandes I, Selores M, Alves R, Lima M. Aprepitant: Evidence of its effectiveness in patients with refractory pruritus continues. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(1):e14-5.
379. Booken N, Heck M, Nicolay JP, Klemke CD, Goerdts S, Utikal J. Oral aprepitant in the therapy of refractory pruritus in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol.* 2011;164(3):665-7.
380. Vincenzi B, Tonini G, Santini D. Aprepitant for erlotinibinduced pruritus. *N Engl J Med.* 2010;363(4):397-8.
381. Ständer S, Luger TA. NK-1 antagonists and itch. *Handb Exp Pharmacol.* 2015;226:237-55.
382. 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(6):e10968.
383. Lönndahl L, Holst M, Bradley M, Killasli H, Heilborn J, Hall MA, et al. Substance P antagonist aprepitant shows no additive effect compared with standardized topical treatment alone in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(3):324-28.
384. Ohanyan T, Schoepke N, Eirefelt S, Hoey G, Koopmann W, Hawro T, et al. Role of substance P and its receptor neurokinin 1 in chronic prurigo: a randomized, proof-of-concept, controlled trial with topical aprepitant. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(1):26-31.
385. Tsianakas A, Zeidler C, Riepe C, Borowski M, Forner C, Gerss J, et al. Aprepitant in histamine-refractory chronic nodular prurigo: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over, phase- II trial (APREPRU). *Acta Derm Venereol.* 2019; 99:379–385.
386. Yosipovitch G, Ständer S, Kerby MB, Larrick JW, Perlman AJ, Schnipper EF, et al. Serlopitant for the treatment of chronic pruritus: Results of a randomized, multicenter, placebo-controlled phase 2 clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(5):882-91.e10.
387. Ständer S, Kwon P, Hirman J, Perlman AJ, Weisshaar E, Metz M, et al. Serlopitant reduced pruritus in patients with Prurigo Nodularis in a phase 2, randomized, placebocontrolled trial. *Am J Acad Dermatol.* 2019 <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.01.052>.

AWMF, 2022 [1].

Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus; S2k-Leitlinie

Zielsetzung/Fragestellung

Die Leitlinie ist gültig für: alle Altersgruppen (Kinder, Erwachsene, Hochbetagte); Männer und Frauen; Chronischer Pruritus jeglicher Ursache und Komorbiditäten; Pruritus ab sechs Wochen Dauer; Chronischer Prurigo

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche. Entsprechend der ausgewählten Entwicklungsstufe S2k erfolgte keine systematische vollständige Darstellung der identifizierten Studien und keine systematische Evidenzbewertung.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Die aktuelle Leitlinie beruht auf der Leitlinie „Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus“, Stand: 31.05.2016

GoR

Empfehlungsstärke	Wortwahl	Symbol
<u>Starke</u> Empfehlung <u>für</u> eine Vorgehensweise	„wird empfohlen“ oder „... soll ...“	↑↑
<u>Schwache</u> Empfehlung <u>für</u> eine Vorgehensweise	„kann empfohlen werden“ oder „... sollte ...“	↑
<u>Keine</u> Empfehlung bezüglich einer Vorgehensweise	„... kann erwogen werden ...“	⇔
Empfehlung <u>gegen</u> eine Vorgehensweise	„wird nicht empfohlen“ „... soll nicht ...“	↓

- Es wurde generell ein starker Konsens (> 95 % Zustimmung) angestrebt. Wenn dieser auch nach Diskussion nicht erreicht werden konnte, erfolgte eine Verabschiedung mit Konsens (> 75 % Zustimmung).

Empfehlungen

4. Therapie von Pruritus

4.4. Topische Therapie

Empfehlung (geprüft 2021)	Stärke	Zustimmung
Bei chronischem Pruritus wird eine Basistherapie mit Emollientien alleine oder in Kombination mit spezifischen topischen, systemischen Wirkstoffen und/oder UV-Phototherapie empfohlen.	↑↑	Starker Konsens (100 %)

Empfehlung (modifiziert 2021)	Stärke	Zustimmung
Menthol und/oder Polidocanol werden zur topischen Therapie des chronischen Pruritus empfohlen.	↑↑	Konsens (88 %)
Lidocain kann zur topischen Therapie des chronischen Pruritus empfohlen werden.	↑	

Empfehlung (geprüft 2021 / neu 2021)	Stärke	Zustimmung
Topische Glukokortikosteroide werden zur kurzfristigen Therapie des chronischen Pruritus bei einer steroidresponsiven Dermatose und bei sekundären entzündlichen Kratzläsionen empfohlen (geprüft 2021).	↑↑	Starker Konsens (100 %)
Für Pruritus ohne entzündliche kutane Veränderungen kann die Anwendung von topischen Glukokortikosteroiden nicht empfohlen werden. Ihr Einsatz ist beim Fehlen anderer Therapieoptionen versuchsweise möglich (neu 2021).	↓	Starker Konsens (100 %)

Empfehlung (geprüft 2021 / neu 2021)	Stärke	Zustimmung
Die Therapie des lokalisierten chronischen Pruritus mit Capsaicin kann erwogen werden (geprüft 2021). Bei brachioradialen Pruritus und Notalgia parästhetica kann eine Therapie mit dem 8 %-igen Capsaicin-Pflaster erwogen werden (neu 2021).	↔	Starker Konsens (100 %)

Empfehlung (geprüft 2021)	Stärke	Zustimmung
Topische Calcineurininhibitoren werden ab dem Alter von 2 Jahren als Zweitlinien-Therapie zur Therapie des chronischen Pruritus bei atopischem Ekzem empfohlen und können bei anderen entzündlichen Dermatosen* und bei sekundären entzündlichen Kratzläsionen* erwogen werden.	↑↑ ⇔	Konsens (88 %)

*Off-label-use

4.5. UV-Phototherapie

Die UV-Phototherapie beeinflusst die Freisetzung von pruritogenen Mediatoren (z. B. Reduktion der Interleukin 31 Freisetzung), die Expression kutaner Rezeptoren (z. B. NK1 und Mu-Opioid Rezeptoren sowie Modulation von TRPV1) (Narbutt et al. 2013) und moduliert die Funktion der purizeptiven Nerven (Legat 2019). Bei inflammatorischen Dermatosen wie der atopischen Dermatitis oder der Psoriasis ist die antipruritische Wirksamkeit der UV-Phototherapie vielfach belegt (Narbutt et al. 2013; Reynolds et al. 2001; Legat 2019).

Bei der CNPG wurde ein antipruritisches Ansprechen durch eine PUVA-Therapie beschrieben (Karvonen und Hannuksela 1985). Eine weitere Verstärkung der Wirkung der Bade-PUVA-Therapie konnte durch zusätzliche Therapie mit lokalem Excimer 308nm-Laser erzielt werden (Hammes et al. 2011). Die Wirksamkeit der UVA-1-Therapie (medium dose) bei CNPG wurde in einer retrospektiven Studie nachgewiesen (Rombold et al. 2008). In einem Fallbericht eines/einer Patienten:in mit CNPG zeigte sich, dass von der UVA-1-Bestrahlung verdeckte Hautbezirke nicht ansprachen (Levi et al. 2011). Dies weist auf eine lokale, nicht-systemische Wirkung von UVA-1 bei der Prurigo hin. Für Schmalband-UVB wurde die Pruritus-reduzierende und Prurigo-abheilende Wirkung in einer Studie mit 10 Patienten:innen mit CNPG nachgewiesen. In dieser Studie wurde auch auf einen Langzeiteffekt aufmerksam gemacht, da ein Jahr später nur ein/e Patient:in einen Rückfall erlitten hatte (Tamagawa-Mineoka et al. 2007).

Die Wirksamkeit von Breitband-UVB und Schmalband-UVB (für 6 Wochen) wurde in einer randomisierten, Patienten-verblindeten Studie überprüft. Bei Patienten:innen mit chronischem Pruritus (n=38, 35 hatten entweder zusätzlich CPG oder sekundäre Kratzspuren, 3 hatten keine Hautveränderungen) zeigten sich keine Unterschiede zwischen Schmalband-UVB im Vergleich zu Breitband-UVB; beide Phototherapien führten zu einer signifikanten Pruritusreduktion (Legat 2018).

Eine antipruritische Wirkung der UVA/UVB-, Schmalband-UVB- und UVB-Phototherapie konnte auch für Pruritus ohne primäre Hautveränderungen bei systemischen Erkrankungen, wie beim nephrogenen Pruritus, beobachtet werden (Gilchrest et al. 1977; Ko et al. 2011; Seckin et al. 2007). Bereits nach 6-8 Behandlungen kam es durch UVB Phototherapie zu einer signifikanten Abnahme des Pruritus. Dies war auch der Fall, wenn nur eine Halbseitenbestrahlung erfolgte, was auf eine systemische Wirkung von UVB bei nephrogenem Pruritus schließen lässt (Gilchrest et al. 1977).

Bei Patienten:innen mit (cholestatischer) Lebererkrankung und CP wurde die Phototherapie ebenfalls eingesetzt. Innerhalb von 8 Wochen kam es unter einer Breitband-UVB-Therapie zu einer signifikanten Abnahme der Pruritusintensität (Decock et al. 2012). Auch bei Patienten:innen mit hämatologischer Grundkrankheit (z. B. Polyzythaemia Vera) zeigte sich sowohl durch Breitband-UVB als auch durch Schmalband-UVB eine signifikante Reduktion des Pruritus (Baldo et al. 2002).

Empfehlung (geprüft 2021)	Stärke	Zustimmung
Eine UV-Phototherapie kann bei chronischem Pruritus bei entzündlichen Dermatosen und chronischen Kratzläsionen empfohlen werden. Die UV-Phototherapie kann auch bei chronischem Pruritus bei ausgewählten inneren Erkrankungen empfohlen werden.	↑	Konsens (94 %)

4.6. Systemische Therapie

4.6.1 Antihistaminika

Antihistaminika (AH) sollen bei Prurituspatienten:innen mit Urtikaria und atopischem Ekzem (AE) entsprechend der hierfür erarbeiteten Leitlinien eingesetzt werden (Zuberbier et al. 2018; Werfel et al. 2016). Eine Placebo-kontrollierte Studie mit kleiner Fallzahl belegte einen moderaten antipruritischen Effekt von Clemastin und Levocetirizin bei der Psoriasis (Domagala et al. 2017). RCT und Fallserien zeigen widersprüchliche Ergebnisse bei nephrogenem Pruritus mit keiner antipruritischen Wirksamkeit von Cetirizin im Vergleich zu Placebo (Weisshaar et al. 2004) und Wirksamkeit von Terfenadin (Nykamp 1986), Azelastin (Kanai et al. 1995) und Dexchlorpheniramine (Gobo-Oliveira et al. 2018). Eine offene Langzeitstudie über 52 Wochen zeigte antipruritische Effekte von Bilastin bei Patienten:innen mit CPG und CP unklarer Genese (Yagami et al. 2017), „[...] Fallserien konnten zeigen, dass eine Therapie mit nichtsedierenden AH (nsAH) in einer Hochdosistherapie (bis zu 4-facher Standarddosis) zu einer Reduktion des Pruritus führen kann (Schulz et al. 2009).

In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass sedierende AH (z. B. Clemastin, Dimetinden, Diphenhydramin, Hydroxyzin) über ein deutlich schlechteres Sicherheitsprofil verfügen, ohne eine Überlegenheit in der Wirksamkeit aufzuzeigen (Murota et al. 2010). Der Einsatz von AH bei Kindern entspricht dem Vorgehen bei Erwachsenen. Zu beachten ist die alters- und gewichtsadaptierte Anpassung der Dosierung und die Zulassung der nsAH.

Empfehlung (modifiziert 2021)	Stärke	Zustimmung
Der Einsatz von nicht sedierenden Antihistaminika kann bei chronischem Pruritus erwogen werden. Bei nicht ausreichendem Ansprechen auf Standarddosierung kann deren Höherdosierung (bis 4-facher Standarddosis) erwogen werden.	⇔	Konsens (94 %)

4.6.2. Systemische Glukokortikosteroide

Es existieren keine Studien, die die Wirksamkeit systemischer Glukokortikosteroide bei CP untersuchen. Wie die klinische Erfahrung zeigt, sistiert der Pruritus im Rahmen von z. B. Urtikaria oder Arzneimittlexanthemen innerhalb kurzer Zeit nach oraler oder parenteraler Applikation von Glukokortikosteroiden. Auch bei exazerbiertem AE, schwerem allergischem Kontaktekzem, schwerer Dyshidrose und Autoimmunerkrankungen wie z. B. dem bullösen Pemphigoid wird eine rasche Linderung des Pruritus beobachtet, was durch die hohe antiinflammatorische Potenz der Glukokortikosteroide erklärt werden kann (Leslie et al. 2015). Bei sehr jungen und alten Patienten:innen sowie bei Diabetikern ist der

Einsatz systemischer Glukokortikosteroide besonders streng zu begründen. Die systemische Kortisongabe ist nur bei schwersten juckenden Dermatosen, die auf Grund ihres Schweregrades und Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder ausreichend mit topischen Steroiden behandelt werden können, und dann nur in oraler Form, eine zulassungskonforme Anwendung. Sie sollten sowohl bei Dermatosen als auch bei schwerstem chronischen Pruritus und starkem Leidensdruck nur in Ausnahmefällen eingesetzt werden und beim Einsetzen der Wirkung einer anderen, steroid-sparenden Therapie beendet werden. Es sollte eine Kurzzeittherapie mit einer Therapiedauer von maximal 2 bis 3 Wochen und eine Einleitung einer anderen steroid-sparenden Therapie angestrebt werden. Prednisonäquivalent sollte oral in einer morgendlichen Einmalgabe mit einer Initialdosis von 40 bis 60 mg/d verabreicht und je nach klinischem Befund ausschleichend reduziert werden. Bei schwergewichtigen Patienten:innen kann die Dosis mit 0,5 mg/kg Körpergewicht bis 1 mg/kg Körpergewicht angepasst werden.

Empfehlung (geprüft 2021)	Stärke	Zustimmung
Die Anwendung systemischer Glukokortikosteroide kann als Kurzzeittherapie bei schwerstem chronischen Pruritus und starkem Leidensdruck in Ausnahmefällen erwogen werden.	⇔	Konsens (76 %)

4.6.3. Systemische Immunsuppressiva

Bezüglich der Immunsuppressiva liegen keine Daten und Studien zu der Fragestellung vor, ob CP als reines Symptom mit Immunsuppressiva behandelt werden kann. Wir haben uns daher auf die Erkrankung CNPG konzentriert, zu der die meisten Fallberichte und Studien bezüglich der Therapie mittels Immunsuppressiva vorliegen. Bezüglich der anderen inflammatorischen Hauterkrankungen wie bspw. der atopischen Dermatitis oder der Psoriasis vulgaris wird auf die bereits existierenden Leitlinien und deren Therapieempfehlungen bei Pruritus verwiesen.

4.6.3.1 Ciclosporin

In der Literatur sind Fallserien und Fallberichte über einen erfolgreichen Einsatz von Ciclosporin bei der CNPG belegt (Wiznia et al. 2018; Qureshi et al. 2019). Beispielsweise zeigte sich der positive Effekt von Ciclosporin Microemulsion 3-5 mg/kg Körpergewicht pro Tag in einer open-label Studie bei Patienten/innen mit CNPG, die bislang auf keine andere Therapie ansprachen (Siepmann et al. 2008). In dieser Studie wurden 14 Patienten:innen mit CNPG eingeschlossen, von denen 13 signifikant innerhalb von 2 Wochen bis 12 Monaten auf die Therapie ansprachen. Die Hälfte der Patienten:innen beschrieb Nebenwirkungen. Neben der Therapie des Pruritus führte die Therapie mit Ciclosporin auch zu einem Abheilen der Hautläsionen (Siepmann 2008). In einem weiteren Fallbericht konnte an zwei Patienten:innen mit CNPG gezeigt werden, dass eine Dosierung von 3-4 mg/kg Körpergewicht innerhalb von zwei Wochen zu einer deutlichen Befundbesserung führte (Berth-Jones et al. 1995).

Empfehlung (neu 2021)	Stärke	Zustimmung
Die Anwendung von Ciclosporin kann als Therapie bei chronisch nodulärer Prurigo empfohlen werden.	↑	Starker Konsens (100 %)

*Off-label-use

4.6.3.2 Methotrexat

Methothrexat (MTX) ist eine Therapieoption bei schwer therapierbarer CNPG. In einer multizentrischen, retrospektiven Studie wurden 39 Patienten:innen mit schwer behandelbarer CNPG erfolgreich mit Methotrexat behandelt (Klejtman et al. 2018). Es wurden in dieser Studie 39 Patienten:innen eingeschlossen, die nicht auf topische Steroide, H1-Antihistaminika oder Phototherapie ansprachen. Die Behandlung erfolgte mit mittleren MTX-Dosierungen von 15 mg pro Woche (Dosierung von 5-25 mg pro Woche). Innerhalb von etwa 2,5 Monaten sprachen die meisten Patienten:innen auf die Therapie an. Dabei mussten sieben von 39 Patienten:innen die Therapie mit MTX wegen fehlendem Ansprechen, fünf Patienten:innen aufgrund von Nebenwirkungen beenden. In weiteren Fallserien konnte die Wirksamkeit von MTX in der Therapie der CNPG bestätigt werden. So zeigte sich bei 10 von 13 Patienten:innen mit therapieresistenter CNPG, die mit MTX in einer wöchentlichen Dosis von 7.5-20 mg s.c. behandelt wurden, innerhalb von 6 Monaten ein therapeutisches Ansprechen ab Therapiestart (Spring et al. 2014).

Empfehlung (neu 2021)	Stärke	Zustimmung
Die Anwendung von Methothrexat kann als Therapie bei chronisch nodulärer Prurigo erwogen werden.	⇔	Starker Konsens (100 %)

*Off-label-use

4.6.3.3 Azathioprin

Hinsichtlich der Therapie der CNPG mit Azathioprin liegen bislang nur wenige Daten vor (Lear et al. 1996). In einem Fallbericht über zwei Patienten:innen, die therapieresistent auf lokale Steroide, UVB Phototherapie und Antihistaminika waren, führte die Therapie mit Azathioprin in einer Dosierung von 50 mg 2x täglich innerhalb von 2-4 Monaten zu einer deutlichen Befundbesserung.

Empfehlung (neu 2021)	Stärke	Zustimmung
Die Anwendung von Azathioprin kann als Therapie bei chronisch nodulärer Prurigo erwogen werden.	⇔	Starker Konsens (100 %)

*Off-label-use

4.6.3.4 Thalidomid

Bei der CNPG wurde die Therapie mittels Thalidomid bislang in 6 Behandlungsberichten beschrieben (Qureshi et al. 2019). In einer Anwendungsbeobachtung an Patienten:innen mit CNPG konnte bei 32 von 42 Patienten:innen eine diskrete Besserung des Pruritus gesehen werden (Andersen und Fogh 2011). Aufgrund der Nebenwirkungen führte diese Therapie jedoch bei 25 Patienten:innen zum Abbruch.

Empfehlung (neu 2021)	Stärke	Zustimmung
Die Anwendung von Thalidomid wird zur Therapie der chronisch nodulären Prurigo nicht empfohlen.	↓	Starker Konsens (100 %)

4.6.3.5 Biologika

Zur Therapie des CP als reines Symptom gibt es derzeit keine Studien zur Therapie mit Biologika. Im Folgenden fokussieren wir uns auf Studien, die Patienten:innen mit CNPG untersucht haben. Bezüglich der Therapie der schweren CNPG und dem Biologikum Nemolizumab (zielgerichtet gegen den IL-31 Rezeptor) gibt es eine klinische Studie, in der 70 Patienten:innen mit schwerer CNPG entweder mit Nemolizumab (0.5 mg/kg KG) subkutan Woche 0, 4 und 8 oder Placebo behandelt wurden (Ständer et al NEJM 2020). Hier zeigte sich, dass der initiale Pruritus von 8,4 Punkten auf der numerischen Ratingskala (NRS) bereits nach 4 Wochen um 4,5 Punkte durch Nemolizumab reduziert werden konnte. Gegenüber der Therapie mit Placebo war Nemolizumab wirksamer in der Reduktion des Pruritus scores als auch in der Abheilung der Hautläsionen. Gegenwärtig werden weitere Studien zur Wirksamkeit von Nemolizumab bezüglich CNPG in Deutschland, Österreich und der Schweiz durchgeführt. Da Nemolizumab generell in den genannten deutschsprachigen Ländern noch nicht zugelassen ist, kann in dieser Leitlinie keine Empfehlung zur Therapie des Pruritus mit Nemolizumab erfolgen.

Dupilumab

Dupilumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der an die Alpha-Untereinheit des Interleukin-(IL-)4-Rezeptors bindet, wodurch die IL-4-/IL-13-Signalwege gehemmt werden. Dupilumab ist in Deutschland bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahre) zur Therapie der moderaten bis schweren atopischen Dermatitis und bei Kindern (6-11 Jahre) mit schwerer atopischer Dermatitis zugelassen.

Derzeit existiert eine retrospektive Studie, bei der 20 Patient:innen mit therapierefraktärem CP (begründet durch einen Lichen planus, CNPG, urämischer Pruritus, hematologische Malignität, eosinophile Dermatose und CP ohne grundlegende Erkrankung) off-label mit Dupilumab in der Standarddosierung für die atopische Dermatitis behandelt wurden (Zhaki et al Medicines 2019). Dupilumab führte hier zu einer erfolgreichen Reduktion des Pruritus, mit einer Komplettheilung bei 12 von 20 Patient:innen und Reduktion des NRS von 7,55 Punkten. Die Anwendung war sicher, es traten dabei keine signifikanten Nebenwirkungen auf.

Viele aktuelle Fallberichte zeigen, dass Dupilumab auch erfolgreich zur Therapie der CNPG mit Reduktion des Pruritus und Abheilung der Hautläsionen eingesetzt werden kann (Liu T et al 2021, Giovannini M et al 2021, Kovacs B et al 2020, Gronlung Holm et al 2020, Mollanazar NK et al 2019). In einer multizentrischen Kohorten Studie wurde bei 16 Patient:innen mit CNPG Dupilumab erfolgreich und sicher zur Therapie eingesetzt (Culgareanu M 2020). In einer zusammenfassenden Arbeit über 45 Patient:innen mit CNPG wurde gezeigt, dass der Wirkbeginn von Dupilumab bei Patient:innen mit CNPG im Schnitt länger dauert als bei Patient:innen mit atopischer Dermatitis (Husein Husein-ElAhmed, Steinhoff M, J 2020). So benötigen Patient:innen mit CNPG eine zweimonatige Therapie mit Dupilumab, bis der Pruritus besser wird. Eine komplette Abheilung ist bei Patient:innen mit CNPG selten vor 4 Monaten nach Therapieinitiierung zu beobachten (Husein et al 2020). Derzeit ist Dupilumab noch nicht zur Therapie der CNPG zugelassen.

Empfehlung (neu 2021)	Stärke	Zustimmung
Die Anwendung von Dupilumab kann zur Therapie bei chronisch nodulärer Prurigo (derzeit noch off-label) erwogen werden.	↔	Starker Konsens (100 %)

4.6.4. Gabapentinoide: Gabapentin, Pregabalin

Der antipruritische Wirkmechanismus der für neuropathischen Schmerz zugelassenen Substanzen Gabapentin und Pregabalin wird noch diskutiert und beruht möglicherweise auf einer Nerven-Membranstabilisation durch die Blockade von Kalziumkanälen, Inhibition der Synthese des Neurotransmitters Glutamat oder durch Verstärkung GABA-erger inhibitorischer Mechanismen (Scheinfeld 2003). Für Gabapentin und Pregabalin sind viele Fallserien und einzelne RCTs publiziert, die eine antipruritische Wirkung dokumentieren (Gunal et al. 2004; Solak et al. 2012; Bergasa et al. 2006). RCTs mit rund 150 Patienten:innen existieren für nephrogenen Pruritus zu Gabapentin in einer Dosierung von 100 mg 3x/Woche, 400 mg 2x/Woche und 300 mg nach jeder Hämodialyse (Razeghi et al. 2009; Naini et al. 2007; Solak et al. 2012; Nofal et al. 2016; Rossi et al. 2019). Weitere Kohortenstudien mit 71 und 34 Patienten:innen (Solak et al. 2012; Rayner et al. 2012) belegen, dass Gabapentin in einer Dosis von 50-100 mg/d zu einer signifikanten Reduktion des nephrogenen Pruritus führt. Bei z. B. brachioradialem Pruritus, Notalgia parästhetica, CPG, post-herpetischem Pruritus, Pruritus bei spinalem Gliom und CP bei Narben bzw. nach Verbrennungen wurde in Einzelfallberichten über das zuverlässige Ansprechen von Gabapentin in Dosierungen von 3x300 mg bis 3x600 mg berichtet (Winhoven et al. 2004; Mendham 2004; Loosemore et al. 2007; Dereli et al. 2008; Wolking et al. 2013).

Die Wirkung bei hepatischem Pruritus ist fraglich. In einer RCT bei 16 Patienten:innen mit hepatischem Pruritus (bei PBC, primär sklerosierende Cholangitis, Hepatitis C) wurde Gabapentin bis 2.400 mg über einen sehr kurzen Zeitraum von 4 Wochen ohne Benefit verabreicht (Bergasa et al. 2006). Obwohl die Mehrheit der Gabapentin-behandelten Patienten:innen einen Rückgang des CP angab, war dies in der Analyse der Kratzbewegungen und der VAS dem Placebo nicht überlegen. Kritisch ist hierbei die kurze Therapiedauer zu werten. Vermutlich war die Beobachtungszeit der Therapie für eine ausreichende Beurteilung des Therapieeffekts zu kurz.

Mehrere RCTs belegen eine signifikante Reduktion des nephrogenen Pruritus durch Pregabalin in einer Dosis von 25 mg/d bis 75 mg 2x/Wo bereits in der ersten Woche der Behandlung (Aperis et al. 2010; Yue et al. 2015; Foroutan et al. 2017). Einzelfallberichte belegen einen Effekt von Pregabalin bei aquagenem Pruritus, Cetuximab-induziertem CP und CP unklarer Genese (Porzio et al. 2006; Ehrchen und Ständer 2008; Park et al. 2012). In Fallberichten und einer offenen, nicht kontrollierten Studie konnte ferner dokumentiert werden, dass Pregabalin in einer Dosierung von 75- 300 mg/d effektiv zur Therapie des CP bei CPG eingesetzt werden kann (Imai et al. 2013; Mazza et al. 2013; Thielen et al. 2008). Pregabalin in einer Dosierung von 75-150 mg/d ist wirksam in der Behandlung des CP nach Verbrennungen, wie in einer doppel-blinden RCT gezeigt werden konnte (Ahuja und Gupta 2013).

Wichtig ist, die Therapie über 8 bis 12 Wochen (falls medizinisch vertretbar) beizubehalten, da Gabapentin und gelegentlich auch Pregabalin mitunter erst nach 8 Wochen eine Wirksamkeit zeigt. Beide Substanzen können eine Reihe von Nebenwirkungen induzieren (siehe hierzu Fachinformation). Insbesondere bei älteren Patienten:innen und/oder chronischer Niereninsuffizienz ist eine Dosisanpassung und engmaschige Kontrolle notwendig.

Empfehlung (geprüft 2021)	Stärke	Zustimmung
Gabapentin und Pregabalin werden bei nephrogenem und neuropathischem Pruritus* empfohlen und können bei chronischem Pruritus anderer Genese* empfohlen werden.	↑↑ ↑	Konsens (82 %)

*Off-label-use

4.6.5. Opioidrezeptor-Antagonisten bzw. Agonisten

Naloxon (i. v.) und Naltrexon (oral) sind μ -Opioidrezeptor-Antagonisten, die antipruritische Wirkung zentralnervös entfalten können. In einer Fallserie (143 Patienten:innen) gaben 64,7 % der Patienten:innen mit CP unterschiedlicher Ursache unter einer Therapie mit Naltrexon einen antipruritischen Effekt an (Brune et al. 2004). RCTs und Fallberichte bei hepatischem Pruritus ergaben eine signifikante Abnahme des Symptoms durch Naloxon oder Naltrexon (Bergasa et al. 1995; Wolfhagen et al. 1997; Terg et al. 2002; Phan et al. 2010). Ähnliche Studien bei nephrogenem Pruritus führten zu widersprüchlichen Ergebnissen (Peer et al. 1996) (Pauli-Magnus et al. 2000b). Fallberichte zeigen eine Wirksamkeit von Naltrexon bei aquagenem Pruritus, Chloroquin-induziertem Pruritus, bei Immuntherapie-induziertem Pruritus (Singh et al. 2019) bei vulvovaginalem Pruritus, Pruritus aufgrund eines Karzinoms, bei Pruritus nach Verbrennungen und systemischer Sklerodermie (Phan et al. 2010; Ingber und Cohen 2005; Ajayi et al. 2004). In einem doppelblinden RCT reduzierte sich unter Naltrexon (50 mg/d) nach einer bzw. nach zwei Wochen die Pruritusintensität bei

Patienten:innen mit AE (Malekzad et al. 2009). Bezüglich der Wirkung von Naloxon als intravenöse Therapie in unterschiedlichsten Dosierungen (0,002-0,02 μ g/kg/min bis 0,4 mg/8h i.v.) bei CP liegen derzeit nur Fallberichte vor, die eine antipruritische Wirksamkeit bei Tumoren, EBV-Hepatitis und hepatischem Pruritus berichten (Joshi et al. 2009). Wichtig ist eine Aufklärung des Patienten:innen über die zu erwartenden Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Schwindel oder Müdigkeit in den ersten Therapietagen. Bei Einleitung einer Therapie sind unbedingt Interaktionen mit einer bestehenden analgetischen morphinbasierten Medikation zu beachten, deren Wirksamkeit durch die Gabe von μ -Opioidrezeptor-Antagonisten reduziert wird.

Empfehlung (geprüft 2021)	Stärke	Zustimmung
Naltrexon kann bei hepatischem Pruritus und bei Pruritus bei atopischem Ekzem erwogen werden. Naltrexon kann bei aquagenem und vulvovaginalem Pruritus, Pruritus bei Malignom, systemischer Sklerodermie und bei Chloroquin-induziertem Pruritus erwogen werden. Naloxon i.v. kann bei hepatischem Pruritus, Pruritus bei Malignom und bei schwerstem Pruritus mit starkem Leidensdruck erwogen werden.	⇔	Konsens (94 %)

*Off-label-use

4.6.6. Neurokininrezeptor 1-Antagonisten

Das Neuropeptid Substanz P (SP) bindet nach Freisetzung aus den sensorischen Nervenendigungen u. a. an den Neurokininrezeptor 1 (NKR1) auf Keratinozyten, Endothelien und Mastzellen (Ständer und Luger 2015). Dadurch werden pruritogene Mediatoren und pro-inflammatorische Zytokine freigesetzt. SP kann so bei vorbestehendem Pruritus zu einer kutanen Verstärkung der Entzündung und des Pruritus beitragen. Aprepitant ist ein NKR1-Antagonist und als Antiemetikum bei hoch emetogener, auf Cisplatin basierender Chemotherapie zugelassen.

In Einzelfallberichten und Fallserien (insgesamt über 80 Patienten:innen) konnte Pruritus u. a. beim kutanen T-Zell-Lymphom (Mycosis fungoides, Sézary Syndrom) (Duval und Dubertret 2009), metastatischen Tumoren (Vincenzi et al. 2010), brachioradialem Pruritus (Ally et al. 2013), bei Verwendung von anti-EGFR-Antikörpern oder Tyrosinkinase-Hemmern wie Erlotinib (Santini et al. 2012) oder bei CPG (Jedlowski et al. 2020) gelindert

werden. In einer Fallserie mit 20 Patienten:innen mit CP verschiedener Genese war bei 80 % der Probanden innerhalb von einer Woche eine signifikante Reduktion der Symptomintensität auf der VAS zu vermerken (Ständer et al. 2010b). In einer Cross-over-Studie bei Patienten:innen mit CNPG konnte die antipruritische Wirksamkeit von Aprepitant 80 mg/d nicht nachgewiesen werden (Tsianakas et al. 2019). RCTs mit Serlopitant, einem anderen NK1-Antagonisten, konnten eine leichte, aber statistisch nicht signifikante antipruritische Wirkung bei CPG gegenüber dem Placebo zeigen (Menlo Therapeutics)

Empfehlung (geprüft 2021)	Stärke	Zustimmung
Aufgrund von Fallberichten und Expertenmeinungen kann die Anwendung von Aprepitant in Fällen von therapierefraktärem chronischem Pruritus erwogen werden.	⇔	Konsens (94 %)

4.6.7. Antidepressiva

4.6.7.1. Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Ein systematisches Review, basierend auf 35 Studien, die die orale Einnahme von Fluoxetin (1 Fallbericht), Fluvoxamin (1 Studie), Paroxetin (8 Studien), Sertralin (5 Studien) und anderen nicht-SSRI-Antidepressiva untersuchten, resümiert, dass orale Antidepressiva zu einer deutlichen Pruritusverbesserung führten. Die meiste Evidenz lag dabei zu paraneoplastischem, urämischem und hepatischem Pruritus vor (Kouwenhoven et al. 2017).

In Fallberichten und Fallserien wurde Paroxetin (20-30 mg/d) als antipruritisch wirksam bei Pruritus bei Polyzäthämie Vera, somatoformem und paraneoplastischem Pruritus beschrieben (Zylicz et al. 1998; Biondi et al. 2000; Diehn und Tefferi 2001; Tefferi und Fonseca 2002; Kümler et al. 2008; Unotoro et al. 2010; Weisshaar 2008; Lee JJ, Giroud SD, Carlberg VM, Mostaghimi A; Reneau und Patnaik 2016; Kraut 2017). In zwei Fällen wurde von dem Auftreten eines massiven Pruritus nach abruptem Absetzen von Paroxetin berichtet, der unter Wiederaufnahme der Therapie mit Paroxetin sistierte (Mazzatenta et al. 2004). Ein RCT bei CP nicht-dermatologischer Ursache zeigte ebenfalls ein gutes Ansprechen auf die Therapie mit 5-30 mg Paroxetin (Zylicz et al. 2003). In einer offenen, zweiarmligen Studie mit 72 Patienten:innen mit CP unterschiedlicher Ursache zeigte sich bei 68 % eine Pruritus-lindernde Wirkung nach Gabe von Paroxetin (10-60 mg in steigender Dosierung bis zur klinischen Wirksamkeit) und Fluvoxamin (Ständer et al. 2009). Sertralin (1,5-4 mg/kg/d) reduzierte in einer Fallserie von 20 Kindern hepatischen Pruritus signifikant (Thébaud et al. 2017) und bei Erwachsenen mit CP aufgrund Primär Biliärer Cholangitis (50-100 mg) (Browning et al. 2003). In RCTs bei hepatischem Pruritus sprach ein Drittel der Patienten:innen auf eine Therapie mit Sertralin (75-100 mg) an (Mayo et al. 2007), 100 mg Sertralin/d erwiesen sich als gleich prurituslindernd wie Rifampicin, jedoch mit weniger Nebenwirkungen (Ataei et al. 2019). Ebenso konnte eine Reduktion des Pruritus nach Einnahme von Sertralin bei Patienten:innen mit nephrogenem Pruritus in zwei Fallserien und einer RCT (Shakiba et al. 2012; Chan et al. 2013; Pakfetrat et al. 2018) gesehen werden. In je einem Fallbericht besserte Escitalopram Pruritus bei somatoformem Pruritus (Pukadan et al. 2008) bzw. Fluoxetin aquagenem Pruritus (Kalliel 1989).

Empfehlung (geprüft 2021)	Stärke	Zustimmung
Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) können bei chronischem Pruritus* empfohlen werden.	↑	Konsens (82 %)

*Off-label-use

4.6.7.2. Tetrazyklisches Antidepressivum: Mirtazapin

Mirtazapin ist ein tetrazyklisches Antidepressivum mit zusätzlichen H1-antihistaminergen und Serotonin-antagonistischen Wirkungen (Boer 1995). Eine antipruritische Wirkung in Dosierungen zwischen 7,5-30 mg/d (Yosipovitch und Bernhard 2013) ist in Fallserien bei AE, Lichen simplex, Lymphomen, fortgeschrittenen Karzinomen, hepatischem Pruritus und HIV-assoziiertem CP beschrieben worden (Davis et al. 2003; Lee JJ, Giroud SD, Carlberg VM, Mostaghimi A; Hundley und Yosipovitch 2004; Khanna et al. 2019). Zu den Nebenwirkungen (siehe hierzu auch die Fachinformation) gehören gesteigerter Appetit und Gewichtszunahme, Sedierung, Schwindel, Kopfschmerzen und lokale oder generalisierte Ödeme. Es wurde zudem über eine Intoleranz von Mirtazapin bei Patienten:innen mit fortgeschrittener maligner Erkrankung berichtet (Davis et al. 2011).

4.6.7.3. Trizyklisches Antidepressivum: Doxepin

In Fallberichten wurde auf die antipruritische Wirksamkeit der systemischen Doxepintherapie (50 mg/d) u. a. bei Urtikaria, HIV-induziertem CP (Therapie in Kombination mit AH) und CP bei chronischen Nierenerkrankungen hingewiesen (Smith und Corelli 1997; Pour-Reza-Gholi et al. 2007). Diese geht vermutlich auf die additive Histaminrezeptor-blockierende Wirkung zurück. Zur Wirksamkeit gibt es keine RCT's, außer einem cross-over RCT an 24 Dialysepatienten:innen mit CP. Unter Doxepin 10 mg/d erfuhren 87,5 % eine Besserung und 58,3 % ein vollständiges Sistieren des Pruritus (Pour-Reza-Gholi et al. 2007). In einem weiteren einfach blinden RCT zeigte sich bei 72 dialysepflichtigen Patienten:innen eine stärkere Reduktion des Pruritus mit Pregabalin 50 mg/d im Vergleich zu Doxepin 10 mg/d (Foroutan et al. 2017). Als Nebenwirkungen können Müdigkeit, Benommenheit, Schwitzen, Schwindel, Hypotonie, orthostatische Dysregulation, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen oder Gewichtszunahme auftreten.

Empfehlung (geprüft 2021)	Stärke	Zustimmung
Doxepin oral kann zur Therapie des chronischen Pruritus* erwogen werden.	⇔	Konsens (89 %)

*Off-label-use

4.7. Nicht empfohlene Therapien

4.7.1. Serotoninrezeptor-Antagonisten

Empfehlung (modifiziert 2021)	Stärke	Zustimmung
Serotonin-Rezeptorantagonisten werden aufgrund der Studienlage zur Therapie des chronischen Pruritus nicht empfohlen.	↓	Starker Konsens (100 %)

4.7.2. Leukotrienrezeptor-Antagonisten



Empfehlung (geprüft 2021)	Stärke	Zustimmung
Eine Therapie des chronischen Pruritus mit Leukotrienrezeptor-Antagonisten wird nicht empfohlen.	↓	Starker Konsens (100 %)

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2023) am 09.11.2023

#	Suchfrage
1	[mh pruritis]
2	(Pruritus OR pruritic):ti
3	Itch*:ti
4	[mh Prurigo]
5	(Prurigo OR pruriginous):ti,ab,kw
6	(chronic NEXT prurit*):ti,ab,kw
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	#7 with Cochrane Library publication date from Nov 2018 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 09.11.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	Pruritus[majr]
2	Pruritus[ti] OR pruritic[ti]
3	Itch*[ti]
4	Prurigo[mh]
5	Prurigo[tiab] OR pruriginous[tiab]
6	chronic pruritus[tiab] OR chronic pruritic[tiab]
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	(#7) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND

#	Suchfrage
	(survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR syntheses*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
9	(#8) AND ("2018/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 09.11.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	Pruritus[majr]
2	Pruritus[ti] OR pruritic[ti]
3	Itch*[ti]
4	Prurigo[mh]
5	Prurigo[tiab] OR pruriginous[tiab]
6	chronic pruritus[tiab] OR chronic pruritic[tiab]
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
9	(#8) AND ("2018/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 09.11.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG).** Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus; S2k-Leitlinie, Langversion [online]. AWMF-Registernummer 013-048. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2022. [Zugriff: 09.11.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-048l_S2k_Diagnostik-Therapie-des-chronischen-Pruritus_2022-09.pdf.
 2. **European Centre for Guidelines Development, European Dermatology Forum (EDF).** EuroGuiDerm guideline and consensus statement development manual: a pragmatic manual for the development of high-quality guidance in dermatology, version 1.3 [online]. Zürich (SUI): EDF; 2020. [Zugriff: 09.11.2023]. URL: <https://www.guidelines.edf.one/uploads/attachments/cl27xp0q300d0l2jn87ub40jo-euroguide-manual-v1-3-20-03-03-for-website.pdf>.
 3. **Weisshaar E, Szepietowski JC, Dalgard FJ, Garcovich S, Gieler U, Giménez-Arnau AM, et al.** European S2k guideline on chronic pruritus. Acta Derm Venereol 2019;99(5):469-506.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-316

Verfasser	
Name der Institution	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
Datum der Erstellung	22. Dezember 2023

Indikation
Behandlung der Prurigo nodularis bei Erwachsenen
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Als Therapie für die Behandlung der chronisch nodulären Prurigo (syn: Prurigo nodularis) ist seit 2022 Dupilumab zugelassen. Da dies die einzige zugelassene Therapie ist, wird Dupilumab in den meisten Fällen als Firstline-Therapie eingesetzt. In einigen Fällen wird vor Einleitung von Dupilumab mit nicht-sedierenden systemischen H1-Antihistaminika und topischen Steroiden behandelt. Der vorherige Behandlungsstandard der Therapie einer chronisch nodulären Prurigo (CNPG) des Erwachsenen wurde u.a. in der AWMF S2k Leitlinie zur Therapie des chronischen Pruritus (zuletzt publiziert: Ständer S et al. 2022; Aktualisierung nach Zulassung von Dupilumab ausstehend und angemeldet) formuliert. Die damalige Empfehlung basiert auf wenigen randomisierten kontrollierten Studien und zum überwiegenden Teil auf Fallberichten und Expertenerfahrung. Dementsprechend wurde eine systemische Therapie mit nicht-sedierenden systemischen H1-Antihistaminika, Gabapentinoide, Immunsuppressiva (insbesondere Cyclosporin, Methotrexat, Azathioprin), Opioidmodulatoren (Naltrexon, Naloxon) und Aprepitant (Tsianakas et al. 2019) empfohlen. Ebenfalls wurde in der Leitlinie eine UV-Phototherapie empfohlen, für die es Evidenz und Expertenmeinungen gab. Inzwischen wird dies jedoch kaum noch durchgeführt und entspricht nicht mehr dem Versorgungsstandard. Dupilumab wurde bereits vor der Zulassung in die Empfehlungen mit aufgenommen, da umfangreiche internationale Fallberichte von einer Besserung der CNPG berichteten (z.B. Patruno et al. 2021). Die topische Therapie hat einen wichtigen adjuvanten Stellenwert bei der mittelschweren bis schweren CNPG, da die Patienten neben der Pruritusreduktion eine Heilung der Kratz-verursachten Läsionen wünschen (d.h. Abheilung von Exkoriationen, Krusten, Ausgleich der Xerosis) (Pereira et al. 2018). Es werden topische Kortikosteroide, Calcineurininhibitoren (Pimecrolimus, Tacrolimus) und Capsaicin zur topischen Therapie empfohlen. Damit kommen die äußerlichen Verletzungen auf den Knoten gut zur Abheilung, aber die Knoten selbst sind darunter nur minimal zu beeinflussen. Eine alleinige topische Therapie ist nicht ausreichend bei der mittelschweren bis schweren CNPG.

Publizierte randomisierte kontrollierte Studien sind für topische Kortikosteroide, topisches Pimecrolimus und UV-Therapie verfügbar (siehe Leitlinie). Zu Dupilumab wurden kürzlich zwei positive Phase III Studien veröffentlicht (Yosipovitch et al. 2023).

Die Versorgung der Patienten mit milder bis schwerer CNPG erfolgt hauptsächlich bei Dermatologen in dermatologischen Praxen, Kliniken und Expertenzentren. Am häufigsten werden zusammenfassend topische Therapien (hier hauptsächlich Kortikosteroide – Abheilung der Kratzspuren), nicht-sedierende orale Antihistaminika und Dupilumab eingesetzt. Bei Versagen dieser Therapien werden die weiteren in der Leitlinie benannten Therapieoptionen wie Gabapentin erwogen und z.T. eingesetzt. An Expertenzentren laufen Phase II/III Studien mit neuen Substanzen (z.B. Nalbuphin, Vixarelizumab, Nemolizumab).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Die Behandlung orientiert sich regelhaft an der Schwere der Erkrankung, dem Alter, vorhandener Komorbidität und Komedikation der Patienten sowie bereits eingesetzte Vorthherapie.

Für die Schwere der CNPG werden zum einen die klinische Ausprägung (d.h. Anzahl der Knoten), zum anderen von Patienten berichtete Beschwerden (am häufigsten: Pruritusintensität, Schlafstörung, Einschränkung der dermatologischen Lebensqualität) herangezogen (Zeidler et al. 2021, Pölking et al. 2018). Dabei ist die Schwere der Erkrankung unabhängig von Alter, Komorbidität und Komedikation und als unabhängiger Faktor zu berücksichtigen. Daher wird aus dem o.g. Therapien individuell ein Plan für die Patienten erstellt. Unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei mittelschwerer zu schwerer CNPG sind in der Leitlinie nicht vorgesehen und richten sich nach o.g. Kriterien.

Referenzliste:

1. Patruno C, Napolitano M, Argenziano G, Peris K, Ortoncelli M, Girolomoni G, Offidani A, Ferrucci SM, Amoroso GF, Rossi M, Stingeni L, Malara G, Grieco T, Foti C, Gattoni M, Loi C, Iannone M, Talamonti M, Stinco G, Rongioletti F, Pigatto PD, Cristaudo A, Nettis E, Corazza M, Guarneri F, Amerio P, Esposito M, Belloni Fortina A, Potenza C, Fabbrocini G; DADE - Dupilumab for Atopic Dermatitis of the Elderly study group. Dupilumab therapy of atopic dermatitis of the elderly: a multicentre, real-life study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021 Apr;35(4):958-964.
2. Pereira MP, Zeidler C, Wallengren J, Halvorsen JA, Weisshaar E, Garcovich S, Misery L, Brenaut E, Savk E, Potekaev N, Lvov A, Bobko S, Szepietowski JC, Reich A, Bozek A, Legat FJ, Metz M, Streit M, Serra-Baldrich E, Goncalo M, Storck M, Nau T, Hoffmann V, Steinke S, Greiwe I, Dugas M, Augustin M, Ständer S. Chronic Nodular Prurigo: A European Cross-sectional Study of Patient Perspectives on Therapeutic Goals and Satisfaction. Acta Derm Venereol 2021; 101: adv00403
3. Pölking J, Zeidler C, Schedel F, Osada N, Augustin M, Metze D, Pereira MP, Yosipovitch G, Bernhard JD, Ständer S. Prurigo Activity Score (PAS): Validity and Reliability of a New Instrument to Monitor Chronic Prurigo. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018; 32: 1754-1760

4. Ständer S, Yosipovitch G, Legat FJ, Lacour JP, Paul C, Narbutt J, Bieber T, Misery L, Wollenberg A, Reich A, Ahmad F, Piketty C. Trial of Nemolizumab in Moderate-to-Severe Prurigo Nodularis. *N Engl J Med*. 2020; 382:706-716
5. Ständer S, Kwon P, Hirman J, Perlman AJ, Weisshaar E, Metz M, Luger TA, TCP-102 Study Group. Serlopitant Reduced Pruritus in Patients with Prurigo Nodularis in a Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80: 1395-1402
6. Ständer S, Zeidler C, Augustin M, Darow U, Kremer AE, Legat FJ, Koschmieder S, Kupfer J, Mettang T, Metz M, Nast A, Raap U, Schneider G, Ständer H, Streit M, Schut C, Weisshaar E. S2k guideline: Diagnosis and treatment of chronic pruritus. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2022;20:1387-1402.
7. Tsianakas A, Zeidler C, Riepe C, Borowski M, Forner C, Gerst J, Metz M, Staubach P, Raap U, Kaatz M, Urban M, Luger TA, Ständer S. Aprepitant in anti-histamine-refractory chronic nodular prurigo: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over, phase- II trial (APREPRU). *Acta Dermatol Venereol*. 2019; 99:379-385
8. Yosipovitch G, Mollanazar N, Ständer S, Kwatra SG, Kim BS, Laws E, Mannent LP, Amin N, Akinlade B, Staudinger HW, Patel N, Yancopoulos GD, Weinreich DM, Wang S, Shi G, Bansal A, O'Malley JT. Dupilumab in patients with prurigo nodularis: two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Nat Med*. 2023 May;29(5):1180-1190.
9. Zeidler C, Pereira MP, Augustin M, Spellman M, Ständer S. Investigator's Global Assessment of Chronic Prurigo: A New Instrument for Use in Clinical Trials. *Acta Derm Venereol* 2021; 101: adv00401