

Chronische Prurigo

Präsentiert von: Sarah Russegger
Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg

Vortragende: Manuel Pereira (Berlin, Deutschland), Jacek Szepietowski (Breslau, Polen), Sonja Ständer (Münster, Deutschland), Gil Yosipovitch (Miami, USA)

Session ID D4To2.2
Samstag, 20. Sep, 10:15 – 11:45 CEST

Chronische Prurigo ist eine für Betroffene mit hohem Leidensdruck einhergehende, nicht seltene, primär klinisch diagnostizierte Dermatoze, definiert durch chronischen Pruritus (≥ 6 Wochen), objektive Kratzzeichen und Prurigoläsionen. Entsprechend der klinischen Morphologie werden fünf Subtypen unterschieden: papulös, nodulär, plaqueförmig, ulzeriert/genabelt und linear.

Prurigo ist häufiger mit Komorbiditäten assoziiert als andere inflammatorische Dermatosen, darunter Diabetes mellitus, Nieren-, Leber und zerebrovaskuläre Erkrankungen, Herzinsuffizienz, Malignome, HIV, Depression, Angststörung etc. Die Basisdiagnostik sollte deshalb folgendes beinhalten: Medikamentenanamnese, psychosoziales Screening, Labor (Blutbild, Differenzialblutbild, Nieren- und Leberfunktionsparameter, Ferritin, LDH, BSG, CRP, Nüchtern-glucose, HbA1c, TSH, Hepatitis- und HIV-Serologie) sowie ggf. ergänzende bildgebende Verfahren (Thorax-Röntgen, Abdomen- und Lymphknoten-sonographie).

Die Pathophysiologie wird durch einen selbstverstärkenden Juckreiz-Kratz-Zyklus charakterisiert: chronischer Pruritus führt zu repetitivem Kratzen, das Barrierestörung, lokale und systemische Entzündung sowie periphere und zentrale neuronale Sensibilisierung verursacht, was das Pruritus-Signal verstärkt und die Erkrankung chronifiziert. Die neuroimmunologische Achse wird durch Typ-2-Zytokine (IL-4, IL-13, IL-31 u.a.) vermittelt, die über eine bidirektionale Interaktion zwischen kutanen Nervenfasern und Immunzellen Entzündungsreaktionen und Pruritus wesentlich modulieren. Charakteristisch ist eine reduzierte intraepidermale Nervenfaserdichte mit ausgeprägter axonaler Verzweigung (periphere Sensibilisierung), kombiniert mit gestörter zentraler Pruritusmodulation auf Rückenmarks- und kortikaler Ebene.

Neben den etablierten Therapien, regelmäßige Anwendung rückfettender Basispflege ggf. mit juckreizlindernden Zusätzen wie Menthol oder Polidocanol, topische Glukokortikoide oder Calcineurininhibitoren, UV-Therapie und Antihistaminika, stehen inzwischen mehrere gezielt wirksame Systemtherapien bei moderater bis schwerer chronischer Prurigo zur Verfügung. Typisch ist das verzögerte klinische Ansprechen, das deutlich länger dauert als bei atopischer Dermatitis oder Psoriasis. In den Vorträgen wurde betont, dass mindestens

Chronic prurigo

Presented by: Sarah Russegger
University Clinic for Dermatology and Allergology, University Hospital of Paracelsus Medical University Salzburg

Speaker: Manuel Pereira (Berlin), Jacek Szepietowski (Breslau), Sonja Ständer (Münster), Gil Yosipovitch (Miami)

Session ID D4To2.2
Saturday, 20. Sep, 10:15 – 11:45 CEST

Chronic prurigo is a not uncommon dermatosis that is primarily diagnosed clinically and causes significant suffering in those affected. It is defined by chronic pruritus (≥ 6 weeks), visible excoriations, and prurigo lesions. Five subtypes are distinguished according to the clinical morphology: papular, nodular, plaque-like, ulcerated/umbilicated, and linear.

Prurigo is more frequently associated with comorbidities than other inflammatory dermatoses, including diabetes mellitus, kidney, liver, and cerebrovascular diseases, heart failure, malignancies, HIV, depression, and anxiety disorders, among others. Basic diagnostics should therefore include the following: medication history, psychosocial screening, laboratory tests (e.g., complete blood count, differential blood count, kidney and liver function parameters, ferritin, LDH, ESR, CRP, fasting glucose, HbA1c, TSH, hepatitis and HIV serology) and, if necessary, supplementary imaging procedures (e.g., chest X-ray, abdominal and lymph node sonography).

The pathophysiology is characterized by a self-reinforcing itch-scratch cycle: chronic pruritus leads to repetitive scratching, which disrupts the skin barrier, causes local and systemic inflammation, and results in peripheral and central neuronal sensitization, amplifying the pruritus signal still further and ensuring the chronic nature of the disease. The neuroimmunological axis is mediated by type 2 cytokines (e.g., IL-4, IL-13, IL-31), which significantly modulate inflammatory reactions and pruritus via bidirectional interactions between cutaneous nerve fibers and immune cells. A characteristic feature of the disease is the reduced intraepidermal nerve fiber density with pronounced axonal branching (peripheral sensitization), combined with impaired central pruritus modulation at the spinal cord and cortical levels.

In addition to established therapies, the regular use of moisturizing basic skin care products (possibly with itch-relieving additives such as menthol or polidocanol, topical glucocorticoids, or calcineurin inhibitors), UV therapy, and antihistamines, several targeted systemic therapies are now available for treating moderate to severe chronic prurigo. A typical feature of this condition is the delayed clinical response, which is significantly

6–12 Monate Therapiezeit eingeplant werden müssen, bevor über ein Therapieversagen entschieden wird.

Nemolizumab, ein Anti-IL31-Rezeptorantikörper, zeigte in den Phase-3-Studien OLYMPIA 1 und 2 ein rasches und deutliches Ansprechen auf den Juckreiz (OLYMPIA 2: ≥ 4 -Punkte-Reduktion des NRS bei ca. 56% nach 16 Wochen vs. ca. 21% im Placeboarm) sowie eine relevante Abheilung der Hautläsionen (OLYMPIA 2: IGA o/1 bei ca. 38% vs. 11%) bei sehr gutem Sicherheitsprofil. In der offenen Verlängerungsstudie erreichten nach 100 Wochen 92–94% der PatientInnen eine ≥ 4 -Punkte-Reduktion des Pruritus; 73–75% erzielten eine IGA o/1.

In den Phase III-Studien PRIME und PRIME II zeigte Dupilumab, ein Anti-IL-4-Rezeptor- α -Antikörper, ein klinisch relevantes Ansprechen. Eine ≥ 4 -Punkte-Reduktion des Pruritus wurde in Woche 24 bei ca. 59% der PatientInnen (vs. 19% Placebo) erreicht. Eine IGA-o/1-Response wurde bei ca. 46% (vs. 1%) erzielt. Erste klinische Verbesserungen waren bereits ab Woche 12 sichtbar. Das Sicherheitsprofil entsprach dem bekannten günstigen Profil aus der AD-Therapie.

Neben den beiden bereits zugelassenen Biologika werden derzeit zahlreiche weitere zielgerichtete Therapien in Studien untersucht. Povorcitinib, ein selektiver JAK 1-Inhibitor, zeigte in einer Phase-2-Studie eine rasche antipruritische Wirkung mit einer ≥ 4 -Punkte-Reduktion des NRS bei etwa 56% der PatientInnen nach 16 Wochen, wobei diese Schwelle im Median bereits nach nur 19 Tagen erreicht wurde. Bei PatientInnen mit chronischer Prurigo und multiplen Komorbiditäten müssen jedoch die Risiken einer langfristigen JAK-Inhibition abgewogen werden, weshalb sie vermutlich vor allem in refraktären Fällen oder zur Überbrückung bis zum Wirkeintritt eines Biologikums eingesetzt werden könnten. Vixarelimab, ein Anti-OSMR β -Antikörper, zeigte in einer Phase II-Studie gute Ergebnisse, eine Phase 3-Studie ist aktuell jedoch nicht geplant. Barzolvolimab, ein Anti-KIT-Antikörper, erzielte durch selektive Mastzelldepletion frühe, antipruritische Effekte. Weitere vielversprechende Wirkstoffklassen sind BTK-Inhibitoren.

longer than the response in atopic dermatitis or psoriasis. The presentations clearly indicate that a minimum of 6–12 months of therapy must be planned before concluding that the therapy has failed.

In the OLYMPIA 1 and 2 phase 3 studies, the use of nemolizumab, an anti-IL31 receptor antibody, had a rapid and significant effect on itching (OLYMPIA 2: ≥ 4 -point reduction in NRS in approximately 56% of patients after 16 weeks vs. in approximately 21% in the placebo arm) and resulted in the relevant healing of skin lesions (OLYMPIA 2: IGA o/1 in approximately 38% vs. 11% of patients), with a very good safety profile. In the open-label extension study, after 100 weeks, 92–94% of patients achieved a ≥ 4 -point reduction in pruritus, while 73–75% achieved an IGA o/1.

In phase 3 of the PRIME and PRIME II studies, dupilumab, an anti-IL-4 receptor α antibody, demonstrated a clinically relevant response. A ≥ 4 -point reduction in pruritus could be achieved in approximately 59% of the test group (vs. 19% in the placebo group) by week 24. An IGA o/1 response could be achieved in approximately 46% (vs. 17%). Initial clinical improvements were already seen by week 12. The safety profile was consistent with the known favorable profile from AD therapy.

In addition to the two biologics already approved, numerous other targeted therapies are currently being investigated in studies. Povorcitinib, a selective JAK 1 inhibitor, showed a rapid antipruritic effect in a phase 2 study with a ≥ 4 -point reduction in NRS in approximately 56–57% of patients after 16 weeks, with this threshold being reached by the 50th percentile after only 19 days. However, in patients with chronic prurigo and multiple comorbidities, the risks of long-term JAK inhibition must be considered. For this reason, it should probably be used primarily in refractory cases or as a bridge treatment option until a biologic takes effect. Vixarelimab, an anti-OSMR β antibody, showed good results in a phase II study, but a phase 3-study is not currently planned. Barzolvolimab, an anti-KIT antibody, showed early antipruritic effects by selectively depleting mast cells. Other promising classes of drugs belong to the BTK inhibitors.

<https://doi.org/10.61783/oegdv10911>