

*Allgemeiner Überblick: Pathophysiologie, Diagnose, Therapie*

# Pruritus und seine vielen Facetten – Teil 1

Chronischer Pruritus ist ein häufig auftretendes Symptom, das auf zahlreiche dermatologische und nicht dermatologische Erkrankungen zurückgehen kann. Obwohl heute einige pathophysiologische Mechanismen zur Entstehung des Juckreizes bekannt sind, lassen sich chronische Formen häufig schwer therapieren. An einer gemeinsamen Fortbildung des Universitätsspitals und des Stadtsitals Zürich gingen namhafte Spezialisten dem Phänomen Pruritus in seinen vielen Facetten auf den Grund. Ein allgemeiner Überblick in diesem ersten Teil des Berichtes.

**N**ahezu alle entzündlichen Dermatosen, aber auch viele andere Erkrankungen sind mit Pruritus verbunden. Tatsächlich leiden knapp ein Drittel aller Patienten, die ein dermatologisches Ambulatorium oder eine dermatologische Praxis aufsuchen, unter einem schon länger anhaltenden Juckreiz. Halten entsprechende Probleme länger als sechs Wochen an, spricht man von chronischem Juckreiz – ein Zustand, von dem rund 25% der Europäer mindestens einmal in ihrem Leben betroffen sind (1). «Die Patienten sind in ihrer Lebensqualität oft stark eingeschränkt, einige von ihnen entwickeln psychische Komorbiditäten wie Angststörungen oder Depressionen», erklärte bei ihrem allgemeinen Pruritus-Überblick Dr. Madleina Senn von der Dermatologischen Klinik am Universitätsspital Zürich.

zeptoren stehen (2). Letztere werden aktiviert, beispielsweise durch Allergene oder verschiedene pruritogene Substanzen, aber auch durch Wärme oder Kratzen. Die aktivierten Potenziale in den C-Fasern werden über das Hinterwurzelganglion zum Thalamus und von dort weiter in den Cortex geleitet. Dies löse dann den Juckreiz und das Kratzen aus, so Dr. Senn. Auch das Zusammenspiel zwischen Neuronen und Immunzellen, der sogenannte «neuro-immune crosstalk», spielt bei diesem Prozess eine entscheidende Rolle. Keratinozyten, aber auch Mastzellen, T-Zellen und Eosinophile werden durch ankommende Reize veranlasst, pruritogene Mediatoren wie Zytokine (Interleukin[IL]-4, IL-13, IL-31 und IL-33) und Neuropeptide auszuschütten. Die Zytokine binden dann an entsprechende Juckreizrezeptoren (G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, TRP[transient receptor potential]-Kanäle, JAK/STAT[Janus kinase/signal transducers and activators of transcription]-Signalweg) und lösen, neben einer ganzen Reihe entzündlicher Veränderungen, den chronischen Pruritus aus. Letztlich führt dies in einen sich selbst verstärkenden Teufelskreis bestehend aus Jucken, Kratzen, Zytokinaktivierung, gestörter Hautbarriere, Eindringen von Allergenen und Reizstoffen, Entzündung – und wiederum Juckreiz.

**Diagnose oft schwierig**

Neuerdings wird chronischer Pruritus in drei klinische Gruppen eingeteilt, nämlich in Pruritus auf primär lässionaler Haut, Pruritus auf primär nicht lässionaler Haut und Pruritus mit schweren Kratzläsionen (3). Diese drei Gruppen werden wiederum nach ihrer Ursache klassifiziert, also dermatologisch (z.B. kutane Mastozytose), endokrinologisch/metabolisch (z.B. Niereninsuffizienz, Diabetes), infektiologisch (z.B. HIV, Mykosen, Parasiten) und entzündlich (z.B. atopische Dermatitis, Lichen, Psoriasis). Immer häufiger würden sich in letzter Zeit Patienten mit schweren Kratzläsionen vorstellen, berichtete die Dermatologin. Dieser schwer zu behandelnde Pruritus manifestiere sich in Form von ausgedehnten Papeln, Knoten oder Plaques. Solche Läsionen gehen beispielsweise auf chronisch noduläre Prurigo, Lichen simplex, Lichen amyloidosis oder makuläre Amyloidose zurück und werden als eigenständige Erkrankungen gewertet.



(Foto: KD)

Dr. Madleina Senn

**Teufelskreis aus Jucken, Kratzen, Zytokinen und Entzündung**

Die Pathophysiologie des chronischen Juckreizes ist sehr komplex. Bekannt ist, dass sich in der Epidermis die nicht myelinisierten spezialisierten C-Fasern und die dünn myelinisierten A $\delta$ -Fasern verzweigen und in Verbindung mit Pruri-

Die Diagnose des Pruritus ist nicht einfach, da keine diagnostischen Biomarker oder Tests zur Verfügung stehen. Daher seien ein patientenzentrierter Ansatz (inkl. Dermatology Life Quality Index, DLQI) und eine sorgfältige spezielle Anamnese unerlässlich, so Dr. Senn. Die Anamnese beinhaltet allgemeine Informationen wie Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme, zurückliegende Operationen, Allergien, atopische Dispositionen, B-Symptomatik, Reiseanamnese, familiäre Prädispositionen, Schwangerschaft sowie Pruritus-bezogene Informationen wie Lokalisation, Hautveränderungen, Qualität des Juckreizes, Verlauf, Provokationsfaktoren, Kratzverhalten, Zusammenhänge zu Vorerkrankungen, bisherige Therapien, psychosoziale Belastungen oder Einschränkungen der Lebensqualität. Dazu kommen die klinische Untersuchung, Blutdruckmessung und eine Labordiagnostik mit C-reaktivem Protein (CRP), Blutbild, Leberparametern (inkl. Gallensäure bei Schwangerschaft), Nierenretentionsparametern und Blutzucker sowie bei Bedarf weitere Abklärungen. Natürlich sollten bei entsprechendem Verdacht auch bakteriologische oder mykologische Abstriche nicht fehlen, ebenso wenig Hautbiopsien und bei möglicher Skabies gegebenenfalls ein Milbennachweis. Bei Patienten mit unklarem schweren chronischen Juckreiz wird gerne ein Röntgen-Thorax eingesetzt. Auch die sonografische Abklärung von Abdomen und Lymphknoten können angezeigt sein, um eine mögliche Lymphomkrankung abzuklären. Zudem ist es am Beginn einer Therapie zu empfehlen, über Fragebögen und Skalen die Intensität (visuelle Analogskala [VAS], numerische Ratingskala [NRS]) und die subjektive Belastung (DLQI) der Beschwerden zu erfassen.

### Systemische Behandlungen im Wandel

Eine allgemeingültige Therapie des Pruritus gibt es nicht. Der Therapieplan sollte daher individuell, stufenweise und symptomatisch erfolgen. «Chronischer Juckreiz ist hartnäckig, die Patienten sollten sich daher auf eine lange Behandlungsdauer einrichten und, wenn sich die Beschwerden bessern, die Therapie auch nicht zu schnell beenden», so der Rat der Spezialistin. Neben den allgemeinen Massnahmen wie dem Vermeiden von irritierenden Stoffen, Hauttrockenheit, stark gewürztem Essen, Alkohol und Stress sowie der Verwendung von milden Seifen und luftiger Kleidung sollte eine rückfettende topische Basistherapie für alle Patienten der Grundbestandteil einer Pruritus-Behandlung sein. Auch Cremes oder Salben mit Harnstoff, Polidocanol, Milchsäure, Menthol können hilfreich sein, ebenso wie feuchte Umschläge. Auch die kurze und lokale Anwendung von Hydrocortison (1%), Betamethason (0,1%) sowie die Behandlung mit Pimecrolimus und Tacrolimus zeigten schon gute Erfolge. Relativ rasch werde auch Lichttherapie angeboten, wobei sich Schmalband-UVB am besten bewährt habe. Bei den Systemtherapien hat sich in den vergangenen Jahren einiges verändert, nicht zuletzt durch das Wissen, dass Interleukine und Zytokine bei der Pathogenese des Juckreizes eine zentrale Rolle spielen (s.u.). So würden Antihistaminika heute eine etwas geringere Rolle spielen, während sich Therapien

mit Biologika- (v.a. Dupilumab, Nemolizumab) an die erste Stelle geschoben hätten, berichtete Dr. Senn. So konnte in vielen Studien bereits gezeigt werden, dass diese Substanzen bei entzündlichen Hauterkrankungen, wie z.B. Psoriasis oder atopischer Dermatitis (AD), eine hohe Wirksamkeit besitzen. Reine Pruritus-Studien haben dagegen Seltenheitswert. In mehreren Phase-III-Studien konnte der IL-4/13-Hemmer Dupilumab signifikante Verbesserungen des Juckreizes und der Prurigo-Läsionen, aber auch der Schlaf- und Lebensqualität vorweisen (4,5). Ebenso signifikante Verbesserungen hinsichtlich Juckreizes, Entzündung, epidermaler Dysregulation sowie Lebensqualität zeigte der IL-31RA-Inhibitor Nemolizumab (s.u.) (6,7). Spannend sei hier die Reduktion der Fibrosierung und der Prurigo-Läsionen, ergänzte die Dermatologin. Auch von JAK-Inhibitoren weiss man aus Studien mit Psoriasis- oder AD-Betroffenen, dass eine Reduktion des Juckreizes möglich ist. Allerdings ist die Evidenz hinsichtlich reiner Pruritus-Studien hier bislang noch gering.



(Foto: KD)

Prof. Dr. Peter Schmid-Grendelmeier

### Ohne Kratzen keine Prurigo

Schon 1868 wurde vom Wiener Dermatologen Hebra die Prurigo als «durch Kratzen induzierte Knötchen» beschrieben. Solche juckenden entzündlichen Papeln können nach wochen- oder sogar monatelangem Kratzen in sekundär krustöse Knoten und Narben übergehen. Eine Prurigo nodularis (oder knotenförmige Prurigo) entsteht definitionsgemäss auf der Basis von chronischem und ständigem Juckreiz und mindestens sechs Wochen anhaltendem wiederholtem Kratzen. «Ohne Kratzen kommt es nicht zu diesen Knoten», erklärte Prof. Dr. Peter Schmid-Grendelmeier, Dermatologische Klinik, Universitätsspital Zürich. Allerdings haben die Betroffenen durch willentliches Vermeiden des Kratzens nur beschränkt Einfluss auf das Geschehen, denn bis zu zwei Drittel des Kratzverhaltens passiere im Schlaf, berichtete der Dermatologe. Die wichtigsten Dermatosen, die zu Prurigo führen können, sind Mastozytose, Urtikaria, Lichen planus, Dermatitis herpetiformis, Dermatomykose, Ekze-

me, bullöses Pemphigoid, Photosensibilität, Varizellen, Psoriasis, Angioödeme, Skabies, Hautlymphome, Hauttrockenheit und Medikamentenreaktionen. Gerade unter den Medikamenten gibt es sehr viele Substanzen, die chronischen Pruritus auslösen oder verstärken können, darunter ACE-Hemmer, Antidepressiva, Antidiabetika, Diuretika, Betablocker, Kalziumantagonisten, Neuroleptika, Antikoagulantien, Biologika, Immunsuppressiva oder Lipidsenker (3).

### Prurigo nodularis als eigenes Krankheitsbild

Bei der Entstehung und Erhaltung des Pruritus wirken unzählige Mediatoren mit. Während die Fibroblasten für den Pruritus eine eher untergeordnete Bedeutung haben, sind sie für die Entwicklung der Prurigo entscheidend. Diese spezialisierten Zellen des Bindegewebes spielen bei der Umwandlung der Haut hin zu bindegewebigen Knoten eine zentrale Rolle und sind letztlich auch ein Grund dafür, dass die Prurigo-Behandlung so schwierig ist. «Was haben wir nicht alles versucht: Lichtbehandlung, Antihistaminika, intraläsionale Steroide, Cyclosporin und anderes. Aber ehrlich gesagt, konnten wir in vielen Fällen nicht viel erreichen», erinnerte sich Prof. Schmid-Grendelmeier. Aufgrund intensiver Forschung sind die Therapieaussichten heute positiver. So weiss man, dass Interleukin 31 (IL-31) auf Fibroblasten wirkt, wie überhaupt IL-31 eine zentrale Rolle bei der Entstehung von Prurigo nodularis spielt (8). Entsprechend lässt sich durch die Hemmung von IL-31 auf die Fibrinbildung einwirken. Insgesamt wird die Prurigo nodularis, neben anderen Mechanismen, durch Typ-2-Inflammation begünstigt (9). Dieser Entzündungstyp wirkt auch bei anderen Erkrankungen wie bei der atopischen Dermatitis, beim Asthma bronchiale oder der eosinophilen Ösophagitis. Auch die Interleukine 4 und 13 (IL-4, IL-13) sind bei der Pathogenese der Prurigo sehr wichtige Faktoren. Tatsächlich zeigt die Hemmung dieser Zytokine gute Erfolge. Zwar kommt es bei der atopischen Dermatitis oft zur Prurigo nodularis, aber nicht jede Prurigo nodularis ist eine atopische Dermatitis, betonte der Zürcher Dermatologe. «Deshalb sollten andere mögliche Ursachen des Pruritus wie Hepatopathien, Nephropathien, Diabetes und anderes nicht vernachlässigt werden.» Entsprechend gelte die Prurigo nodularis nicht als Sonderform der atopischen Dermatitis, sondern sei ein eigenes Krankheitsbild.

### Hoffnung auf neue Medikamente

Welche neuen Ansätze zur Therapie des Juckreizes werden gerade erforscht? «In der Juckreizmedizin tut sich wahrscheinlich im Moment bei der Prurigo am meisten», so die Einschätzung von PD Dr. Manuel Pereira vom Institut für Allergieforschung der Charité Berlin (D). Die Strategie, individuelle Zytokine zu blockieren, verfolgen zwei bereits zugelassene Antikörper, nämlich Dupilumab (anti-IL-4 $\alpha$ ) und Nemolizumab (anti-IL-31RA), weitere Antikörper sind in klinischer Forschung. Spannend sei auch die Blockade mehrerer Zytokine mit neuen JAK-Inhibitoren (Povorcitinib, Ruxolitinib), die Inhibition neuronaler Komponenten oder die Depletion von Zellen (z.B. der Anti-KIT-Antikörper Barzovo



(Foto: KD)

PD Dr. Manuel Pereira

wilimab gegen Mastzellen, der Anti-OX40-Antikörper Rocatinlimab unter anderem gegen T-Gedächtniszellen), so der Berliner Pruritus-Spezialist. Bei dem Anti-IL-31RA-Antikörper Nemolizumab sei das für ein Biologikum sehr schnelle Ansprechen auffällig, bereits nach vier Wochen zeigte sich in einer Phase-III-Studie mit insgesamt 274 Patienten mit chronischer Prurigo nodularis eine Prurigo-Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte bei rund 40% der Teilnehmer, die Verbesserung nach 16 Wochen betrug 58% (6). «Hier sieht man sehr deutlich, wie schnell der Juckreiz abnimmt und die Haut sich bessert, wahrscheinlich weil Nemolizumab auch auf die Fibroblasten wirkt», so die Einschätzung von Dr. Pereira. Überdies zeigte sich in einer Analyse bei 32% der Teilnehmer bereits nach 7 Tagen eine Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte (6). «Das sind alles Patienten gewesen mit massivem Juckreiz, nach kurzer Zeit erreichte fast ein Drittel einen Zustand ohne Juckreiz.» Auch bei den JAK-Inhibitoren hätten Phase-II-Studien bei Patienten mit chronischer Prurigo gute Ergebnisse gezeigt. Neues gibt es auch von Dupilumab, das kürzlich die Zulassung für Europa für die Behandlung der Urtikaria erhalten hat. Die Daten zweier Phase-III-Studien mit Antihistaminika-refraktären Patienten zeigten signifikante Verbesserungen sowohl des Urtikaria-Aktivitätsscore UAS7 (Urticaria Activity Score 7) als auch des Juckreizscores ISS7 (Itch Severity Score 7) (10). Damit sei Dupilumab für die Behandlung von Urtikaria eine weitere Therapieoption.

Über unterschiedliche Krankheitsbilder, die einem Pruritus zugrunde liegen können, lesen Sie in Teil 2 dieses Berichtes. □

**Klaus Duffner**

Quelle: Dermatologische Klinik, Universitätsspital Zürich, & Institut für Dermatologie & Venerologie (IDV), Stadtspital Zürich, Pruritus 2025 – Aktuelle Konzepte und Therapien, 27. November 2025, Zürich

## Referenzen:

1. Richard MA et al.: EADV burden of skin diseases project team. Prevalence of most common skin diseases in Europe: a population-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(7):1088-1096. doi:10.1111/jdv.18050
2. Sutaria N et al.: Pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2022 Jan;86(1):17-34. doi:10.1016/j.jaad.2021.07.078
3. Weisshaar E et al.: European S2k Guideline on Chronic Pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2025 Aug 22;105:adv44220. doi:10.2340/actadv105.44220
4. Yosipovitch G et al.: Dupilumab in patients with prurigo nodularis: two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Nat Med.* 2023;29(5):1180-1190. doi:10.1038/s41591-023-02320-9
5. Yosipovitch G et al.: Dupilumab improves pruritus and skin lesions in patients with prurigo nodularis: Pooled results from 2 phase 3 trials (LIBERTY-PN PRIME and PRIME2). *JAAD Int* 2024;16:163-174. doi: 10.1016/j.jdin.2024.03.025.
6. Kwatra SG et al.: OLYMPIA 2 Investigators. Phase 3 Trial of Nemolizumab in Patients with Prurigo Nodularis. *N Engl J Med.* 2023;389(17):1579-1589. doi:10.1056/NEJMoa2301333
7. Ständer S et al.; OLYMPIA 1 Investigators: Efficacy and Safety of Nemolizumab in Patients With Moderate to Severe Prurigo Nodularis: The OLYMPIA 1 Randomized Clinical Phase 3 Trial. *JAMA Dermatol.* 2025;161(2):147-156. doi:10.1001/jamadermatol.2024.4796
8. Ständer S et al.; LOTUS-PN Investigators Group: Th2 mRNA gene expression analysis separates Prurigo nodularis into two immune signature groups. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2025;39(10):1750-1759. doi:10.1111/jdv.20812
9. Kim B et al.: Neuroimmune interplay during type 2 inflammation: Symptoms, mechanisms, and therapeutic targets in atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2024;153(4):879-893. doi:10.1016/j.jaci.2023.08.017
10. Maurer M et al.: Dupilumab in patients with chronic spontaneous urticaria (LIBERTY-CSU CUPID): Two randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2024;154(1):184-194. doi:10.1016/j.jaci.2024.01.028