



AWMF-Register Nr.	013/048	Klasse:	S2k
--------------------------	----------------	----------------	------------

S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus

Sonja Ständer¹, Claudia Zeidler¹, Matthias Augustin², Gudrun Bayer³, Andreas E. Kremer⁴, Franz J. Legat⁵, Peter Maisel⁶, Thomas Mettang⁷, Martin Metz⁸, Alexander Nast⁹, Volker Niemeier¹⁰, Ulrike Raap¹¹, Gudrun Schneider¹², Hartmut Ständer¹³, Petra Staubach¹⁴, Markus Streit¹⁵, Elke Weisshaar¹⁶

¹Kompetenzzentrum Chronischer Pruritus (KCP) und Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Münster,

²Competenzzentrum Versorgungsforschung in der Dermatologie (CVderm) Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP),

³Institut für Allgemeinmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin,

⁴ Medizinische Klinik 1, Gastroenterologie, Pneumologie und Endokrinologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen,

⁵Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich,

⁶Centrum für Allgemeinmedizin, Medizinische Fakultät, Westfälische Wilhelms-Universität Münster,

⁷Fachbereich Nephrologie, DKD Helios Klinik, Wiesbaden,

⁸Allergie-Centrum-Charité, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin,

⁹Division of Evidence based Medicine (dEBM), Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin,

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie UKGM, Standort Giessen und

¹⁰Praxis für Dermatologie, Psychotherapie und Psychoanalyse, Giessen,

¹¹Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover,

¹²Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsklinikum Münster,

¹³Dermatologie Bad Bentheim, Praxis für Dermatologie im Paulinenkrankenhaus Bad Bentheim und Hautklinik Klinikum Dortmund gGmbH,

¹⁴Clinical Research Center, Hautklinik und Poliklinik der Universitätsmedizin, Johannes Gutenberg-Universität KÖR, Mainz

¹⁵Kantonsspital Aarau, Aarau, Schweiz,

¹⁶Klinische Sozialmedizin, Berufs und Umweltdermatologie, Universitätsklinikum Heidelberg,

Subkommission der Kommission Qualitätssicherung	Allergologie
Vorsitzende	Bettina Wedi
Koordinator	Sonja Ständer
Moderator	Alexander Nast
Leitlinie	Chronischer Pruritus
Version	3.0 / 2016
AWMF-Register-Nr	013-048
Entwicklungs-Stufe	S2k
Verfahren zur Konsensbildung	Strukturierte Konsensuskonferenz unter Verwendung eines nominalen Gruppenprozess, Delphi - Verfahren.
Gültig bis	5/2021
ICD-10-Ziffer	L28.0, L 28.1, L28.2, L29.0, L29.1, L29.2, L29.3, L 29.8, L 29.9, L 98.1
Erstellungsdatum	Juli 2005 (Version 1.0)
Letzte Überarbeitung	Mai 2016 (Version 3.0)
Überprüfung geplant	Mai 2021
Bezüglich Methodik, Interessenskonflikte und Finanzierung	siehe Leitlinienbericht
Es wurden teilweise Textpassagen aus den Vorversionen der Leitlinie übernommen.	

Korrespondenz:

Univ.-Prof. Dr.med. Dr.h.c. Sonja Ständer
 Kompetenzzentrum chronischer Pruritus
 Klinik für Hautkrankheiten
 Universitätsklinikum Münster
 Von-Esmarch-Str. 58
 48149 Münster
 Tel.: +49-251-8356510 (Sekretariat)
 Fax: +49-251-8352559
 Email: sonja.staender@ukmuenster.de

Beteiligte Organisationen

Federführende Fachgesellschaft: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

Weitere beteiligte Fachgesellschaften: Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD), Deutsche Gesellschaft für Allergie und klinische Immunologie (DGAKI), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), Deutsche Gesellschaft für psychosomatische Medizin und ärztliche Psychotherapie (DGPM), Deutsche Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMP), Deutsche Kontaktallergiegruppe, Deutsches Kollegium für psychosomatische Medizin (DKPM), Gesellschaft für Dermopharmazie, Österreichische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie (ÖGDV)

Organisation	Vertreter
Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD)	Matthias Augustin, Hamburg Klaus Strömer, Mönchengladbach
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)	Sonja Ständer, Münster Hartmut Ständer, Bad Bentheim Markus Streit, Aarau Claudia Zeidler, Münster Martin Metz, Berlin
Deutsche Gesellschaft für Allergie und klinische Immunologie (DGAKI)	Ulrike Raap, Hannover
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM)	Peter Maisel, Münster Gudrun Bayer, Berlin
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS)	Andreas E. Kremer, Erlangen
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)	Thomas Mettang, Wiesbaden
Deutsche Gesellschaft für psychosomatische Medizin und ärztliche Psychotherapie (DGPM)	Gudrun Schneider, Münster
Deutsche Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMP)	Elke Weisshaar, Heidelberg
Deutsche Kontaktallergiegruppe	Elke Weisshaar, Heidelberg Vera Mahler, Erlangen
Deutsches Kollegium für psychosomatische Medizin (DKPM)	Volker Niemeier, Giessen Gudrun Schneider, Münster
Gesellschaft für Dermopharmazie	Petra Staubach, Mainz
Österreichische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie (ÖGDV)	Franz Legat, Graz

Abkürzungen

AE	Atopisches Ekzem
AGP	Arbeitsgemeinschaft Pruritusforschung
AH	Antihistaminika
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CP	Chronischer Pruritus
DLQI	Dermatology Life Quality Index
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HES	Hydroxyethylstärke
NKR1	Neurokininrezeptor 1
NRS	Nummerische Ratingskala
nsAH	Nichtsedierende Antihistaminika
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PBI-P	Patient Benefit Index für Pruritus
PN	Prurigo nodularis
PNQ	Patient need questionnaire
RCT	Randomisierte kontrollierte Studien (randomized controlled trials)
SP	Substanz P
SSRI	selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (selective serotonin reuptake inhibitors)
TCI	Topische Calcineurininhibitoren
VAS	Visuelle Analogskala
VRS	Verbale Ratingskala

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen Inhaltsverzeichnis Präambel

Kapitel

1. Definition und Klassifikation
 - 1.1. Einleitung
 - 1.2. Epidemiologie
 - 1.3. Nomenklatur
 - 1.4. Klassifikation
 - 1.5. Sekundäre Kratzläsionen und Kratzverhalten
2. Diagnostik von Pruritus
 - 2.1. Pruritusanamnese und klinische Untersuchung
 - 2.2. Pruritusdokumentation und Pruritusmessung
 - 2.3. Laborchemische und apparative Diagnostik
3. Therapie von Pruritus
 - 3.1. Allgemeine Prinzipien
 - 3.2. Ursächliche und symptomatische, ursächlich- angepasste Therapie
 - 3.3. Symptomatische Therapie: Prinzipien der topischen und systemischen Therapie
 - 3.4. Topische Therapie
 - 3.4.1. Magistralrezepturen bei CP
 - 3.4.2. Topische Lokalanästhetika
 - 3.4.3. Topische Glukokortikosteroide
 - 3.4.4. Capsaicin
 - 3.4.5. Calcineurininhibitoren
 - 3.4.6. Cannabinoidrezeptor-Agonisten
 - 3.5. Systemische Therapie
 - 3.5.1. Antihistaminika und Mastzellstabilisatoren
 - 3.5.2. Systemische Glukokortikosteroide
 - 3.5.3. UV-Phototherapie
 - 3.5.4. Leukotrienrezeptor-Antagonisten
 - 3.5.5. Opioidrezeptor-Antagonisten und -Agonisten
 - 3.5.6. Antikonvulsiva: Gabapentin, Pregabalin
 - 3.5.7. Antidepressiva
 - 3.5.7.1. Serotoninwiederaufnahmehemmer
 - 3.5.7.2. Tetrazyklisches Antidepressivum: Mirtazapin
 - 3.5.7.3. Trizyklisches Antidepressivum: Doxepin
 - 3.5.8. Serotoninrezeptor-Antagonisten
 - 3.5.9. Neurokininrezeptor 1- Antagonisten
 - 3.6. Stellenwert psychosomatischer Faktoren und psychosomatische Therapie
 - 3.6.1. Psychosomatische Faktoren in Auslösung, Ausprägung und Verlauf des CP
 - 3.6.2. Psychosomatische Therapie

Literatur Tabellen

- Tabelle 1: Zusammenfassung der Häufigkeit von chronischem Pruritus bei ausgewählten Erkrankungen
- Tabelle 2: Chronischer Pruritus auf primär unveränderter Haut
- Tabelle 3: Chronischer Pruritus auf primär veränderter Haut
- Tabelle 4: Anamnese bei chronischem Pruritus
- Tabelle 5: Ursachen von genito-analem Pruritus
- Tabelle 6: Möglichkeiten zur routinemäßigen, kontinuierlichen, patientenseitigen Selbsteinschätzung bei chronischem Pruritus
- Tabelle 7. Laborchemische und apparative Diagnostik bei Patienten mit chronischem Pruritus unklarer Genese
- Tabelle 8: Systemisch applizierte Medikamente, die Pruritus induzieren und unterhalten können
- Tabelle 9: Allgemeine Therapiemaßnahmen zur Linderung von chronischem Pruritus unabhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung
- Tabelle 10. Beispielhafte Magistralrezepturen aus der standardisierten Rezeptur-Formelsammlung für Ärzte
- Tabelle 11: Stufenweises symptomatisch-therapeutisches Vorgehen bei chronischem Pruritus (ab 6 Wochen Dauer)
- Tabelle 12: Therapeutische Optionen bei nephrogenem Pruritus
- Tabelle 13. Therapeutische Optionen bei cholestatischem Pruritus
- Tabelle 14: Therapeutische Optionen bei aquagenem Pruritus
- Tabelle 15: Therapeutische Optionen bei paraneoplastischem Pruritus
- Tabelle 16: Therapeutische Optionen bei neuropathischem Pruritus
- Tabelle 17: Therapeutische Optionen bei Prurigo nodularis
- Tabelle 18. Therapeutische Optionen bei chronischem Pruritus unklarer Genese

Abbildungen

- Abb. 1: Algorithmus der klinischen Klassifikation
- Abb. 2: Schmetterlingszeichen

Anhang

- Anhang 1. Off-label-use
- Anhang 2. Empfohlene Medikamente und off-label-use

Präambel

Die vorliegende Leitlinie ist eine aktualisierte Version 3.0 der bereits publizierten AWMF- S2-Leitlinie zu chronischem Pruritus von 2005 und 2012. Die methodischen Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zur Entwicklung einer Leitlinie für die Diagnostik und Therapie inklusive der Anwendung der DELBI-Kriterien werden in dieser S2k-Leitlinie berücksichtigt. Die Empfehlungsstärken werden durch folgende standardisierte Formulierungen ausgedrückt: **kann erwogen werden** (schwache Empfehlung), **kann empfohlen werden** (Empfehlung), **wird empfohlen** (starke Empfehlung). Die Konsentierung der vorliegenden Leitlinie erfolgte durch ein interdisziplinäres Expertengremium. Die Konsensstärke der Delphiverfahren wird angegeben mit: **starker Konsens** (>95% Zustimmung), **konsens** (>75%) und **mehrheitliche Zustimmung** (>50%).

1. Definition und Klassifikation

1.1. Einleitung

Pruritus ist ein fachübergreifendes Leitsymptom zahlreicher Erkrankungen und stellt eine interdisziplinäre diagnostische und therapeutische Herausforderung dar. Im Gegensatz zu akutem Pruritus ist CP ein zumeist schwer behandelbares Symptom verschiedener Erkrankungen [1]. Laut internationaler Nomenklatur wird der über 6 Wochen bestehende, also langanhaltende Pruritus, als chronisch bezeichnet [2]. Das Symptom kann sich mit zunehmender Dauer unabhängig von der Ursache fortsetzen und so die eigentliche Warnfunktion verlieren. Stattdessen erlangt das Symptom als chronischer Pruritus (CP) einen eigenständigen Krankheitswert. Klinisch weist CP dann häufig keinen synchronen Verlauf mehr mit der Grunderkrankung auf. So kann CP trotz Therapie und Abheilung der Ursache persistieren. In anderen Fällen kann CP dem Nachweis der Erkrankung lange vorausgehen (prämonitorischer Pruritus).

Bei allen Formen von CP bedarf es einer gezielten Versorgung der Patienten bestehend aus den Säulen

(a) Diagnostik und Therapie der Grunderkrankung

(b) einer dermatologischen Therapie (Basistherapie und spezifisch dermatologische Therapie)

(c) einer symptomatisch-antipruritischen Therapie und

(d) bei einer begleitenden oder zugrundeliegenden psychischen oder psychosomatischen Erkrankung einer entsprechenden psychologisch-psychotherapeutischen Behandlung.

Patienten mit CP stellen sich in allen Fachdisziplinen, erfahrungsgemäß am häufigsten in der Dermatologie, Allgemeinmedizin, inneren Medizin und Psychosomatischen Medizin vor (siehe Leitlinienreport).

Empfehlung:

Es wird empfohlen, die Versorgung von Patienten mit chronischem Pruritus interdisziplinär, insbesondere hinsichtlich Diagnostik und Therapie der Grunderkrankung und des Therapie- und Nebenwirkungs-Management durchzuführen.

Starker Konsens

Derzeit bestehen nur wenige Evidenzen, dass sich die verschiedenen CP-Formen grundlegend hinsichtlich der Chronifizierungsmechanismen unterscheiden. Deshalb kommen viele Therapieformen wie z.B. Antidepressiva bei verschiedenen Pruritusformen in ähnlicher Weise zur Anwendung. Folglich ist eine generelle Betrachtung des Symptoms Pruritus unabhängig von der Grunderkrankung in einer Leitlinie sinnvoll. Diese Leitlinie stellt das Vorgehen zusammenfassend für CP unterschiedlicher Genese und unklarer Ursache einschließlich der Prurigo nodularis (PN) dar. **Das Ziel dieser interdisziplinär erstellten Leitlinie ist es, das Vorgehen, die Diagnostik und Therapie bei CP zu definieren und zu standardisieren.**

1.2. Epidemiologie

In Deutschland wurden Untersuchungen zur Prävalenz und Inzidenz des CP durchgeführt. Diese zeigten, dass in der arbeitenden Bevölkerung 16,8% [3] und in der Allgemeinbevölkerung 13,5% zum Zeitpunkt der Befragung an CP litten [4]. 22% der Befragten gaben an, bereits mindestens einmal in ihrem Leben an CP gelitten zu haben [4]. In einer follow-up Studie dieser repräsentativen Kohorte aus der

Allgemeinbevölkerung betrug die Inzidenz des CP 7% in einem Jahr [5]. Dies demonstriert, dass CP nicht nur ein häufiges Symptom bei Erkrankten ist, sondern dass dieses auch in der Allgemeinbevölkerung, unabhängig vom dermatologischen, allgemeinmedizinischen oder sonstigen Krankengut, prävalent ist [5]. Eine Untersuchung zu akutem und chronischem Pruritus in einer dermatologischen Facharztpraxis ergab eine Punktprävalenz von 36,2%, wobei 87,6% davon CP hatten. 62% der Betroffenen gaben an, wegen CP den Hautarzt aufgesucht zu haben [6].

Untersuchungen aus dem Bereich der Allgemeinmedizin ergeben folgendes Bild: Frese et al. fanden in einer Stichprobe in Sachsen bei 8877 allgemeinmedizinischen Patienten bei 64 Konsultationen „Juckreiz“ als Beratungsanlass [7]. Das Verhältnis Männer zu Frauen war unter den Betroffenen 1,0 zu 1,3; Kinder und Patienten über 65 Jahre litten gehäuft unter Pruritus. Ernste systemische Erkrankungen wurden nicht gefunden, jedoch fehlt eine Differenzierung zwischen akutem und chronischem Pruritus und es fehlen Angaben zu einem Langzeit-Follow-Up. In rund 90 Prozent der Fälle lagen Hauterkrankungen vor. Prävalenzdaten zu CP aus allgemeinmedizinischen Praxen in Australien, Holland, Großbritannien und den USA lagen zwischen 0,5 und 1% der Beratungsanlässe [8-11]. Dabei fehlten aber Differenzierungen zwischen akutem und chronischem Pruritus.

Eine Auflistung der Häufigkeit des Symptoms Pruritus bei ausgewählten Erkrankungen gibt Tabelle 1. Hier kann ergänzt werden, dass die erste repräsentative Studie zur Prävalenz des CP bei Hämodialysepatienten in der BRD zeigte, dass 25,2% an CP zum Zeitpunkt der Untersuchung litten; 35,2% gaben an, jemals in ihrem Leben an CP gelitten zu haben [12].

1.3. Nomenklatur

Der Terminus „Juckreiz“ ist in der Wissenschaft und dem klinischen Alltag gebräuchlich, aber eine unpräzise Bezeichnung. Die Empfindung „Jucken“ wird durch einen „Juck-Reiz“ ausgelöst, analog dem „Schmerz“ und dem „Schmerz-Reiz“. Der Begriff „Juckreiz“ sollte daher in einem wissenschaftlichen Zusammenhang nicht verwendet werden und stattdessen als Jucken, Pruritus oder Juckempfindung benannt werden. Im klinischen Alltag wird der Begriff „Juckreiz“ aufgrund der historischen Verbreitung aber weiterhin einen Stellenwert behalten. Historische

Begriffe sind aufgrund unpräziser Definition (z.B. „Pruritus sine materia“) oder nicht zeitgemäßer Nomenklatur (z.B. „seniler Pruritus“, „psychogener Pruritus“, s. Kapitel 2.1.) zu vermeiden [2].

Gebräuchliche Termini zur Beschreibung von Pruritus sind:

I) Termini, die Triggerfaktoren benennen

- **Alloknesis:** nicht-pruritogener Stimulus (z.B. Bürstenstrich) verursacht eine Juckempfindung [13-15].
- **Hyperknesis:** nicht-pruritogener Stimulus (z.B. Prick-induziertes Stechen) verursacht eine starke Juckempfindung [16].
- **Aquagener Pruritus:** Pruritus nach Wasserkontakt
- **Aquadynie:** Schmerz nach Wasserkontakt

II) Termini, die einen Bezug zur Ursache herstellen

- **Atopischer Pruritus:** Pruritus bei atopischem Ekzem (AE)
- **Hepatischer Pruritus** (syn.: cholestatischer Pruritus): Pruritus bei hepatobiliären Erkrankungen
- **Diabetogener Pruritus:** Pruritus bei Diabetes mellitus
- **Nephrogener Pruritus** (syn.: urämischer Pruritus): Pruritus bei chronischen Nierenerkrankungen (z.B. chronische Niereninsuffizienz, Dialyse)
- **Neuropathischer Pruritus:** Pruritus durch Schädigung der Nervenfasern. Dazu zählt u.a. der **brachioradiale Pruritus** (Pruritus an Unterarmen), **Notalgia parästhetica** (Rücken), **Cheiralgia parästhetica** (Hand), **Meralgia parästhetica** (Oberschenkel), **Gonyalgia parästhetica** (Knie, Unterschenkel)
- **Paraneoplastischer Pruritus:** Pruritus im Rahmen einer malignen Grunderkrankung (z.B. Morbus Hodgkin)
- **Prämonitorischer Pruritus:** Pruritus, der einer Erstdiagnose der auslösenden Grunderkrankung um Monate/Jahre vorausgeht
- **Somatoformer Pruritus:** CP, dessen Entstehung und Aufrechterhaltung nicht, oder nicht überwiegend durch eine oder mehrere organische Ursachen erklärt werden kann, aber für dessen Entstehung/Auslösung und Aufrechterhaltung relevante psychische und/oder psychosomatische und/oder psychosoziale Faktoren identifiziert werden können

III) Termini, die einen Bezug zur Klinik (Lokalisation, dermatologischer Befund) herstellen

- **Genitoanaler Pruritus:** bezeichnet Lokalisation des Pruritus (keine Ursache!)
- **Lichen amyloidosus:** CP einhergehend mit lokalisierten chronischen Kratzläsionen (umschrieben aggregierte Papeln)
- **Lichen simplex:** CP einhergehend mit lokalisierten chronischen Kratzläsionen (umschriebene Lichenifizierung)
- **Makuläre Amyloidose:** CP einhergehend mit lokalisierten chronischen Kratzläsionen (umschriebene fleck- oder plaqueförmige Hyperpigmentierung)
- **Prurigo nodularis:** CP einhergehend mit ausgedehnten chronischen Kratzläsionen (Papeln, Knoten)

1.4. Klassifikation

Empfehlung:

In der Versorgung wird eine klinisch orientierte Klassifikation des chronischen Pruritus empfohlen.

Orientierend an der Anamnese und klinischen Untersuchung wird der Patient im **ersten Schritt** einer **klinischen Gruppe** zugeordnet;

im **zweiten Schritt** werden **differenzialdiagnostische Kategorien** der möglichen zugrunde liegenden Erkrankung vor der Diagnostik erwogen bzw. nach der Diagnostik festgelegt [2].

Schritt 1: Klinische Gruppe bei chronischem Pruritus

- **Chronischer Pruritus auf primär veränderter Haut:** bei Vorliegen einer Hauterkrankung (vorher: Pruritus cum materia)
- **Chronischer Pruritus auf primär unveränderter Haut:** ohne initiales Vorliegen von Hautveränderungen (vorher: Pruritus sine materia)
- **Chronischer Pruritus mit Kratzläsionen:** Vorherrschen von sekundären Kratzläsionen (z.B. PN, Lichen simplex), die eine Einteilung in die erste oder zweite Gruppe nicht ermöglichen

Schritt 2: Differenzialdiagnostische Kategorien:

- Dermatologische Erkrankungen
- Systemische Erkrankungen (einschließlich medikamentöser Pruritus)
- Neurologische Erkrankungen
- Psychische/Psychosomatische Erkrankungen
- Multifaktoriell: mehr als eine Ursache für Pruritus verantwortlich
- Pruritus unklarer Genese

Starker Konsens

Beispiele für CP auf primär unveränderter Haut finden sich in Tabelle 2, für CP auf primär veränderter Haut in Tabelle 3. Zur Verdeutlichung des klinischen Nutzens der Klassifikation wird auf Abb. 1 verwiesen.

1.5 Sekundäre Kratzläsionen und Kratzverhalten

Pruritus bewirkt Kratzen, Scheuern, Rubbeln, Reiben, Drücken oder Kneten (ab hier unter dem Begriff Kratzen subsummiert) der Haut [2]. Starkes Kratzen verursacht Schmerz, reduziert kurzfristig die Juckwahrnehmung und fördert damit langfristig weiteres Kratzen. Durch prolongiertes oder starkes Kratzen wird die Haut geschädigt, mit der Folge einer Aufrechterhaltung oder Verstärkung von Entzündungsvorgängen, die wiederum Pruritus fördern. Es entsteht ein Circulus vitiosus aus Pruritus und mechanischer Reizbeantwortung (Juck-Kratz-Zirkel). Dieser mündet nicht selten in der Angewohnheit eines täglichen Rituals mit automatischem z. T. unbewusstem Kratzverhalten. Die Reizbeantwortung des Pruritus kann durch Hände, Fingernägel und Instrumente unterschiedlichster Art bis hin zu Metallbürsten erfolgen. Abhängig davon entwickeln sich an juckenden Hautstellen Hämatome, Blutungen, Erosionen, Exkoriationen, Ulzerationen, runde oder lineare Krusten; bei fortgeführtem Kratzen flächige oder papulöse Lichenifikationen, die mit Hyper- bzw. Depigmentierungen oder Vernarbungen abheilen. Zusätzlich können polierte Nägel oder umschriebener Haarausfall der Augenbrauen auffallen. Bei protrahiertem, jahrelang persistierendem Pruritus entwickeln sich erosive, hyperkeratotische, lividrote oder hyperpigmentierte Papeln, Plaques oder Knoten wie z. B. Lichen simplex chronicus, Lichen amyloidosis oder PN [17,18]. Auch die Hyperpigmentierung bzw. makuläre

Amyloidose bei Notalgia parästhetica ist auf chronisches Scheuern zurückzuführen.

Das Auftreten von Kratzläsionen ist eine Folge des CP, ändert jedoch das primäre klinische Bild grundsätzlich. Daher ist die Abgrenzung der Kratzläsionen von primären Dermatosen essenziell; im Zweifel sollte eine Vorstellung beim Dermatologen erfolgen. Verschiedene Varianten sind möglich: Das typische klinische Bild einer juckenden Dermatose kann von unspezifischen Kratzläsionen überlagert sein (z. B. Lichenifizierung oder Prurigo-Variante des AE, bei Stasisdermatitis, bei Lichen planus, bei Hautlymphomen u. a.). Auf der anderen Seite können bestimmte Dermatosen das Bild der PN imitieren (z. B. Morbus Duhring, bullöses Pemphigoid). Beachtenswert ist auch, dass manche chronisch juckenden Erkrankungen so gut wie nie Kratzläsionen auslösen (z. B. chronische Urtikaria).

2. Diagnostik von Pruritus

2.1. Pruritusanamnese und klinische Untersuchung

CP kann in jedem Lebensalter auftreten und so unterschiedliche Patientengruppen betreffen. Eine große Kollektivanalyse zeigte, dass die Patienten durchschnittlich 60 Jahre alt sind und oft Komorbiditäten aufweisen [19]. Frauen und Männer unterscheiden sich im Alter bei Erstauftreten des CP (Männer sind älter), zugrundeliegenden Ursachen (Frauen: häufiger neuropathische und somatoforme Ursachen, Männer: mehr Dermatosen und systemische Erkrankungen), Klinik (Frauen: häufiger PN, Männer: unveränderte Haut) und Symptomverarbeitung (Frauen: höhere Pruritusintensität, schlechtere Lebensqualität und mehr Ängstlichkeit) [20, 21]. Daher haben die individuelle und sorgfältige Anamnese (Tabelle 4), klinische Untersuchung und interdisziplinäre, laborchemische sowie radiologische Diagnostik des Patienten einen hohen Stellenwert in der Abklärung des CP (Abb.1).

Empfehlung:

Empfohlen wird eine gründliche allgemeine und spezielle Anamnese inklusive klinischer Prurituscharakteristika, die zur Stellung entscheidender Differenzialdiagnosen beitragen können [2, 22].

Starker Konsens

Zur Erleichterung einer strukturierten Anamneseerhebung steht seit 2011 in Deutschland ein Pruritus-Fragebogen der Arbeitsgemeinschaft Pruritusforschung (AGP) zur Verfügung [23]. Entgegen der früher vorherrschenden Meinung besteht keine Korrelation zwischen der Generalisierung von Pruritus und einer zugrundeliegenden systemischen Erkrankung. Es wurde gezeigt, dass Patienten mit einem systemischen Pruritus nicht häufiger an einem generalisierten Pruritus leiden als diejenigen mit Pruritus bei Dermatosen [24].

Empfohlen wird auch die Erfassung der individuellen Methode der Pruritusbekämpfung. Neben Kratzen kann die Verwendung von Bürsten und anderen

Gegenständen zu Hautläsionen führen; hierdurch können klinisch auffällige Effloreszenzen erklärt werden, wie z.B. die Aussparung des mittleren Rückens als sogenanntes "Schmetterlingszeichen" (Abb. 2). Dies zeigt, dass der Betroffene diese Stelle nicht mit den Händen erreichen kann und somit dort nicht kratzt.

Starker Pruritus kann zu einer erheblichen psychischen Beeinträchtigung führen. Der behandelnde Arzt sollte die psychischen Auswirkungen des Pruritus nicht unterschätzen, diese in der Anamnese gezielt abfragen und auf den individuellen Leidensdruck des Patienten eingehen. CP kann zu nach ICD-10 diagnostizierbaren Anpassungsstörungen, Angststörungen und/oder depressiven Störungen führen [25] oder diese können als davon unabhängige Komorbidität bestehen. Daher wird der Einsatz der in Tabelle 4 aufgeführten Screeningfragen auch für Patienten mit CP empfohlen [26-29].

Wenn für Auslösung und/oder Verlauf eines CP neben dem gleichzeitigen Vorliegen einer oder mehrerer organischer Pruritusursachen relevante psychische/psychosomatische Einflussfaktoren zu identifizieren sind, wird empfohlen, diese nach ICD-10 als „F54: Psychologische und Verhaltensfaktoren bei andernorts klassifizierten Erkrankungen“ zu klassifizieren. In solchen Fällen ist eine psychosomatische Mitbehandlung angezeigt. Im Unterschied dazu können psychische und psychosomatische Faktoren auch als alleinige oder überwiegende Ursache eines CP in Frage kommen, der dann bei Nachweis dieser und Ausschluss relevanter organischer Ursachen als somatoformer Pruritus (ICD-10: F45.8 „Sonstige somatoforme Störungen“) klassifiziert wird [30]. Daher sind Screeningfragen auf Angst- und Depressionsstörungen empfehlenswert (Tabelle 4). Der Begriff „psychogener Pruritus“ sollte nicht verwendet werden, da dieser keinem anerkannten Klassifikationssystem entspricht. Pruritus im Rahmen einer Zoonose oder sonstigen schizophrenen Psychose sollte als Symptom einer Schizophrenie (ICD-10: F20) klassifiziert werden. Der Patient sollte in einem solchen Verdachtsfall fachärztlich-psychiatrisch untersucht und ggf. therapiert werden.

Die klinische Untersuchung des Patienten umfasst eine gründliche Inspektion der gesamten Haut einschließlich der Schleimhäute, Kopfhaut, Haare, Nägel und Anogenitalregion (Tabelle 5). Dabei müssen primäre und sekundäre Effloreszenzen

voneinander unterschieden werden (ggf. durch den dermatologischen Facharzt) sowie Hautkolorit, Morphologie, Verteilungsmuster der Effloreszenzen und Hautzeichen systemischer Erkrankungen erfasst werden. Eine allgemeine körperliche Untersuchung sollte eine Palpation der Leber, Nieren, Milz und Lymphknoten einschließen.

2.2. Pruritusdokumentation und Pruritusmessung

Die Juckempfindung ist subjektiv und kann nicht objektiv gemessen werden. Derzeit erfolgt eine Erfassung des Symptoms am sinnvollsten über Patienten-Fragebögen zur Selbsteinschätzung (Tabelle 6). Es besteht keine ausreichende Evidenz, um digitale Messungen der Kratzaktivität zur Monitorierung des Pruritusverlaufs zu empfehlen [31,32].

Empfehlung:

In der Praxis hat sich zur Verlaufsbeurteilung die Erfassung der subjektiven Pruritusintensität bewährt und zur regelmäßigen Erfassung des Symptoms wird eine visuelle Analogskala (VAS), numerische Ratingskala (NRS) oder verbale Ratingskala (VRS) empfohlen [32-34].

Starker Konsens

Bei Patienten mit schwerem oder unklarem Verlauf kann das tägliche Führen eines Beschwerdetagebuchs sinnvoll sein und dem behandelnden Arzt die Zuordnung und Interpretation des Beschwerdebildes erleichtern. Die Lebensqualität ist bei Patienten mit CP stark eingeschränkt [33]. Eine kontinuierliche Erhebung über entsprechende Fragebögen (z.B. Dermatology Life Quality Index [DLQI] bei Dermatosen oder deutscher ItchyQoI bei CP jeglicher Ursache) gibt einen guten Eindruck über den Verlauf des Symptoms und kann für den Einsatz in der täglichen Routine empfohlen werden [35, 32, 33]. Bei Patienten mit psychosomatischen Faktoren kann der Einsatz des Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) zur Einschätzung des Vorliegens von Angst und Depressivität empfohlen werden [32]. Der Fragebogen gibt Auskunft über die Selbsteinschätzung des Patienten, ohne Anspruch auf ätiologische oder therapeutische Hinweise zu erheben [32]. Der Patient Benefit Index für Pruritus (PBI-

P)-Fragebogen ist ein Instrument für klinische Studien [32, 33]. Die erste der beiden Seiten, der sog. Patient need questionnaire (PNQ) erfasst die Patientenziele. Eine Anwendung des PNQ in der Praxis kann erwogen werden zur Dokumentation und Erfassung der Patientenziele vor dem ersten Beratungsgespräch zu den Zielvereinbarungen der Therapie.

2.3. Laborchemische und apparative Diagnostik

Da es sich bei laborchemischen und apparativen Verfahren um sich ergänzende diagnostische Vorgehensweisen handelt, sollen diese hier gemeinsam besprochen werden. Liegt **Pruritus auf primär veränderter Haut** vor, sollen die in Tabelle 3 genannten Erkrankungen abgegrenzt werden. Neben der klinischen Beurteilung der Haut kommen zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung bakteriologische, mykologische, allergologische und autoimmun-serologische Untersuchungsverfahren zum Einsatz (Tabelle 7). Dies erfordert nicht selten die Entnahme einer Hautbiopsie mit entsprechender Aufarbeitung (Immunhistologie, Immunfluoreszenz und Elektronenmikroskopie). Bei HIV-Patienten liegt die Rate des CP bei 47%. Jedoch ist der Nutzen eines HIV-Screeningtests bei Pruritus-Patienten ohne Dermatosen gering, da nur 3% der HIV-Patienten mit Pruritus keine Hautveränderungen aufweisen [36].

Bei **Pruritus auf primär unveränderter Haut** müssen in erster Linie innere, neurologische und psychische / psychosomatische Erkrankungen bzw. eine Medikamenteneinnahme (Tabelle 8) als Auslöser in Betracht gezogen werden [37, 38]. Sollten Anamnese und klinische Untersuchung nicht bereits Hinweise für das Vorliegen einer entsprechenden Erkrankung geben, empfiehlt sich eine Stufendiagnostik, die sich einerseits an der Häufigkeit der zu Pruritus führenden Erkrankungen, wie auch an der Sensitivität und Spezifität der jeweiligen für diese Erkrankungen verfügbaren Untersuchungen orientiert.

Damit lassen sich die meisten fortgeschrittenen und mit CP assoziierten Organerkrankungen diagnostizieren. Bei entsprechend auffälligen Befunden beziehungsweise Veränderungen sollte dann die weitere Abklärung erfolgen, etwa durch mögliche weitere Untersuchungen wie sie in der Tabelle 7 aufgelistet sind. Dennoch können manche Tumorerkrankungen (z.B. Prostatakarzinome,

gastrointestinale Malignome oder kleine, endokrin aktive Tumoren des diffusen neuroendokrinen Systems) durch diese Untersuchungen, ebenso wie neurologische oder psychiatrische Erkrankungen, unentdeckt bleiben. Nicht diagnostisch erfolgreich sind die genannten Untersuchungsverfahren gelegentlich in den Fällen, in denen der Pruritus dem Auftreten der zu Grunde liegenden Erkrankungen lange Zeit vorausgeht (prämonitorischer Pruritus). Bei der Polyzythämia vera beispielsweise kann CP Jahre vor dem Nachweis der Grunderkrankung auftreten [39]. In großen Kohortenstudien (n=8.744 bzw. n=12.813 Patienten mit CP ohne Hautveränderungen) konnten erhöhte Malignomraten lediglich bei hämatologischen und Gallengangstumoren nachgewiesen werden [40, 41]. Die Inzidenzrate fiel innerhalb kurzer Zeit nach Beginn des Pruritus ab und normalisierte sich nach 10 Jahren Pruritusdauer [41]. Unter den sonstigen Erkrankungen waren Diabetes mellitus, Nieren-, Leber- und Schilddrüsenkrankheiten sowie Angst und Depression signifikant vermehrt bei Patienten mit CP vorhanden [40]. Bei unklarem CP sollte die Suche nach einer unerkannten Tumorerkrankung daher auf Tumore des Gallengangsystems und hämatologische Neoplasien fokussiert werden.

Betont werden muss, dass bei Nachweis einer metabolischen oder hämatologischen Auffälligkeit möglichst deren Ursache geklärt und eine entsprechende Behandlung veranlasst werden sollte (z.B. dass bei Eisenmangel eine gastrointestinale oder vaginale Blutungsquelle gesucht wird oder bei nachgewiesenem Vitamin B- oder D-Mangel an eine perniziöse Anämie oder Malabsorption gedacht wird). Trotz aller Bemühungen bleibt die Ursache des CP bei einem Teil (je nach untersuchtem Kollektiv in 13-50% der Fälle) der betroffenen Patienten ungeklärt [24, 42, 43]. Wenn auch in den weiterführenden Untersuchungen keine Auffälligkeiten bestehen, werden keine ungezielten weiteren technischen Untersuchungen empfohlen, sondern klinische Verlaufskontrollen mit „abwartendem Offenhalten“. Das Auftreten von systemischen Erkrankungen in den Folgejahren ist möglich, jedoch besteht keine Evidenz für den Nutzen ungezielter intensivierter Diagnostik. Eine Kontrolle der Basis-Laborwerte zu einem späteren Zeitpunkt kann je nach Verlauf und Befund erwogen werden.

Empfehlung:

Je nach Anamnese und klinischem Befund können die in Tabelle 7 dargestellten laborchemischen und apparativen Untersuchungen zur Diagnostik bei Patienten mit chronischem Pruritus empfohlen werden.

Starker Konsens

Je nach weiterem Verlauf und klinischem Befund kann eine nochmalige Diagnostik bei Patienten mit chronischem Pruritus zu einem späteren Zeitpunkt, z.B. einmal pro Jahr, erwogen werden.

Starker Konsens

3. Therapie von Pruritus

3.1. Allgemeine Prinzipien

Eine allgemein gültige, einheitliche Therapie von CP gibt es auf Grund der Diversität und Komplexität der möglichen zugrunde liegenden Ursachen und der unterschiedlichen Patientenkollektive (z.B. Kinder, Schwangere, multimorbide Patienten) nicht.

Empfehlung:

Es wird empfohlen, einen Therapieplan individuell unter Berücksichtigung von Alter, bestehenden Erkrankungen und Medikationen, Schwere der Symptomatik bezüglich Dauer, Qualität oder Intensität des Pruritus, Einschränkungen der Lebensqualität sowie zu erwartenden Nebenwirkungen zu erstellen.

Da sich die Betreuung eines Patienten mit CP in der Regel über einen längeren Zeitraum erstreckt mit

- möglicherweise langer Unklarheit bezüglich der Ätiologie des Pruritus,
- Einsatz von off-label Substanzen (s.u.),
- Frustration bezüglich des Therapieversagens und
- allgemeiner psychischer Belastung durch das Symptom selbst,

wird empfohlen mit dem Patienten den Umfang der durchzuführenden Diagnostik und die Therapie abzustimmen, um eine größtmögliche Compliance zu erzielen.

Starker Konsens

Eine Aufklärung über Nutzen, Risiko und Behandlung der Nebenwirkungen sowie mit dem Patienten eine gemeinsame Entscheidung über Therapieziele, Therapieumfang und erforderliche oder gewünschte psychosomatische Mitbehandlung ist sehr wichtig. Dabei muss berücksichtigt werden, dass einige Therapien im Rahmen eines Heilversuchs durchgeführt werden müssen und somit einer gesonderten Aufklärung

bedürfen (siehe Anhang). Wenn in der Praxis ein solches Vorgehen nicht möglich ist, sollte mit einem spezialisierten Zentrum zusammengearbeitet werden.

Es lassen sich trotz dieser in Betracht zu ziehenden Faktoren einige allgemeine Prinzipien formulieren.

Es wird folgender allgemeiner Therapieablauf empfohlen:

- Zunächst sollte der Patient über allgemeine, prurituslindernde Maßnahmen informiert werden (Tabelle 9).
- Vor jeder weiteren symptomatischen Therapie hat die sorgfältige Diagnostik und die Therapie der zugrunde liegenden Erkrankung Priorität.
- Bei entsprechendem Leidensdruck kann jedoch parallel dazu eine symptomatische Therapie erforderlich sein.
- Ist der Pruritus durch die Therapie der Grunderkrankung nicht deutlich zu lindern bzw. wird keine Ursache gefunden, ist eine kombinierte oder konsekutive, stufenweise, symptomatische Therapie notwendig (Tabelle 10, 11).
- Die Auswahl der symptomatischen Therapie muss neben der Schwere des Pruritus und der zugrunde liegenden Ursache (Tabelle 12-18) auch die zu erwartenden Nebenwirkungen, Komedikationen und den Allgemeinzustand des Patienten berücksichtigen.
- Erfahrungsgemäß dauert es bis zum Ansprechen je nach Therapie zwischen einer und 12 Wochen; bei Sistieren des Pruritus sollte die Therapie nicht zu schnell abgesetzt werden (stufenweises Ausschleichen über mindestens 4 Wochen), so dass der Patient über eine lange Therapiedauer informiert werden muss.

3.2. Ursächliche und symptomatische, ursächlich-angepasste Therapie

In Abhängigkeit der zugrunde liegenden Ursache reicht die Palette der ursächlichen Therapien von der spezifischen Behandlung einer zugrunde liegenden Dermatose, Meidung eines Kontaktallergens, Absetzen eines Medikaments, spezifischer internistischer, neurologischer und psychiatrischer Therapie bis zur operativen Therapie eines zugrunde liegenden Tumors. Häufig sistiert der Pruritus schnell bei Therapie und Besserung der Grunderkrankung, z.B. während / nach Durchführung einer Chemotherapie bei M. Hodgkin.

Es besteht nach wie vor ein großer Mangel an randomisierten kontrollierten Studien (RCT), die antipruritische Effekte bei CP bzw. dessen Subformen belegen. Nur bei einigen Formen wie CP bei z.B. AE, chronischer Nierenerkrankung und hepatischem Pruritus können evidenzbasierte Empfehlungen zur symptomatischen, ursächlich-angepassten Therapie ausgesprochen werden.

Empfehlung:

Die Tabellen 12-18 geben einen Überblick über diese symptomatischen, ursächlich-angepassten Therapieempfehlungen. **Es wird empfohlen, die genannten Substanzen bei den beschriebenen Diagnosen unter Beachtung der individuell angegebenen Empfehlungsstärken sowie der Regeln zum off-label-use bevorzugt einzusetzen.**

Starker Konsens

3.3. Symptomatische Therapie: Prinzipien der topischen und systemischen Therapie

Die Beurteilung und Einschätzung klinischer Studien hinsichtlich einer möglichen antipruritischen Wirksamkeit von Therapeutika ist zum Teil schwierig, weil bezüglich Methodik, Stichprobenumfang und untersuchter Pruritusart zwischen den Studien erhebliche Unterschiede vorliegen. Dies bezieht sich insbesondere auf wichtige Charakteristika wie die Erfassung und Dokumentation der Juckempfindung hinsichtlich Qualität, Quantität und Intensität (Einstufung/Skalierung), welche uneinheitlich sind. Problematisch ist ferner, dass in vielen Studien die Untersuchung des Juckempfindens nicht im Vordergrund steht, sondern dieses als eines von mehreren Parametern oder gar als Nebenprodukt untersucht wird. Außerdem variieren die dem Pruritus zugrunde liegenden Erkrankungen erheblich, was den Vergleich erschwert. Dies limitiert die Aussagekraft klinischer Studien hinsichtlich einer evidenzbasierten Angabe von Therapieoptionen bei CP. In dieser Leitlinie wird dennoch der Versuch unternommen, die in der Literatur berichteten Therapien zu werten und eine Empfehlung abzugeben.

3.4. Topische Therapie

Die topische Therapie bietet wichtige Interventionsmöglichkeiten für die Behandlung von verschiedenen Pruritusformen [44,45]. Aufgrund der vielen Pathomechanismen des CP wird keine allgemeine Empfehlung zur Lokaltherapie gegeben. Sie sollte wirkstoffhaltige Therapeutika in Kombination mit einer Basistherapie (früher: Basispflege) beinhalten. Hier stehen Basistherapeutika in Form von Fertigarzneimitteln und Magistralrezepturen zur Verfügung. Die antipruritische Wirksamkeit eines lokalen Therapeutikums ist von verschiedenen Faktoren abhängig: Wirkstoffe, Hilfsstoffe, galenische Eigenschaften, aktueller Zustand der Haut und Region der Haut/Schleimhaut. Die Wahl der geeigneten Grundlage ist für den Therapieerfolg ein wichtiges Kriterium. Die Wirkstoffe werden in den jeweiligen Kapiteln besprochen.

Da Patienten aufgrund ihrer trockenen Haut Pruritus entwickeln oder ein bestehender Pruritus anderer Genese durch trockene Haut verstärkt wird, sollte eine optimale Basistherapie zur effizienten Rückfettung, Hydratisierung und Stabilisierung der physiologischen Hautbarriere erfolgen. Somit reduziert sich die Pruritusstärke, was einer weiteren Chronifizierung des Symptoms entgegenwirkt und die Lebensqualität erhöht [46-48]. Bei 191 Kindern mit Neurodermitis konnte dies in einer Studie nach einer 3-monatigen Anwendung von Basistherapeutika (2x/Tag) nachgewiesen werden. Pruritus und Symptome des AE waren signifikant reduziert [49]. Die Basistherapie kann auch in beschwerdefreien Intervallen bei CP empfohlen werden. Juckreizlindernde Basistherapeutika sollten aus einer Fett- und Feuchtphase bestehen, die noch weitere hydratisierende Wirkstoffe wie Glycerin, Harnstoff oder Milchsäure enthalten können. Je nach Hauttyp, Lokalisation und Jahreszeit ist die Grundlage mehr fetthaltiger oder wasserhaltiger Externa (z.B. Lipolotionen) zu wählen. Grundsätzlich ist auf eine reichhaltige hydratisierende Rückfettung bei Altershaut oder atopischer Haut zu achten. Je trockener die Haut, desto fettreicher ist die Grundlage zu wählen. Lipophile Grundlagen sind bei trockener intakter Haut, wasserreiche Externa mit z.B. hydrophilen Cremegrundlagen bei entzündeter Haut anzuwenden. Die Basistherapie kann als präventiv oder proaktiv eingestuft werden und führt zu einer Erhöhung der Lebensqualität [49].

Die Harnstoff-, Glycerin- und Natriumchlorid-haltigen Externa sind als rückfettende und hydratisierende Externa und damit auch als Antipruriginosa empfehlenswert

[50]. In einer doppel-blinden, Vehikel-kontrollierten RCT reduzierte sich der nephrogene Pruritus signifikant in der Gruppe, die mit einem Glycerin-Paraffin-haltigen Externum behandelt wurde. Die Lebensqualität verbesserte sich [51-53]. Reizungen durch Harnstoff sind bei Atopikern vorwiegend bei Kindern beschrieben. Hier sollten alternative rückfettende und hydratisierende Externa oder niedrige Harnstoffkonzentrationen gewählt werden. Zinkhaltige Externa in Pasten oder Schüttelmixturen reduzieren Pruritus bei vesikulären Effloreszenzen und in intertriginösen Arealen [46].

3.4.1. Magistralrezepturen bei CP (Tabelle 10)

Zur Therapie des CP stehen neben Fertigarzneimitteln oder Basistherapeutika auf Plausibilität überprüfte Magistralrezepturen zur Verfügung. Diese sollten zur Anwendung kommen, wenn keine geeigneten Fertigarzneimittel zur Verfügung stehen oder/und große Mengen (≥ 100 Gramm) zur Verordnung kommen. Durch die neue Apothekenbetriebsordnung, die nur noch standardisierte, das heißt auf Plausibilität überprüfte Rezepturen zur Herstellung in der Apotheke zulässt, hat sich die Qualität der Magistralrezepturen verbessert [54-58]. Fallserien wurden dazu publiziert. Doppel-blinde RCT zur Wirksamkeit der Rezepturen fehlen bislang und wären wünschenswert. In einer nichtinterventionellen Studie konnte zuletzt gezeigt werden, dass die Rezeptur einer oralen prednisolonhaltigen Lösung bei chronischer Urtikaria und Anigoödemem die Symptome inklusive Pruritus signifikant innerhalb 90 Minuten reduziert [59].

Empfehlung:

Bei CP wird - unter Berücksichtigung der jeweiligen Empfehlungsstärken - eine Lokalthherapie alleine oder in Kombination mit Systemtherapien und / oder UV-Phototherapie empfohlen.

Starker Konsens

3.4.2. Topische Lokalanästhetika

Da Lokalanästhetika auf verschiedene Gruppen von Rezeptoren in der Haut wirken, können sie nicht nur bei Pruritus, sondern auch bei Schmerz und Dysästhesien

eingesetzt werden [45]. Substanzen wie Menthol, Benzocain, Kampfer, Lidocain, Pramoxin sowie eine Mixtur von Prilocain und Lidocain finden Verwendung. Die meisten dieser Substanzen wirken nur kurzzeitig. Zur Behandlung größerer Hautareale wird häufig Polidocanol 2-10% in unterschiedlicher Galenik verwendet, oftmals mit 3% Urea kombiniert [60].

Eine doppel-blinde RCT bei 28 Dialysepatienten mit Pruritus zeigte eine signifikante (61%-ige) Reduktion des Juckens nach einer zweimal täglichen Lokalthherapie mit Pramoxin 1% über 4 Wochen auf die von Pruritus betroffenen Stellen [61, 62]. Eine Pilotstudie mit 11 Patienten, die Pramoxin 1% in Kombination mit Hydrokortisonacetat 2,5% insgesamt 4 Mal innerhalb von 24 h applizierten, zeigte eine signifikante Reduktion der Pruritusintensität [63].

Eine doppel-blinde RCT bei 22 Männern mit Histamin-induziertem Pruritus und Dermatitis solaris-induziertem Schmerz mit topischer Applikation von Benzocain 10% zeigte eine signifikante Reduktion der Schmerzintensität, nicht jedoch von Pruritus [64].

Empfehlung:

Menthol, Kampfer, Lidocain und Polidocanol können bei chronischem Pruritus erwogen werden.

Konsens

3.4.3. Topische Glukokortikosteroide

Studien, die ausschließlich den antipruritischen Effekt topischer Glukokortikosteroide bei CP unterschiedlicher Ätiologie dokumentieren, sind kaum vorhanden. In einer Untersuchung, bei der experimentell Pruritus durch Histamin induziert wurde, konnte topisches Hydrokortison das Jucken im Vergleich zu der Plazebokontrolle signifikant unterdrücken [65]. Dies gelang jedoch nicht bei allergeninduziertem Pruritus in Pricktestarealen [66]. Alle weiteren klinischen Studien beziehen sich auf eine zugrundeliegende entzündliche Dermatose z. B. auf das AE [67,68] (Details hierzu siehe Leitlinie AE), bei der „Pruritus“ ein Parameter unter anderen wie z. B. Erythem, Induration, Schuppung, Exkoration ist. Die Pruritusreduktion unter

Methylprednisolonaceponat wurde bei Patienten mit AE in akuter Exazerbation [69] und in einem „proaktiven“ (d. h. Behandlung im symptomfreien Intervall) Behandlungsansatz [70] sowie in einem Modell der allergischen Kontaktallergie [71] nachgewiesen. Die klinischen Erfahrungen zeigen jedoch, dass topische Glukokortikosteroide dann sehr erfolgreich eingesetzt werden können, wenn die Juckempfindung die Konsequenz einer steroidresponsiven Dermatose ist, wobei vorzugsweise topische Glukokortikosteroide mit günstigem therapeutischen Index (z. B. Fluticasonpropionat, Methylprednisolonaceponat, Mometasonfuroat) verwendet werden sollen [72]. Bei manchen Patienten ist der antientzündliche Effekt der topischen Glukokortikosteroide zwar hilfreich, jedoch nicht ausreichend, um den Pruritus komplett zu beseitigen [73]. Topische Glukokortikosteroide sollten jedoch nicht als alleinige Maßnahme zur langfristigen Therapie des CP eingesetzt werden. Bei sekundären entzündlichen Kratzläsionen können topische Glukokortikosteroide mit gutem Erfolg kurzfristig zum Einsatz kommen.

Empfehlung:

Topische Glukokortikosteroide werden zur kurzfristigen Therapie des chronischen Pruritus bei einer steroidresponsiven Dermatose und bei sekundären entzündlichen Kratzläsionen empfohlen.

Konsens

3.4.4. Capsaicin

Topisch appliziert bindet das Vanilloid-Alkaloid Capsaicin an den Hitze-Ionenkanal TRPV1, der auf sensorischen Nervenfasern und Keratinozyten exprimiert ist [74]. Klinisch entsteht dabei ein Brenn- und Wärmegefühl. Bei kontinuierlicher Applikation werden Brennen, Schmerzen und Pruritus nach einigen Tagen unterdrückt [75]. Durch seinen direkten Angriffspunkt an den sensorischen Nervenfasern ist Capsaicin auch bei nicht-Histamin-induziertem Pruritus wirksam [76-78]. Dies konnte in einer RCT zu nephrogenem Pruritus, die einen signifikanten Therapieerfolg für 0,3% Creme gezeigt hat [79], bestätigt werden.

Während bei PN, Lichen simplex und dem kutanen T-Zell-Lymphom Capsaicin-Konzentrationen bis zu 0,1% notwendig sind, erwiesen sich bei Hydroxyethylstärke

(HES)-induziertem Pruritus, aquagenem Pruritus, PUVA-induziertem Pruritus und Pruritus bei M. Hodgkin in der Regel 0,025% (Rp. 1% Extr. Capsaici 2,5 g in Ung. Leniens 100 g) bis 0,05%-haltige Capsaicin-Rezepturen als ausreichend [80]. Optimal ist langsames Einschleichen der Therapie (0,025% - 0,05% - 0,075% - 0,1%), da es in den ersten 3 bis 5 Tagen zu einem Brenn- und Wärmegefühl kommt. Kommerzielle Präparate (z.B. Capsamol Salbe®) sind nur in einer Konzentration erhältlich und zur individuellen einschleichenden Therapie ungeeignet. Wenn die Magistralrezeptur angewandt wird, ist eine mehrfach tägliche Applikation (3- bis 6-mal täglich) notwendig, was die Anwendung der Creme auf lokalisierten Pruritus eingrenzt. Die Arbeiten zur Anwendung eines Pflasters mit 8% Capsaicin zeigen ausgezeichnete Resultate. Es handelt sich aber um nicht randomisierte und kontrollierte Studien, sondern nur um Fallberichte bzw. Fallserien [81-84]. Ein systematischer Review von 2010, der Studien zur Anwendung von Capsaicin bis 2009 eingeschlossen hat, spricht jedoch (vorwiegend aus methodischen Gründen) der topischen Applikation von Capsaicin in Cremeform jegliche nachgewiesene Evidenz bezüglich der Wirksamkeit ab [85].

Empfehlung:

Die Therapie des lokalisierten chronischen Pruritus mit Capsaicin kann erwogen werden.

Konsens

3.4.5. Calcineurininhibitoren

Die größte Evidenz für eine antipruritische Wirkung der topischen Calcineurin-Inhibitoren (TCIs) Pimecrolimus und Tacrolimus gibt es beim AE, für das sie hauptsächlich eingesetzt werden. Darüber hinaus gibt es aber auch mehrere (vor allem inflammatorische) Dermatosen bzw. Zustände, bei denen eine antipruritische Wirkung in RCTs nachgewiesen oder in Fallserien demonstriert werden konnte.

TCIs sind für die Behandlung des AE ab Alter von 2 Jahren als Zweitlinien-Therapie (bei unzureichender Wirkung oder Verträglichkeit von externen Kortikosteroiden, bzw. zur Anwendung im Gesicht oder in intertriginösen Arealen) bei leichtem bis mittelschwerem AE (Pimecrolimus) bzw. mittelschwerem bis schwerem AE

(Tacrolimus) zugelassen. Für beide Präparate konnte gezeigt werden, dass sie den Pruritus bei AE lindern können [48, 86-91]. Ein signifikanter antipruritischer Effekt ist bei zweimal täglicher Anwendung bereits innerhalb von 2-3 Tagen nachgewiesen worden [86, 87].

TCIs wurden außerdem für eine Reihe von off-label-Indikationen eingesetzt und zeigten einen antipruritischen Effekt bei mehreren dieser Indikationen. Diese sind unter anderem: Psoriasis vulgaris (v.a. die intertriginöse und faziale Psoriasis), seborrhoische Dermatitis, Pruritus ani, genitaler Lichen sclerosus et atrophicus, nicht-atopische PN, (genitaler) Lichen planus, (genitaler) Lichen simplex chronicus, periorale Dermatitis, chronisch irritatives Handekzem, Steroid-induzierte Rosazea, Graft-versus-Host-Erkrankung, nephrogener Pruritus und hepatischer Pruritus bei Primär biliärer Cholangitis (PBC) [48, 86-95].

Empfehlung:

Topische Calcineurininhibitoren werden ab dem Alter von 2 Jahren als Zweitlinien-Therapie zur Therapie des chronischen Pruritus bei atopischem Ekzem empfohlen und können (als off-label-Therapie) bei anderen entzündlichen Dermatosen und bei sekundären entzündlichen Kratzläsionen erwogen werden.

Konsens

3.4.6. Cannabinoidrezeptor-Agonisten

Endocannabinoide medieren über Cannabinoidrezeptoren auf Keratinozyten, Entzündungszellen, Mastzellen und sensorischen Nervenfasern die epidermale Differenzierung sowie antiinflammatorische und antinozizeptive Effekte [96-101]. Eine antipruritische Wirkung wurde dementsprechend bei der topischen Anwendung des Cannabinoidrezeptor-Agonisten N-Palmitoylethanolamin (PEA) anhand von Fallberichten und Fallserien beschrieben [102-104]. In einer internationalen, multizentrischen, nicht-kontrollierten, prospektiven Kohorten-Studie mit 2456 Patienten aus 525 Zentren, darunter 923 Kinder bis 12 Jahre mit subakutem und chronischem AE, war ein Rückgang der Erytheme, der Schuppung und der

Kratzläsionen (Lichenifizierung, Erosion) bei guter Verträglichkeit zu beobachten. Der Pruritus zeigte eine Reduktion um 60% [102]. Eine neuere monozentrische, doppelblinde RCT mit 60 Patienten mit AE konnte zeigen, dass sich der Feuchtigkeitverlust (gemessen anhand des transepidermalen Wasserverlusts) und die Feuchtigkeit der Haut mithilfe einer PEA-haltigen Creme stärker verbessern als mit Vehikel alleine [105].

Empfehlung:

Topische Cannabinoidrezeptor-Agonisten können bei chronischem Pruritus erwogen werden.

Starker Konsens

3.5. Systemische Therapie

3.5.1 Antihistaminika und Mastzellstabilisatoren

Antihistaminika (AH) sollen bei Prurituspatienten mit Urtikaria und AE entsprechend der hierfür erarbeiteten Leitlinien eingesetzt werden [106,107]. Bei Urtikaria wird als Therapie der ersten Wahl gemäß der aktuellen Leitlinie ein nichtsedierendes Antihistaminikum (nsAH) empfohlen. Wird auf die zugelassene Standarddosis des nsAH nicht ausreichend angesprochen, wird dessen Höherdosierung empfohlen (bis zu 4fach erhöhte Tagesdosis, off-label) [106]. Gemäß der aktuellen Leitlinie zum AE können nsAH zur Pruritusreduktion in Einzelfällen bei schweren, akuten Schüben in Kombination mit anderen Therapiemaßnahmen eingesetzt werden [107], wobei die Ergebnisse einer Metaanalyse zur AH-Therapie bei AE zeigen, dass es dazu kaum RCTs gibt [90, 108]. Für andere Formen des CP gibt es bisher keine Evidenz aus kontrollierten Studien für oder gegen die Wirksamkeit einer Behandlung mit AH. Bezüglich der antipruritischen Wirksamkeit von nsAH wie Cetirizin bei nephrogenem Pruritus belegen die vorliegenden Untersuchungen keine Wirksamkeit im Vergleich zu Plazebo bzw. Cimetidin [109, 110]. In einer Arbeit zeigte sich eine antipruritische Wirkung von Terfenadin [111], weitere Studien belegen eine Besserung des nephrogenen Pruritus durch Azelastin [112, 113]. 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. In einer Studie wurde bei Patienten mit chronischem Pruritus die antipruritische Wirksamkeit von nsAH mit der von sedierenden AH verglichen und es konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. In der gleichen Studie wurde jedoch festgestellt, dass die durch den Pruritus eingeschränkte Arbeitsproduktivität nur durch nsAH, nicht aber sedierende AH gebessert wurden [114]. Eine andere Studie zeigt, dass die Verordnung von sedierenden Antihistaminika im Folgemonat der Verordnung zu einer bis zu 3-fach höheren Verletzungswahrscheinlichkeit führt (z.B. durch Unfälle oder Verbrennungen) als nach einer Verordnung von nsAH [72]. Die Autoren empfehlen aufgrund eigener Erfahrungen für die Behandlung von Patienten mit anderen Formen von CP einen Therapieversuch mit nsAH [116] und bei nicht ausreichendem Ansprechen auf Standarddosierung gegebenenfalls deren Höherdosierung (bis zur 4fachen Standarddosis). Der Einsatz von AH bei Kindern entspricht dem Vorgehen bei Erwachsenen. Zu beachten ist die alters- bzw. gewichtsadaptierte Anpassung der Dosierung und die Zulassung der nsAH.

Einzelne Arbeiten verweisen auf eine antipruritische Wirksamkeit von Mastzellstabilisatoren wie Ketotifen [117, 118]. Die antipruritische Wirksamkeit von Mastzellstabilisatoren wurde bislang in nur einer kontrollierten Studie überprüft. Hierbei konnte gezeigt werden, dass Natriumcromoglicat zu einer Reduktion des Pruritus bei Hämodialysepatienten mit CP führt und hierbei eine deutliche Überlegenheit gegenüber Placebo aufweist [119]. Diese Ergebnisse müssen in weiteren Untersuchungen bestätigt werden.

Empfehlung:

Der Einsatz von nsAH wird empfohlen bei CP der Urtikaria. Der Einsatz von nsAH kann empfohlen werden bei anderen Formen von CP. Bei nicht ausreichendem Ansprechen auf Standarddosierung kann deren Höherdosierung (bis zur 4fachen Standarddosis) als off-label-use erwogen werden. Der Einsatz von sedierenden Antihistaminika wird nicht empfohlen.

Konsens

3.5.2. 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 Arzneimittellexanthenen innerhalb kurzer Zeit nach parenteraler Applikation von Glukokortikosteroiden. Auch bei exazerbiertem AE, schwerem allergischem Kontaktekzem, schwerer Dyshidrose, 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 [62, 120]. Bei jungen und alten Patienten sowie bei Diabetikern ist der Einsatz systemischer Kortikosteroide besonders streng zu begründen. Rechtlich ist die Kortisongabe nur bei juckenden Dermatosen, und dann nur in oraler Form, eine zulassungskonforme Anwendung. Daher sollte zunächst ein oraler Therapieversuch gemacht werden. Therapiefortsetzung ist bis zum Einsetzen der Wirkung einer anderen, steroid-sparenden Therapie möglich. Es sollte eine Kurzzeittherapie mit einer Therapiedauer von maximal 2 bis 3 Wochen 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 kann die Dosis mit 0,5mg/kg KG bis 1 mg/kg KG angepaßt werden.

Empfehlung:

Die Anwendung systemischer Glukokortikosteroide kann als Kurzzeittherapie bei schwerstem chronischen Pruritus und starkem Leidensdruck in Ausnahmefällen erwogen werden.

Konsens

3.5.3. UV-Phototherapie

Die UV-Phototherapie ist bei einer Reihe von inflammatorischen Hauterkrankungen, die mit CP einhergehen, wie zum Beispiel beim AE oder der Psoriasis vulgaris, wirksam. Dabei ist die antipruritische Wirkung von UV-Strahlung schwer von den anti-inflammatorischen und immunmodulierenden Wirkungen, die die

Hauterkrankung zur Abheilung bringen, zu trennen. Der Nachweis einer antipruritische Wirkung der Phototherapie per se ist daher bei inflammatorischen Hauterkrankungen schwer zu erbringen.

Schmalband-UVB induzierte eine signifikante Reduktion von IL-31 bei Patienten mit Psoriasis vulgaris, bei denen deutlich erhöhte IL-31-Spiegel im Blut nachgewiesen werden konnten. Die Reduktion von IL-31 könnte bei der antipruritischen Wirkung von Schmalband-UVB (UVB 311nm) bei Psoriasis und möglicherweise auch bei AE eine Rolle spielen [121]. Erhöhte Plasmaspiegel für IL-31 wurden bei mehreren Erkrankungen mit CP wie AE, chronisch spontane Urtikaria, PN, Lymphom und anderen gefunden [122].

Eine antipruritische Wirkung von UVB konnte bei nephrogenem Pruritus in mehreren Studien nachgewiesen werden. Die ersten Studien zeigten dabei, dass es nach 6-8 Behandlungen zu einer signifikanten Abnahme des Pruritus kommen kann. Dies war auch der Fall, wenn nur eine Halbseitenbestrahlung der Patienten erfolgte, was auf eine systemische Wirkung von UVB bei nephrogenem Pruritus schließen lässt [123, 124, 125]. In weiteren Studien wurde ein antipruritischer Effekt bei nephrogenem Pruritus durch UVA/UVB-Therapie [126] bestätigt. In einer plazebokontrollierten Studie zeigte sich kein Unterschied zwischen der Gruppe der mit UVA bestrahlten Patienten und der Plazebogruppe, was auf eine fehlende Wirkung von UVA in niedrigen Dosen hinweist und UVA sich daher als Komparator gegen UVB-Therapie in Studien eignet [127].

Zur Wirksamkeit von Schmalband-UVB gibt es teilweise widersprüchliche Daten. Eine Kasuistik zeigte zunächst, dass die Schmalband-UVB-Therapie im Gegensatz zur Breitband-UVB Therapie keine antipruritische Wirkung bei nephrogenem Pruritus hat [128]. In einer RCT zeigte Schmalband-UVB bei nephrogenem Pruritus im Vergleich zu einer gleichdosierten UVA-Therapie zwar einen Trend, aber keine signifikante Reduktion des Pruritus [129]. In einer Studie mit 46 Patienten (17 Patienten mit nephrogenem Pruritus, 29 Patienten mit nicht-nephrogen bedingtem generalisiertem Pruritus) zeigte sich aber eine signifikante Reduktion des Pruritus durch die Schmalband-UVB-Therapie [130]. In einer Studie mit 42 Hämodialyse-Patienten konnte außerdem gezeigt werden, dass sich durch UVB 311nm 3-mal pro

Woche innerhalb von 2 Wochen eine signifikante Reduktion des Pruritus in der Gruppe der UV-behandelten Patienten sowohl im Vergleich zur eigenen Ausgangsintensität des Pruritus als auch im Vergleich zur Kontrollgruppe ergab [131]. Ein direkter Vergleich der Wirksamkeit der beiden Therapiemodalitäten Breitband-UVB versus Schmalband-UVB bei nephrogenem Pruritus oder anderen Pruritusformen ist bisher nicht publiziert.

Bezüglich der PN wurde ein positives Ansprechen durch eine PUVA-Therapie beschrieben [132-134]. In einer RCT von Gambichler et al. mit 33 Prurigopatienten (subakute Prurigo) wurde dabei neben der Bade-PUVA-Therapie auch die UVA1 und Schmalband-UVB-Therapie überprüft. Dabei zeigten alle drei Therapiemodalitäten eine signifikante Pruritusreduktion mit besserer Wirksamkeit der Bade-PUVA-Therapie und UVA1-Therapie im Vergleich zur Schmalband-UVB-Therapie [134]. Eine weitere Verstärkung der Wirkung der Bade-PUVA-Therapie konnte durch zusätzliche Therapie mit lokalem Excimer 308nm-Laser erzielt werden [135]. Die Wirksamkeit der UVA-1-Therapie (medium dose) bei PN wurde auch in einer retrospektiven Studie nachgewiesen [136]. In einem Fallbericht eines Patienten mit PN zeigte sich, dass von der UVA-1-Bestrahlung verdeckte Hautbezirke nicht auf die sonst wirksame UVA-1-Therapie ansprachen [137]. Dies weist auf eine lokale, nicht-systemische Wirkung von UVA-1 bei der PN hin. Auch die Pruritus-reduzierende und abheilende Wirkung von Schmalband-UVB wurde in einer weiteren Studie mit 10 PN Patienten nachgewiesen, wobei interessanterweise auch auf einen Langzeiteffekt aufmerksam gemacht wurde, da ein Jahr später nur ein Patient einen Rückfall erlitten hatte [138].

Empfehlung:

Eine UV-Phototherapie kann bei CP bei entzündlichen Dermatosen und chronischen Kratzläsionen empfohlen und bei CP bei ausgewählten inneren Erkrankungen erwogen werden.

Konsens

3.5.4. Leukotrienrezeptor-Antagonisten

Bisher stehen aus kontrollierten klinischen Studien nur wenige und uneinheitliche Ergebnisse zur Verfügung [139-145]. Auf der Basis dieser Ergebnisse erscheint die Monotherapie mit einem Leukotrienantagonisten nicht konsistent effektiv zu sein. Die Kombination mit einem nsAH kann bei der Therapie eines Urtikaria-assoziierten Pruritus hilfreich sein [142, 146, 147].

Empfehlung:

Eine Therapie des CP mit Leukotrienrezeptor-Antagonisten wird nicht empfohlen.

Starker Konsens

3.5.5. Opioidrezeptor-Antagonisten und -Agonisten

Naloxon (als i.v. Gabe) und Naltrexon (oral, 1-2 Tbl./d) stehen als Mu-Opioidrezeptor-Antagonisten zur Therapie des CP zur Verfügung (off-label Anwendung). Dabei sind unbedingt Interaktionen zu einer bestehenden analgetischen, morphinbasierten Medikation zu beachten, deren Wirksamkeit durch die Gabe von Mu-Opioidrezeptor-Antagonisten reduziert wird. In einer Untersuchung an 143 dermatologischen Patienten mit CP unterschiedlicher Ursache gaben 64,7% der Patienten unter einer Therapie mit Naltrexon einen antipruritischen Effekt an [148]. RCTs und Fallberichte bei hepatischem Pruritus ergaben eine signifikante Abnahme des Symptoms durch Naloxon, Naltrexon oder Nalmefen (letzteres in Deutschland nicht erhältlich) [149-159]. Ähnliche Studien bei nephrogenem Pruritus führten zu widersprüchlichen Ergebnissen [160, 161]. Fallberichte zeigen eine Wirksamkeit von Naltrexon bei aquagenem Pruritus, Chloroquin-induziertem Pruritus bei Malaria, bei vulvovaginalem Pruritus, Pruritus aufgrund eines Karzinoms und systemischer Sklerodermie [162-166]. In einer doppel-blinden RCT konnte ferner gezeigt werden, dass Naltrexon (50 mg/d) effektiv in der Therapie des Pruritus bei Patienten mit AE eingesetzt werden kann. In dieser Studie wurden 38 Patienten untersucht, deren Pruritusintensität (gemessen mittels VAS) im Vergleich zu Plazebo eine und zwei Wochen nach Therapie mit Naltrexon signifikant reduziert wurde [167]. Bezüglich der Wirkung von Naloxon als intravenöse Therapie in unterschiedlichsten Dosierungen

(0.002-0.02 µg/kg/min bis 0.4mg/8h i.v.) bei CP liegen derzeit nur Fallberichte vor, die eine antipruriginöse Wirksamkeit bei Tumoren, EBV-Hepatitis und hepatischem Pruritus berichten [168-170]. Auch die lokale Applikation von Naltrexon 1% Creme zeigte eine 30% bessere Wirksamkeit bei Patienten mit AE zur Therapie des Pruritus im Vergleich zu Plazebo [171]. Interessanterweise wirkt Naltrexon auch beim Pruritus bei Verbrennungspatienten, wie in zwei Fallberichten mit 19 (40% Verbrennungen der Gesamtkörperoberfläche) und 13 Patienten gezeigt werden konnte [172, 173].

Wichtig ist eine Aufklärung des Patienten über die zu erwartenden Nebenwirkungen in den ersten Therapietagen. Häufig treten Übelkeit, Erbrechen, Schwindel oder Müdigkeit auf, die nach einigen Tagen abklingen (siehe hierzu Fachinformation). Daher sollte die Therapie ggf. einschleichend in niedriger Dosis am Wochenende bzw. in arbeitsfreier Zeit eingeleitet werden und dabei z.B. auf Autofahren oder Maschinenführung verzichtet werden.

In den letzten Jahren wurde der kappa-Opioidrezeptor-Agonist TRK-820 (Nalfurafin) entwickelt, der in zwei RCTs antipruritische Eigenschaft zeigte [174-177]. Nalfurafin wurde bei nephrogenem Pruritus bei 144 Dialyse-pflichtigen Patienten für 2 bis 4 Wochen intravenös nach der Dialyse [175]. bzw. 337 Patienten [176] für 2 Wochen oral als 2,5 bzw. 5 µg Tablette und bei 145 Dialyse-pflichtigen Patienten (5 µg/Tag oral) verabreicht [175, 176, 178]. Es zeigte sich in allen drei Studien eine schnelle (innerhalb von 7-14 Tagen) und signifikante Reduktion des Pruritus und der Kratzläsionen [175, 176, 178], so dass die Therapie mit Nalfurafin bei nephrogenem Pruritus empfohlen werden kann. Weitere Fallberichte unterstützen die positive Wirksamkeit von Nalfurafin bei nephrogenem Pruritus [179]. Die häufigsten Nebenwirkungen umfassten Schlafstörungen, Verstopfung und ein erhöhtes Prolaktin im Blut. Die lokale Applikation von Nalmefen als Creme zur Therapie des Pruritus kann derzeit aufgrund fehlender Wirksamkeit nicht empfohlen werden, wie in einer doppel-blinden, Vehikel-kontrollierten RCT bei AE gezeigt werden konnte [180].

Empfehlung:

Naltrexon kann bei hepatischem Pruritus und bei Pruritus bei atopischem Ekzem als orale off-label-Therapie empfohlen werden. Naltrexon kann bei aquagenem und vulvovaginalem Pruritus, Pruritus bei Karzinom, systemischer Sklerodermie und bei Chloroquin-induziertem Pruritus als orale off-label-Therapie erwogen werden. Naloxon i.v. kann bei hepatischem Pruritus, Pruritus bei Malignom und bei schwerstem Pruritus mit starkem Leidensdruck erwogen werden.

Konsens

3.5.6. Antikonvulsiva: Gabapentin, Pregabalin

Gabapentin ist ein Antikonvulsivum mit einer analgetischen, aber auch antipruritischen [181] Wirkung bei Erkrankungen neuropathischer Ursache. Bei nephrogenem Pruritus gibt es mittlerweile gute Evidenz zur Wirksamkeit von Gabapentin [182-187]. So konnte in zwei doppel-blinden RCT Studien mit jeweils 34 Patienten, die an nephrogenem Pruritus litten, gezeigt werden, dass Gabapentin in einer Dosierung von 100 mg 3x pro Woche oder 400 mg zweimal pro Woche zu einer signifikanten Reduktion des Pruritus führte [184, 183]. In einer weiteren cross-over RCT mit 50 Patienten und nephrogenem Pruritus wurde gezeigt, dass Gabapentin in einer Dosierung von 300 mg nach jeder Hämodialyse und Pregabalin 75 mg/Tag den Pruritus signifikant reduzieren [185]. Weitere Kohortenstudien mit 71 und 34 Patienten [185, 186] belegen, dass Gabapentin in einer Dosis von 50-100 mg/Tag zu einer signifikanten Reduktion des nephrogenen Pruritus führt. Interessant ist, dass 63% der Patienten mit nephrogenem Pruritus in der Studie von Rayner et al [186] nicht auf eine Therapie mit AH ansprachen. Auch in der Studie von Razeghi et al [184] wurden nur Patienten eingeschlossen, die auf AH mit ihrem nephrogenen Pruritus nicht ansprachen. In einer offenen, prospektiven cross-over Studie mit 22 Patienten mit nephrogenem Pruritus war eine Therapie mit Gabapentin in einer Dosierung von 300 mg 3x/Wo genauso wirksam gegen Pruritus wie Desloratadin 5 mg/3x/Wo [188]. Die Therapiedauer war mit 60 Tagen sehr kurz bemessen, da Gabapentin mitunter erst nach 8 Wochen eine Wirksamkeit zeigt.

Bei brachioradialem Pruritus, Notalgia parästhetica, PN, post-herpetischem Pruritus, Pruritus durch IL-2 Therapie, neuropathischem Pruritus, Pruritus bei spinalem Gliom und CP bei Narben wurde in Einzelfallberichten über das zuverlässige Ansprechen in Dosierungen von 3x300 mg bis 3x600 mg Gabapentin (cave: ältere Patienten, siehe unten) berichtet [189-198]. Wenngleich ein Fallbericht keine Wirkung von Gabapentin bei der Notalgia parästhetica zeigen konnte [199], konnte in einer kürzlich durchgeführte Parallelstudie bei 10 Patienten mit Notalgia parästhetica klar gezeigt werden, dass Gabapentin 300 mg/Tag für 4 Wochen im Vergleich zu Capsaicin 0.025% lokal täglich den Pruritus effektiv lindert [200]. Die Wirkung bei hepatischem Pruritus ist fraglich. In einer RCT bei 16 Patienten mit hepatischem Pruritus (bei PBC, primär sklerosierende Cholangitis, Hepatitis C) wurde Gabapentin bis 2.400 mg über 4 Wochen verabreicht [201]. Obwohl die Mehrheit der Gabapentin-behandelten Patienten einen Rückgang des CP angab, war dies in der Analyse der Kratzbewegungen und der VAS dem Plazebo nicht überlegen. Kritisch ist hierbei die kurze Therapiedauer zu werten; vermutlich war die Beobachtungszeit der Therapie für eine ausreichende Beurteilung des Therapieeffekts zu kurz. Interessanterweise scheint Gabapentin auch eine gute Wirksamkeit gegen CP bei oder nach Verbrennungen zu haben, die besser ist als eine Monotherapie mit dem AH Cetirizin [202, 203].

Das jüngere Präparat Pregabalin hat im Vergleich zu Gabapentin ein ähnliches Wirkprofil bei angeblich geringerer Nebenwirkungsrate. Mehrere Studien (doppelblinde RCT) belegen eine signifikante Reduktion des nephrogenen Pruritus durch Pregabalin in einer Dosis von 25 mg/Tag bis 75 mg 2x/Wo [204-206]. Eine effektive Kontrolle des CP konnte hier bereits in der ersten Woche der Behandlung mit Pregabalin nachgewiesen werden. Einzelfallberichte belegen einen Effekt von Pregabalin bei paroxysmalem Pruritus, aquagenem Pruritus, Cetuximab-induziertem CP und CP unklarer Genese [207-210]. In Fallberichten und einer offenen, nicht kontrollierten Studie konnte ferner dokumentiert werden, dass Pregabalin in einer Dosierung von 75- 300 mg/Tag effektiv zur Therapie des CP bei PN eingesetzt werden kann [211-213]. Pregabalin in einer Dosierung von 75-150 mg/Tag ist darüber hinaus wirksam in der Behandlung des CP nach Verbrennungen wie in einer doppel-blinden RCT gezeigt werden konnte [214]. Interessanterweise war die

Effektivität von Pregabalin hier besser in der Kontrolle des Pruritus als das AH Cetirizin.

Der Wirkmechanismus von Gabapentin und Pregabalin bei CP 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 [181]. Beide Substanzen können eine Reihe von Nebenwirkungen induzieren (siehe hierzu Fachinformation). Insbesondere bei älteren Patienten und/oder chronischer Niereninsuffizienz ist eine Dosisanpassung und engmaschige Kontrolle notwendig.

Empfehlung:

Gabapentin und Pregabalin werden bei nephrogenem und neuropathischem Pruritus als off-label-use empfohlen und können bei CP anderer Genese empfohlen werden.

Konsens

3.5.7. Antidepressiva

3.5.7.1. Serotoninwiederaufnahmehemmer

In Fallberichten wurde der Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) Paroxetin (20 mg/d) als gut antipruritisch wirksam bei aquagenem Pruritus bei Polyzythämia vera, somatoformem und paraneoplastischem Pruritus beschrieben [215-222]. Eine RCT bei CP nicht-dermatologischer Ursache zeigte ebenfalls ein gutes Ansprechen auf die Therapie mit Paroxetin [218]. In einer RCT bei hepatischem Pruritus sprach ein Drittel der Patienten auf eine Therapie mit Sertralin 75-100 mg an [223]. In einer offenen, zweiarmigen Studie mit 72 Patienten mit CP unterschiedlicher Ursache war bei 68% eine prurituslindernde Wirkung auf die SSRI Paroxetin und Fluvoxamin zu beobachten [224]. Da bei der Therapie insbesondere bei älteren Patienten schwere (kardiale) Nebenwirkungen beschrieben wurden (siehe hierzu Fachinformation), sollte die Therapie bei diesen Patienten zurückhaltend eingesetzt werden.

Empfehlung:

Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) können bei CP im off-label-use empfohlen werden.

Konsens

3.5.7.2. Tetrazyklisches Antidepressivum: Mirtazapin

Mirtazapin ist ein tetrazyklisches Antidepressivum mit zusätzlichen H1-antihistaminergen und Serotonin-antagonistischen Wirkungen [225]. Eine antipruritische Wirkung (15-30 mg/d) bei AE, Lymphom, fortgeschrittenen Krebserkrankungen, Cholestase, und HIV-assoziiertem CP ist in Fallserien beschrieben worden [226]. Zu den Nebenwirkungen (siehe hierzu auch die Fachinformation) gehören gesteigerter Appetit und Gewichtszunahme, Sedierung, Schwindel, Kopfschmerzen, lokale oder generalisierte Ödeme, in jüngster Zeit wurde über Intoleranz von Mirtazapin bei Patienten mit fortgeschrittener maligner Erkrankung berichtet [227].

Empfehlung:

Mirtazapin (15-30 mg/d) kann, z.B. in Form einer abendlichen Einnahme, zur Therapie des CP im off-label-use erwogen werden.

Starker Konsens

3.5.7.3. 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 [228-230]. Diese geht vermutlich auf die additive Histaminrezeptor-blockierende Wirkung zurück. Zur Wirksamkeit gibt es keine kontrollierten klinischen Studien außer einer cross-over RCT an 24 Dialysepatienten mit CP. Unter Doxepin 10 mg/d erfuhren 87,5% eine Besserung und 58,3% ein vollständiges Sistieren des Pruritus [230]. Als

Nebenwirkungen können Müdigkeit, Benommenheit, Schwitzen, Schwindel, Hypotonie, orthostatische Dysregulation, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, Gewichtszunahme auftreten.

Empfehlung:

Doxepin oral kann zur Therapie des CP (off-label-use) erwogen werden.

Starker Konsens

3.5.8. Serotoninrezeptor-Antagonisten

Aufgrund der pathophysiologischen Bedeutung von Serotonin bei verschiedenen Erkrankungen wie z.B. chronischer Niereninsuffizienz oder Lebererkrankungen wurden Serotoninrezeptor-Antagonisten vom 5-HT₃-Typ wie Ondansetron (8 mg 1-3x/d), Tropisetron (5 mg/d) und Granisetron (1 mg/d) therapeutisch auch bei pruritogenen Erkrankungen eingesetzt [110, 231-241]. Obwohl auch positive Ergebnisse berichtete wurden, zeigt der überwiegende Teil der kasuistischen Falldarstellungen, Fallserien und Studien widersprüchliche oder negative Ergebnissen bezüglich der Therapie des hepatischen und nephrogenen CP mit Ondansetron [233, 238-243]. Serotoninrezeptor-Antagonisten werden daher nicht zur Therapie von CP empfohlen.

Empfehlung:

Serotonin-Rezeptorantagonisten werden aufgrund der Studienlage derzeit nicht zur Therapie des CP empfohlen. Wenn alle anderen oben genannten Systemtherapien versagt haben oder der Patient wegen einer terminalen Krebserkrankung (oder aus anderen Gründen) nicht schlucken kann und eine intravenöse Medikamentenverabreichung benötigt, kann die intravenöse Gabe eines Serotonin-Rezeptorantagonisten als off-label-Therapie erwogen werden.

Konsens

3.5.9. Neurokininrezeptor 1- Antagonisten

Das Neuropeptid Substanz P (SP) bindet nach Freisetzung aus den sensorischen Nervenendigungen mit hoher Affinität an den Neurokininrezeptor 1 (NKR1) auf Keratinozyten, Endothelien und Mastzellen [244]. 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 [245]. Aprepitant ist ein NKR1-Antagonist und als Antiemetikum bei hoch emetogener, auf Cisplatin basierender Chemotherapie zugelassen.

Bei CP gibt es erste Evidenzen, dass Aprepitant Pruritus lindern kann. In Einzelfallberichten bzw. Fallserien (insgesamt über 80 Patienten) konnte Pruritus u.a. beim kutanen T-Zell-Lymphom (Mycosis fungoides, Sézary Syndrom) [246-248], metastatischen Tumoren [249, 250], brachioradialem Pruritus [251], oder bei Verwendung von anti-EGFR-Antikörper oder Tyrosinkinase-Hemmern wie Erlotinib [252, 253] gelindert werden. In einer Fallserie mit 20 Patienten (Altersdurchschnitt 66,7 Jahre) mit CP verschiedener Genese war bei 80% innerhalb von einer Woche eine signifikante Reduktion der Symptomintensität auf der VAS zu vermerken [254]. Derzeit laufen RCT zu der Wirksamkeit von NKR1-Antagonisten bei CP, AE, PN und Epidermal growth factor receptor-Antikörper-induziertem Pruritus.

Empfehlung:

Aprepitant kann in Fällen von therapierefraktärem CP erwogen werden.

Konsens

3.6. Stellenwert psychosomatischer Faktoren und psychosomatische Therapie

3.6.1. Psychosomatische Faktoren in Auslösung, Ausprägung und Verlauf des CP

Sowohl bei Hautgesunden als auch bei Patienten mit CP können Pruritus und Kratzen bereits durch mentale und visuelle Reize und durch Beobachtung anderer Menschen induziert werden [255-260]. Auf die gleichen Reize reagierten Patienten mit AE mit ausgeprägterem Juckempfinden und Kratzen als Hautgesunde [257, 261]. Ferner konnte gezeigt werden, dass Stimmungen wie Ängstlichkeit [256] oder Depressivität [261] sowie bestimmte Persönlichkeitseigenschaften wie

„Neurotizismus“ (im Sinne emotionaler Instabilität als Tendenz, mehr negative Emotionen zu erleben) [262, 263], geringere Verträglichkeit, Gehemmtheit [261, 264] und niedriges Selbstwirksamkeitserleben [265] Zusammenhänge zu einer stärkeren Ausprägung der Juckempfindung und des Kratzens bei Patienten mit AE, mit Psoriasis und teils bei Hautgesunden zeigen. Depressive Dialysepatienten, die zur Baseline keinen oder nur leichten Pruritus angaben, hatten ein 1,6-fach erhöhtes Risiko, in einem Beobachtungszeitraum bis zu 2,5 Jahren einen ausgeprägt belastenden Pruritus zu entwickeln [266]. Unterschiedliche Instruktionen bei Histamin Prick-Tests beeinflussen die Stärke der nachfolgenden Juckempfindung wie auch die Größe der Quaddeln bei AE [267]. Auch subjektiver „Stress“ sowie belastende und bedrohliche Lebensereignisse können die Ausprägung der jeweiligen Hautsymptomatik und die Stärke der Juckempfindung bei bestehenden Hauterkrankungen (insbesondere AE, Psoriasis vulgaris) erheblich beeinflussen [268-273]. Entsprechend konnte in einer gesunden Bevölkerungsstichprobe gezeigt werden, dass die Ausprägung von dermatologischen Symptomen (davon hatten 69,3% CP; in 59,5% betraf der Pruritus die Kopfhaut) Zusammenhänge zur Häufigkeit von „major life events“ in den letzten 6 Monaten zeigte [274].

Nach ICD-10 sind für Auslösung und/oder Verlauf relevante psychosomatische Einflussfaktoren bei gleichzeitigem Vorliegen einer oder mehrerer organischer Pruritusursachen, Hauterkrankung oder anderer organischer Pruritusursachen als „F54: Psychologische und Verhaltensfaktoren bei andernorts klassifizierten Erkrankungen“ zu klassifizieren. Psychische und psychosomatische Faktoren können auch als alleinige oder überwiegende Ursache eines CP in Frage kommen, der dann bei Nachweis dieser und Ausschluss organischer Ursachen als somatoformer Pruritus (ICD-10: F45.8 „Sonstige somatoforme Störungen“) klassifiziert wird [30]. Es gibt Hinweise, dass CP auch Ausdruck einer Depression sein kann [275]. Einzelfallstudien aus Langzeitbehandlungen lassen Pruritus auch als Ausdruck psychischen Schmerzes verstehen. Diese Patienten können psychischen Schmerz nur durch sichtbares körperliches Leiden kommunizieren. Dabei wird im Jucken ein Affektäquivalent gesehen [276].

Andererseits ist CP ein sehr belastendes Symptom, das schon alleine oder in Kombination mit sichtbaren Hautläsionen die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen und reaktiv zu psychischen Symptomen wie Schlafstörungen, Angst,

Depressivität bis hin zu klinisch relevanten Anpassungsstörungen, Angststörungen und depressiven Störungen führen kann. Solche Zusammenhänge und psychische Komorbiditäten wurden wiederholt bei juckenden dermatologischen Erkrankungen [273, 274, 277-279] und bei Prurituspatienten [25, 280] generell gezeigt. Auch in einer Bevölkerungsstichprobe waren Pruritus und subjektiver Stress assoziiert [281]. Diese Aspekte können dann wieder das Juckempfinden verschlimmern und das Kratzverhalten beeinflussen [261, 266]. Geschlechtsspezifische Unterschiede wurden insoweit gezeigt, dass Frauen höhere Pruritusintensitäten angaben als Männer sowie höhere Ausprägung von Ängstlichkeit und Depressivität [20, 21, 282].

Besondere Probleme in der dermatologischen Behandlung stellen sich oft bei CP unklarer Ätiologie: Nicht nur der Patient bleibt oft unzufrieden, sondern auch der behandelnde Arzt, der keine organmedizinische Diagnose stellen kann. Häufig werden diese Patienten als fordernd erlebt. Einerseits zeigt sich im Verlauf bei nicht wenigen Patienten nach längerer Zeit doch eine zugrunde liegende Grunderkrankung. Andererseits kommt stärkster, quälender CP bei schwerwiegenden Grunderkrankungen vor, der dann als nicht lebensbedrohliches Symptom von den behandelnden Fachkollegen wenig Beachtung findet und nicht selten unzureichend behandelt wird [30].

Psychosomatische und psychische Faktoren und Komorbiditäten können in Auslösung, Ausprägung und Verlauf des CP bei Hautgesunden, bei Patienten mit juckenden Dermatosen und mit systemischen Erkrankungen von Bedeutung sein.

Empfehlung:

Es wird empfohlen, psychosomatische und psychische Faktoren und Komorbiditäten in der Diagnostik und Behandlung von Patienten mit Pruritus zu erheben und zu berücksichtigen.

Es wird empfohlen, am Einzelfall die individuelle Bedeutung organischer und psychosomatischer Faktoren sowie deren Wechselwirkung in der Entstehung und Aufrechterhaltung des chronischen Pruritus und Kratzverhaltens sorgfältig zu evaluieren.

Starker Konsens

3.6.2. Psychosomatische Therapie

Am besten untersucht sind Schulungsprogramme für AE [283-285]. Es wurde gezeigt, dass eine dermatologische Therapie plus standardisierte Neurodermitis-Schulungen effektiver sind als eine alleinige dermatologische Routinetherapie [286-291]. Diese Programme beinhalten Strategien zur Bewältigung des Teufelskreises aus Jucken und Kratzen, Entspannungs- und Stressbewältigungstechniken, sowie Strategien zum Umgang mit Rückfällen und damit der Bewältigung des chronisch-rezidivierenden Krankheitsprozesses.

Ähnliche Schulungen wurden auch für Patienten mit CP unterschiedlicher Ursache entwickelt und werden derzeit in Kliniken, die stationäre und ambulante Patienten mit CP psychosomatisch integrativ behandeln, als verhaltensmedizinischer Therapiebestandteil eingesetzt [292-295]. Bisher liegen jedoch nur wenige Studien zu deren Effektivität vor: Während sich kurzfristig kein nachweisbarer Benefit einer einstündigen Intervention bezüglich Pruritusstärke, Pruritus-Bewältigung und Juck-Kratz-Zirkel prä-post, aber ohne längerfristige Katamnese [294] ergab, gab es kurzfristig positive Effekte eines von der Pflege durchgeführten Programms mit 2 bis 9 Sitzungen auf die Pruritusbewältigung mit Reduktion von Katastrophisieren und Hilflosigkeit in der Interventionsgruppe [295] nach 3 Monaten, die aber nach 9 Monaten nicht mehr nachweisbar war.

Kontrollierte Untersuchungen zur Effektivität der psychosomatischen Grundversorgung oder Richtlinientherapie (Verhaltenstherapie oder psychodynamische Psychotherapie) speziell bei Patienten, bei denen psychische/psychosomatische Faktoren in Auslösung und Verlauf des CP eine Rolle spielen (ICD-10: F54) oder bei somatoformem Pruritus (ICD-10: F45.8) liegen bislang nicht vor. Hier sollten die Behandlungsprinzipien für andere funktionelle und somatoforme Störungen Anwendung finden, wie sie in der S3-Leitlinie „Nicht-spezifische, funktionelle und somatoforme Körperbeschwerden“ [296] formuliert sind.

Da standardisierte Schulungsprogramme für Patienten mit CP nicht überall verfügbar sind, kann erwogen werden, Bestandteile daraus im Rahmen einer individuellen psychosomatischen Grundversorgung oder Richtlinien-Psychotherapie bei Patienten mit CP einzusetzen wie z.B. Entspannungstechniken wie Kühlesuggestionen im Rahmen des Autogenen Trainings, Techniken zur Vermeidung des

hautschädigenden Kratzens durch bewusste Kontrolle des Reflexes durch starke Konzentration, Ablenkung oder alternative Kratztechniken, z.B. habit reversal [297, 298] (Tabelle 11).

Erste Forschungsergebnisse geben Hinweise darauf, dass psychoedukative Schulungsprogramme über mehrere Sitzungen, die denen bei AE eingesetzten ähneln, auch bei Patienten mit CP unterschiedlicher Genese bezüglich der Reduzierung von Katastrophisieren und Hilflosigkeit hilfreich sein können, dies bedarf jedoch weiterer wissenschaftlicher Untersuchungen.

Empfehlung:

Es kann empfohlen werden, neben der symptomatischen Therapie des Pruritus bei Verdacht auf ein automatisiertes Kratzverhalten und Probleme der Pruritusbewältigung auch eine psychosomatische Therapie entweder als adjuvantes Schulungsprogramm oder im Rahmen der psychosomatischen Grundversorgung oder von Richtlinienpsychotherapie einzusetzen. Life-events oder chronische Belastungsfaktoren vor Auftreten des Pruritus sollten erfragt werden.

Es wird empfohlen, bei somatoformem Pruritus und/oder psychischen Komorbiditäten, z.B. einer komorbiden Depression, auch bei CP entsprechend den vorliegenden Behandlungsleitlinien dazu (S3- Leitlinie „Nicht-spezifische, funktionelle und somatoforme Körperbeschwerden“; S3-Leitlinie „Unipolare Depression“) vorzugehen.

Starker Konsens

Literatur

1. Rothmann S. Physiology of itching. *Physiol Rev* 1941; 21: 357-381.
2. Ständer S, Weisshaar E, Mettang T et al. Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Dermatol Venerol* 2007; 87: 291-294.
3. Ständer S, Schäfer I, Phan NQ et al. Prevalence of chronic pruritus in Germany: Results of a cross-sectional study in a sample working population of 11,730. *Dermatology* 2010; 221: 229-35.
4. Matteredne U, Apfelbacher CJ, Loerbroks A et al. Prevalence, Correlates and Characteristics of Chronic Pruritus: A Population-Based Cross-sectional Study. *Acta Derm Venereol* 2011; 91: 674-679.
5. Matteredne U, Apfelbacher CJ, Vogelgsang L et al. Incidence and determinants of chronic pruritus: a population-based cohort study. *Acta Derm Venereol* 2013; 4: 532-537.
6. Kopyciok ME, Ständer HF, Osada N et al. Prevalence and Characteristics of Pruritus: A One-week Cross-sectional Study in a German Dermatology Practice. *Acta Derm Venereol* 2016; 96: 50-5.
7. Frese T, Herrmann K, Sandholzer H. Pruritus as Reason for Encounter in General Practice. *J Clin Med Res* 2011; 3: 223-229.
8. Mollanazar NK, Koch SD, Yosipovitch G. Epidemiology of Chronic Pruritus: Where Have We Been and Where Are We Going? *Curr Derm Rep* 2015; 4: 20-29.
9. Schofield JK, Fleming D, Grindlay D, Williams H. Skin conditions are the commonest new reason people present to general practitioners in England and Wales. *Br J Dermatol* 2011; 165: 1044-1050.
10. <http://www.rcgp.org.uk>, Retrieved 4.7.2015
11. Shive M, Linos E, Berger T et al. Itch as a patient-reported symptom in ambulatory care visits in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 550-556.
12. Weiss M, Mettang T, Tschulena U et al. Prevalence of Chronic Itch and Associated Factors in Haemodialysis Patients: A Representative Cross-sectional Study. *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 816-821.
13. Simone DA, Alreja M, LaMotte RH. Psychophysical studies of the itch sensation and itchy skin ("alloknesis") produced by intracutaneous injection of histamine. *Somatosens Mot Res* 1991; 8: 271-279.
14. Ikoma A, Steinhoff M, Ständer S et al. The neurobiology of itch. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 535-547.
15. Bautista DM, Wilson SR, Hoon MA. Why we scratch an itch: the molecules, cells and circuits of itch. *Nat Neurosci* 2014; 17: 175-182.
16. Handwerker HO. Neurophysiology of pain. *Exp Dermatol* 2004; 13: 567.
17. Raap U, Günther C. [Pathogenese der Prurigo nodularis]. *Hautarzt* 2014; 65: 691-696.
18. Schedel F, Schürmann C, Metze D, Ständer S. [Prurigo. Klinische Definition und Klassifikation]. *Hautarzt* 2014; 65: 684-690.
19. Ständer S, Pogatzki-Zahn E, Stumpf A et al. Facing the challenges of chronic pruritus: a report from a multi-disciplinary medical itch centre in Germany. *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 266-271.
20. Ständer S, Stumpf A, Osada N et al. Gender differences in chronic pruritus: women present different morbidity, more scratch lesions and higher burden. *Br J Dermatol* 2013; 168: 1273-1280.
21. Stumpf A, Ständer S, Warlich B et al. Relations between the characteristics and psychological comorbidities of chronic pruritus differ between men and women: women are more anxious than men. *Br J Dermatol* 2015; 172: 1323-1328.
22. Streit M, von Felbert V, Braathen LR. [Pruritus sine materia. Pathophysiologie, Abklärung und Therapie]. *Hautarzt* 2002; 53: 830-849.
23. Weisshaar E, Ständer S, Gieler U et al. [Entwicklung eines deutschsprachigen Fragebogens zur Erfassung von chronischem Pruritus (AGP-Fragebogen): Hintergrund und erste Ergebnisse]. *Hautarzt* 2011; 62: 914-927.
24. Weisshaar E, Apfelbacher C, Jäger G et al. Pruritus as a leading symptom: clinical characteristics and

- quality of life in German and Ugandan patients. *Br J Dermatol* 2006; 155: 957-964.
25. Schneider G, Driesch G, Heuft G et al. Psychosomatic cofactors and psychiatric co-morbidity in patients with chronic pruritus. *Clinical Experimental Dermatol* 2006; 31: 762-767.
 26. Whooley MA, Avins AL, Miranda J, Browner WS. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *J Gen Intern Med* 1997; 12: 439-45.
 27. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The patient health questionnaire-2: validity of a two-item depression screener. *Med Care* 2003; 41: 1284-92.
 28. Spitzer RL, Williams JBW, Kroenke K et al: Utility of a new procedure for diagnosing mental disorders in primary care: The PRIME-MD 1000 Study. *JAMA* 1994; 272: 1749-1756
 29. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB et al. Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. *Ann Intern Med* 2007; 146: 317-325.
 30. Niemeier V, Höring CM. [Somatoform pruritus: a psychosomatic disease model]. *Hautarzt* 2013; 64: 429-434.
 31. Wootton CI, Koller K, Lawton S et al. SWET study team. Are accelerometers a useful tool for measuring disease activity in children with eczema? Validity, responsiveness to change, and acceptability of use in a clinical trial setting. *Br J Dermatol* 2012; 167: 1131-1137.
 32. Ständer S, Blome C, Breil B et al. [Konsensuspapier der Initiative Pruritusparameter der Arbeitsgemeinschaft Pruritusforschung (AGP): Erfassung von Pruritus - aktuelle Standards und Implikationen für die Praxis]. *Hautarzt* 2012; 63: 521-531.
 33. Ständer S, Augustin M, Reich A et al. International Forum for the Study of Itch Special Interest Group Scoring Itch in Clinical Trials. Pruritus assessment in clinical trials: consensus recommendations from the International Forum for the Study of Itch (IFSI) Special Interest Group Scoring Itch in Clinical Trials. *Acta Derm Venereol* 2013; 93: 509-514.
 34. Ständer S, Zeidler C, Riepe C et al. European EADV network on assessment of severity and burden of Pruritus (PruNet): first meeting on outcome tools. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; [Epub ahead of print]
 35. Krause K, Kessler B, Weller K et al. German version of ItchyQoL: validation and initial clinical findings. *Acta Derm Venereol* 2013; 93: 562-568.
 36. Kaushik SB, Cerci FB, Miracle J et al. Chronic pruritus in HIV-positive patients in the southeastern United States: Its prevalence and effect on quality of life. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 659-664.
 37. Yang X, Yang Y, Li Z et al. Diagnostic value of circulating chromogranin a for neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; DOI:10.1371/journal.pone.0124884.
 38. Grundmann SA, Stratmann E, Brehler R et al. Lactase deficiency: a potential novel aetiological factor in chronic pruritus of unknown origin. *Acta Derm Venereol* 2011; 91: 698-703.
 39. Siegel FP, Tauscher J, Petrides PE. Aquagenic pruritus in polycythemia vera: characteristics and influence on quality of life in 441 patients. *Am J Hematol* 2013; 88: 665-669.
 40. Fett N, Haynes K, Propert KJ, Margolis DJ. Five-year malignancy incidence in patients with chronic pruritus: a population-based cohort study aimed at limiting unnecessary screening practices. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 651-658.
 41. Johannesdottir SA, Farkas DK, Vinding GR et al. Cancer incidence among patients with a hospital diagnosis of pruritus: a nationwide Danish cohort study. *Br J Dermatol* 2014; 171: 839-846.
 42. Sommer F, Hensen P, Böckenholt B et al. Underlying diseases and co-factors in patients with severe chronic pruritus: a 3-year retrospective study. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 510-516.
 43. Zirwas MJ, Seraly MP. Pruritus of unknown origin: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 892-896.
 44. Hägermark Ö, Wahlgren CF. Treatment of itch. *Semin Dermatol* 1995; 14: 320-325.

45. Fleischer AB. The clinical management of itching. Parthenon Publishing Group, New York 2000: 159-160.
46. Staubach P, Lunter DJ. [Basic or maintenance therapy in dermatology. Appropriate vehicles, possibilities and limitations]. *Hautarzt* 2014; 65: 63-72.
47. Werfel T, Schwerk N, Hansen G, Kapp A. The diagnosis and graded therapy of atopic dermatitis. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 21: 509-520.
48. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 1045-1060.
49. Gelmetti C, Boralevi F, Seité S et al. Quality of life of parents living with a child suffering from atopic dermatitis before and after a 3-month treatment with an emollient. *Pediatr Dermatol* 2012; 29: 714-718.
50. Grether-Beck S, Felsner I, Brenden H et al. Urea uptake enhances barrier function and antimicrobial defense in humans by regulating epidermal gene expression. *Invest Dermatol* 2012; 132: 1561-1572.
51. Balaskas E, Szepietowski JC, Bessis D et al. Randomized, Double-blind Study with Glycerol and Paraffin in Uremic Xerosis. *CJASN* 2011; 6: 748-752.
52. Schweiger D, Baufeld C, Drescher P et al. Efficacy of a new tonic containing urea, lactate, polidocanol, and glycyrrhiza inflata root extract in the treatment of a dry, itchy, and subclinically inflamed scalp. *Skin Pharmacol Physiol* 2013; 26: 108-118.
53. Ständer S. [Rationelle symptomatische Therapie bei chronischem Pruritus]. *Hautarzt* 2006; 57: 403-410.
54. Staubach P, Reimann H, Gehring W, Leitner E. [Leitlinie: Dermatologische Rezepturen]. Gesellschaft für Dermopharmazie. 2013 www.gd-online.de
55. Staubach P, Metz M. Magistral formulations and pruritus therapy - What is established, what is confirmed, what is new? *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11: 1049-1055.
56. Pharmazeutisches Laboratorium des DAC/NRF: Deutscher Arzneimittel Codex/Neues-Rezeptur-Formularium (NRF). Band 5; 10. Auflage, Eschborn: Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag / Stuttgart: Deutscher Apotheker- Verlag, 2015.
57. Wallengren J. Prurigo Diagnosis and Management. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5: 85-95.
58. Pharmazeutisches Laboratorium des DAC/NRF: Standardisierte Rezepturen. Formelsammlung für Ärzte. 8. Auflage, 2015.
59. Peveling-Oberhag A, Reimann H, Weyer V et al. High-concentrated prednisolone liquid formula – filling a therapeutical niche in severe acute attacks of urticaria and angioedema. *Skin Pharmacol Physiol* 2015; 29: 9-12.
60. Bowling J, Cork MJ. Severe pruritus in a patient with urticaria pigmentosa treated with topical 5 % urea and 3 % polidocanol cream. *J Dermatolog Treat* 2003; 14: 190-191.
61. Young TA, Patel TS, Camacho F et al. A pramoxine-based anti-itch lotion is more effective than a control lotion for the treatment of uremic pruritus in adult hemodialysis patients. *J Dermatolog Treat* 2009; 20: 76-81.
62. Leslie TA, Greaves MW, Yosipovitch G. Current Topical and Systemic Therapies for Itch. *Handb Exp Pharmacol* 2015; 226: 337-56.
63. Kircik LH. Efficacy and onset of action of hydrocortisone acetate 2.5% and pramoxine hydrochloride 1% lotion for the management of pruritus: results of a pilot study. *J Clin Aesthet Dermatol* 2011; 4: 48-50.
64. Bauer M, Schwameis R, Scherzer T et al. A double-blind, randomized clinical study to determine the efficacy of benzocaine 10% on histamine-induced pruritus and UVB-light induced slight sunburn pain. *J Dermatolog Treat* 2015; 26: 367-372.
65. Zhai H, Frisch S, Pelosi A et al. Antipruritic and thermal sensation effects of hydrocortisone creams in human skin. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2000; 13: 352-357.
66. Kelso JM. Application of topical corticosteroids to sites of positive immediate-type allergy skin tests to relieve itching: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 182-184.

67. Szepanowska J, Reich A, Szepietowski JC. Emollients improve treatment results with topical corticosteroids in childhood atopic dermatitis: a randomized comparative study. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 614-618.
68. Al-Ghnam R, Short K, Pullen A et al. 1% hydrocortisone ointment is an effective treatment of pruritus ani: a pilot randomized controlled crossover trial. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 1463-1467.
69. Bieber T, Vick K, Fölster-Holst R et al. Efficacy and safety of methylprednisolone aceponate ointment 0.1% compared to tacrolimus 0.03% in children and adolescents with an acute flare of atopic dermatitis. *Allergy* 2007; 62: 184-189.
70. Peserico A, Städtler G, Sebastian M et al. Reduction of relapses of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate cream twice weekly in addition to maintenance treatment with emollient: a multicentre, randomized, double-blind, controlled study. *Br J Dermatol* 2008; 158: 801-807.
71. Curto L, Carnero L, López-Aventin D et al. Fast itch relief in an experimental model for methylprednisolone aceponate topical corticosteroid activity, based on allergic contact eczema to nickel sulphate. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 1356-1362.
72. Luger T, Loske KD, Elsner P et al. Topical skin therapy with glucocorticoids-therapeutic index]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004; 2: 629-634.
73. Kawashima M, Tango T, Noguchi T et al. Addition of fexofenadine to a topical corticosteroid reduces the pruritus associated with atopic dermatitis in a 1-week randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Br J Dermatol* 2003; 148: 1212-1221.
74. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M et al. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997; 389: 816-824.
75. Bernstein JE, Parish LC, Rapaport M et al. Effects of topically applied capsaicin on moderate and severe psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 504-507.
76. Breneman DL, Cardone JS, Blumsack RF et al. Topical capsaicin for treatment of hemodialysis-related pruritus. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 91-94.
77. Tarng DC, Cho YL, Liu HN, Huang TP. Hemodialysis-related pruritus. A double-blind, placebo-controlled, crossover study of capsaicin 0.025% cream. *Nephron* 1996; 72: 617-622.
78. Wallengren J, Klinker M. Successful treatment of notalgia paresthetica with topical capsaicin: vehicle-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 287-289.
79. Makhloogh A, Ala S, Haj-Heydari Z et al. Topical capsaicin therapy for uremic pruritus in patients on hemodialysis. *Iran J Kidney Dis* 2010; 4:137-140.
80. Reimann S, Luger T, Metze D. [Topische Anwendung von Capsaicin in der Dermatologie zur Therapie von Juckreiz und Schmerz]. *Hautarzt* 2000; 51: 164-172.
81. Zeidler C, Lüling H, Dieckhöfer A et al. Capsaicin 8% cutaneous patch: a promising treatment for brachioradial pruritus? *Br J Dermatol* 2015; 172: 1669-1671.
82. Zeidler C, Metze D, Ständer S. Successful treatment of lichen amyloidosis using capsaicin 8% patch. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; [Epub ahead of print].
83. Misery L, Erfan N, Castela E et al. Successful Treatment of Refractory Neuropathic Pruritus with Capsaicin 8% Patch: A Bicentric Retrospective Study with Long-term Follow-up. *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 864-865.
84. Hardy J, Uthurriague C, Bibas N et al. Brachioradial pruritus revealing cervicomedullary astrocytoma and treated with 8% capsaicin patches. *Ann Dermatol Venereol* 2014; 141: 374-375.
85. Gooding SMD, Canter PH, Coelho HF et al. Systematic review of topical capsaicin in the treatment of pruritus. *Int J Dermatol* 2010; 49: 858-865.
86. Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd G et al. Safety and Efficacy of Pimecrolimus in Atopic Dermatitis: A 5-Year Randomized Trial. *Pediatrics* 2015; 135: 597.

87. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 116-132.
88. Carr WW. Topical Calcineurin Inhibitors for Atopic Dermatitis: Review and Treatment Recommendations. *Pediatr Drugs* 2013; 15: 303-310.
89. Luger T, De Raeve L, Gelmetti C et al. Recommendations for pimecrolimus 1% cream in the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis: from medical needs to a new treatment algorithm. *Eur J Dermatol* 2013; 23: 758-66.
90. Sher LG, Chang J, Patel IB et al. Relieving the pruritus of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Acta Derm Venereol* 2012; 92: 455-61.
91. Ständer S, Luger TA. [Antipruritische Wirkung von Pimecrolimus und Tacrolimus]. *Hautarzt* 2003; 54: 413-417.
92. Kaufmann R, Bieber T, Helgesen AL et al. Multicentre investigator group. Onset of pruritus relief with pimecrolimus cream 1% in adult patients with atopic dermatitis: a randomized trial. *Allergy* 2006; 61: 375.
93. Nakagawa H, Etoh T, Ishibashi Y et al. Tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *Lancet* 1994; 344: 883.
94. Lin AN. Innovative use of topical calcineurin inhibitors. *Dermatol Clin* 2010; 28: 535-545.
95. Wang C, Lin A. Efficacy of topical calcineurin inhibitors in psoriasis. *J Cutan Med Surg* 2014; 18: 8-14.
96. Ständer S, Schmelz M, Metze D et al. Distribution of cannabinoid receptor 1 (CB1) and 2 (CB2) on sensory nerve fibers and adnexal structures in human skin. *J Dermatol Sci* 2005; 38: 177-188.
97. Maccarrone M, Di Rienzo M, Battista N et al. The endocannabinoid system in human keratinocytes: evidence that anandamide inhibits epidermal differentiation through CB1 receptor-dependent inhibition of protein kinase C, activating protein-1, and transglutaminase. *J Biol Chem* 2003; 278: 33896-33903.
98. Karsak M, Gaffal E, Date R, Wang-Eckhardt L et al. Attenuation of allergic contact dermatitis through the endocannabinoid system. *Science* 2007; 316: 1494-1497.
99. Grundmann SA, Ständer S. Cannabinoids and pruritus. In: Rawlings AV, Leyden JJ (eds.). *Skin Moisturization*, 2nd ed., Taylor and Francis, 2009, chapter 24, pp. 377-390
100. Rukwied R, Watkinson A, McGlone F, Dvorak M. Cannabinoid agonists attenuate capsaicin-induced responses in human skin. *Pain* 2003; 102: 283-288.
101. Dvorak M, Watkinson A, McGlone F, Rukwied R. Histamine induced responses are attenuated by a cannabinoid receptor agonist in human skin. *Inflamm Res* 2003; 52: 238-245.
102. Eberlein B, Eicke C, Reinhardt HW, Ring J. Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 73-82.
103. Ständer S, Reinhardt HW, Luger TA. [Topische Cannabinoid-Agonisten: Eine effektive, neue Möglichkeit zur Behandlung von chronischem Pruritus]. *Hautarzt* 2008; 57: 801-807.
104. Szepietowski JC, Szepietowski T, Reich A. Efficacy and tolerance of the cream containing structured physiological lipids with endocannabinoids in the treatment of uremic pruritus: a preliminary study. *Acta Dermatovenerol Croat* 2005; 13: 97-103.
105. Yuan C, Wang XM, Guichard A et al. N-palmitoylethanolamine and N-acetylolethanolamine are effective in asteatotic eczema: results of a randomized, double-blind, controlled study in 60 patients. *Clin Interv Aging* 2014; 9: 1163-1169.
106. Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014; 69: 868-887.

- 107.AWMF-Leitlinie Neurodermitis. www.leitlinien.net, Nr. 013/027
- 108.Yarbrough KB, Neuhaus KJ, Simpson EL. The effects of treatment on itch in atopic dermatitis. *Dermatol Ther* 2013; 26: 110-119.
- 109.Aubia J, Aguilera J, Llorach I et al. Dialysis pruritus: effect of cimetidine. *J Dial* 1980; 4: 141-145.
- 110.Weisshaar E, Dunker N, Röhl FW, Gollnick H. Antipruritic effects of two different 5-HT₃ receptor antagonists and an antihistamine in haemodialysis patients. *Exp Dermatol* 2004; 13: 298-304.
- 111.Nykamp D, Comparison of H₁-antihistamines for pruritus in end-stage renal disease. *Drug Intell Clin Pharm* 1986; 20: 806-807.
- 112.Kanai H, Nagashima A, Hirakata E et al. The effect of azelastin hydrochloride on pruritus and leukotriene B₄ in hemodialysis patients. *Life Sci* 1995; 57: 207-213.
- 113.Matsui C, Ida M, Hamada M et al. Effects of azelastin on pruritus and plasma histamine levels in hemodialysis patients. *Int J Dermatol* 1994; 33: 868-871.
- 114.Murota H, Kitaba S, Tani M et al. Impact of sedative and non-sedative antihistamines on the impaired productivity and quality of life in patients with pruritic skin diseases. *Allergol Int* 2010; 59: 345-354.
115. Finkle WD, Adams JL, Greenland S, Melmon KL. Increased risk of serious injury following an initial prescription for diphenhydramine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 244–50.
- 116.Schulz S, Metz M, Siepmann D, Luger TA et al. Antipruritic efficacy of a high-dosage antihistamine therapy. Results of a retrospectively analysed case series. *Hautarzt* 2009; 60: 564-568.
- 117.Dimkovic N, Djukanovic L, Radmilovic A et al. Uremic pruritus and skin mast cells. *Nephron* 1992; 61: 5-9.
- 118.Riccardi VM. A controlled multiphase trial of ketotifen to minimize neurofibroma-associated pain and itching. *Arch Dermatol* 1993; 129: 577-581.
- 119.Vessal G, Sagheb MM, Shilian S et al. Effect of oral cromolyn sodium on CKD-associated pruritus and serum tryptase level: a double-blind placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1541-1547.
- 120.Jackson S, Gilchrist H, Nesbitt LT. Update on the dermatologic use of systemic glucocorticosteroids. *Dermatol Ther* 2007; 20: 187-205.
- 121.Narbutt J, Olejniczak I, Sobolewska-Sztychny D et al. Narrow band ultraviolet B irradiations cause alteration in interleukin-31 serum level in psoriatic patients. *Arch Dermatol Res* 2013; 305: 191–195.
- 122.Rabenhorst A, Hartmann K. Interleukin-31: a novel diagnostic marker of allergic diseases. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014; 14: 423.
- 123.Gilchrest BA, Rowe JW, Brown RS et al. Relief of uremic pruritus with ultraviolet phototherapy. *N Engl J Med* 1977; 297: 136-138.
- 124.Gilchrest BA, Rowe JW, Brown RS et al. Ultraviolet phototherapy of uremic pruritus. Long-term results and possible mechanism of action. *Ann Intern Med* 1979; 91: 17-21.
- 125.Gilchrest BA. Ultraviolet phototherapy of uremic pruritus. *Int J Dermatol* 1979; 18: 741-748.
- 126.Berne B, Vahlquist A, Fischer T et al. UV treatment of uraemic pruritus reduces the vitamin A content of the skin. *Eur J Clin Invest* 1984; 14: 203-206.
- 127.Taylor R, Taylor AE, Diffey BL, Hindson TC. A placebo-controlled trial of UV-A phototherapy for the treatment of uraemic pruritus. *Nephron* 1983; 33: 14-16.
- 128.Hsu MML, Yang CC. Uraemic pruritus responsive to broadband ultraviolet (UV) B therapy does not readily respond to narrowband UVB therapy. *Br J Dermatol* 2003; 149: 888-889.
- 129.Ko MJ, Yang JY, Wu HY, Hu FC et al. Narrowband ultraviolet B phototherapy for patients with refractory uraemic pruritus: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2011; 165: 633-639.
- 130.Seckin D, Demircay Z, Akin O. Generalized pruritus treated with narrowband UVB. *Int J Dermatol* 2007; 46: 367–370.

131. Wang TJ, Lan LC, Lu CS et al. Efficacy of narrowband ultraviolet phototherapy on renal pruritus. *J Clin Nurs* 2014; 23: 1593-1602.
132. Karvonen J, Hannuksela M. Long term results of topical trioxsalen PUVA in lichen planus and nodular prurigo. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1985; 120: 53-55.
133. Väättäin N, Hannuksela M, Karvonen J. Local photochemotherapy in nodular prurigo. *Acta Derm Venereol* 1979; 59: 544-547.
134. Gambichler T, Hyun J, Sommer A et al. A randomised controlled trial on photo(chemo)therapy of subacute prurigo. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 348-353.
135. Hammes S, Hermann J, Roos S, Ockenfels HM. UVB 308-nm excimer light and bath PUVA: combination therapy is very effective in the treatment of prurigo nodularis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 799-803.
136. Rombold S, Lobisch K, Katzer K et al. Efficacy of UVA1 phototherapy in 230 patients with various skin diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008; 24: 19-23.
137. Levi A, Ingber A, Enk CD. Ultraviolet A1 exposure is crucial in the treatment of prurigo nodularis using a ultraviolet A1/topical steroid combination regimen. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2011; 27: 55-6.
138. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Ueda E, Kishimoto S. Narrow-band ultraviolet B phototherapy in patients with recalcitrant nodular prurigo. *J Dermatol* 2007; 34: 691-695.
139. Friedmann PS, Palmer R, Tan E et al. A double-blind, placebo-controlled trial of montelukast in adult atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1536-1540.
140. Rahman ML, Choudhury AM, Islam MM. Effectiveness of montelukast in the treatment of atopic dermatitis. *Mymensingh Med J* 2006; 15: 85-88.
141. Mostafa BE, Abdel Hay H, Mohammed HE, Yamani M. Role of leukotriene inhibitors in the postoperative management of nasal polyps. *ORL* 2005; 67: 148-153.
142. Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P et al. Randomized placebo-controlled trial comparing desloratadine and montelukast in monotherapy and desloratadine plus montelukast in combined therapy for chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 619-625.
143. Pacor ML, Di Lorenzo G, Corrocher R. Efficacy of leukotriene receptor antagonist in chronic urticaria. A double-blind, placebo-controlled comparison of treatment with montelukast and cetirizine in patients with intolerance to food additives and/or acetylsalicylic acid. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1607-1614.
144. Woodmansee DP, Simon RA. A pilot study examining the role of zileuton in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 548-552.
145. Zabawski EJ, Kahn MA, Gregg LJ. Treatment of atopic dermatitis with zafirlukast. *Dermatol Online J* 1999; 5: 10.
146. Nettis E, Colanardi MC, Soccio AL et al. Desloratadine in combination with montelukast suppresses the dermatographometer challenge test papule, and is effective in the treatment of delayed pressure urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 2006; 155: 1279-1282.
147. Nettis E, Colanardi MC, Paradiso MT, Ferrannini A. Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1401-1407.
148. Brune A, Metze D, Luger TA, Ständer S. [Antipruritische Therapie mit dem oralen Opiatrezeptorantagonisten Naltrexon: offene, nicht-placebokontrollierte Anwendung bei 133 Patienten]. *Hautarzt* 2004; 55: 1130-1136.
149. Bergasa NV, Alling DW, Talbot TL et al. Effects of naloxone infusions in patients with the pruritus of cholestasis. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123: 161-167.
150. Bernstein JE, Swift R. Relief of intractable pruritus with naloxone. *Arch Dermatol* 1979; 115: 1366-1367.

151. Bergasa NV, Schmitt JM, Talbot TL et al. Open-label trial of oral nalmefene therapy for the pruritus of cholestasis. *Hepatology* 1998; 27: 679-684.
152. Bergasa NV, Alling DW, Talbot TL et al. Oral nalmefene therapy reduces scratching activity due to the pruritus of cholestasis: a controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 431-434.
153. Wolfhagen FH, Sternieri E, Hop WC, Vitale G et al. Oral naltrexone treatment for cholestatic pruritus: a double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1997; 113: 1264-1269.
154. Terg R, Coronel E, Sordá J et al. Efficacy and safety of oral naltrexone treatment for pruritus of cholestasis, a crossover, double blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2002; 37: 717-722.
155. Kumar N, Garg N, Bailey A. Opiate receptor antagonists for treatment of severe pruritus associated with advanced cholestatic liver disease. *J Palliat Med* 2013; 16: 122-123.
156. Mozer-Glassberg Y, Hojsak I, Zevit N et al. Pruritus responsive to naltrexone in a patient with cholestatic liver disease. *Isr Med Assoc J* 2011; 13: 111-112.
157. Chang Y, Golkar L. The use of naltrexone in the management of severe generalized pruritus in biliary atresia: report of a case. *Pediatr Dermatol* 2008; 25: 403-404.
158. Mansour-Ghanaei F, Taheri A, Froutan H et al. Pourrasouli. Effect of oral naltrexone on pruritus in cholestatic patients. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1125-1128.
159. Phan NQ, Bernhard JD, Luger TA, Ständer S. Antipruritic treatment with systemic μ -opioid receptor antagonists: a review. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 680-688.
160. Peer G, Kivity S, Agami O et al. Randomised crossover trial of naltrexone in uremic pruritus. *Lancet* 1996; 348: 1552-1554.
161. Pauli-Magnus C, Mikus G, Alschner DM et al. Naltrexone does not relieve uremic pruritus: results of a randomized, double blind, placebo-controlled crossover study. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 514-519.
162. Ingber S, Cohen PD. Successful treatment of refractory aquagenic pruritus with naltrexone. *J Cutan Med Surg* 2005; 9: 215-216.
163. Ajayi AA, Kolawole BA, Udoh SJ. Endogenous opioids, mu-opiate receptors and chloroquine-induced pruritus: a double-blind comparison of naltrexone and promethazine in patients with malaria fever who have an established history of generalized chloroquine-induced itching. *Int J Dermatol* 2004; 43: 972-977.
164. Böttcher B, Wildt L. Treatment of refractory vulvovaginal pruritus with naltrexone, a specific opiate antagonist. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 174: 115-116.
165. Chia BK, Tey HL. Metastatic hepatocellular carcinoma with paraneoplastic itch: effective treatment with naltrexone. *J Drugs Dermatol* 2014; 13: 1440.
166. Frech T, Novak K, Revelo MP et al. Low-dose naltrexone for pruritus in systemic sclerosis. *Int J Rheumatol* 2011; 2011: 804296.
167. Malekzad F, Arbabi M, Mohtasham N et al. Efficacy of oral naltrexone on pruritus in atopic eczema: a double-blind, placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 948-950.
168. Joshi GG, Thakur BS, Sircar S et al. Role of intravenous naloxone in severe pruritus of acute cholestasis. *Indian J Gastroenterol* 2009; 28: 180-182.
169. Marinangeli F, Guetti C, Angeletti C et al. Intravenous naloxone plus transdermal buprenorphine in cancer pain associated with intractable cholestatic pruritus. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38: e5-8
170. Lonsdale-Eccles AA, Carmichael AJ. Opioid antagonist for pruritus of cholestasis unmasking bony metastases. *Acta Derm Venereol* 2009; 89: 90.
171. Bigliardi PL, Stammer H, Jost G et al. Treatment of pruritus with topically applied opiate receptor antagonist. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 979-988.
172. Jung SI, Seo CH, Jang K et al. Efficacy of naltrexone in the treatment of chronic refractory itching in burn patients: preliminary report of an open trial. *J Burn Care Res* 2009; 30: 257-260.

173. LaSalle L, Rachelska G, Nedelec B. Naltrexone for the management of post-burn pruritus: A preliminary report. *Burns* 2008; 34: 797-802.
174. Togashi Y, Umeuchi H, Okano K et al. Antipruritic activity of the kappa-opioid receptor agonist, TRK-820. *Eur J Pharmacol* 2002; 435: 259-264.
175. Wikström B, Gellert R, Ladefoged SD et al. Kappa-opioid system in uremic pruritus: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3742-3747.
176. Kumagai H, Ebata T, Takamori K et al. Effect of a novel kappa-receptor agonist, nalfurafine hydrochloride, on severe itch in 337 haemodialysis patients: a Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:1251-1257.
177. Szepietowski JC, Morita A, Tsuji T. Ultraviolet B induces mast cell apoptosis: a hypothetical mechanism of ultraviolet B treatment for uraemic pruritus. *Med Hypotheses* 2002; 58: 176-170.
178. Kumagai H, Ebata T, Takamori K et al. Efficacy and safety of a novel κ -agonist for managing intractable pruritus in dialysis patients. *Am J Nephrol* 2012; 36: 175-183.
179. Inui S, Shirakawa Y, Itami S. Effect of nalfurafine hydrochloride on pruritus and anxiety level in hemodialysis patients. *J Dermatol* 2012; 39: 886-887.
180. Herzog JL, Solomon JA, Draelos Z et al. A randomized, double-blind, vehicle-controlled crossover study to determine the anti-pruritic efficacy, safety and local dermal tolerability of a topical formulation (srd174 cream) of the long-acting opioid antagonist nalmefene in subjects with atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol* 2011; 10: 853-860.
181. Scheinfeld N. The role of gabapentin in treating diseases with cutaneous manifestations and pain. *Int J Dermatol* 2003; 42: 491-495.
182. Gunal AI, Ozalp G, Yoldas TK et al. Gabapentin therapy for pruritus in haemodialysis patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 3137-3139.
183. Naini AE, Harandi AA, Khanbabapour S, Shahidi S, Seirafiyani S, Mohseni M. Gabapentin: a promising drug for the treatment of uremic pruritus. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2007; 18: 378-381.
184. Rzeghi E, Eskandari D, Ganji MR et al. Gabapentin and uremic pruritus in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2009; 31: 85-90.
185. Solak Y, Biyik Z, Atalay H et al. Pregabalin versus gabapentin in the treatment of neuropathic pruritus in maintenance haemodialysis patients: a prospective, crossover study. *Nephrology* 2012; 17: 710-717.
186. Rayner H, Baharani J, Smith S et al. Uraemic pruritus: relief of itching by gabapentin and pregabalin. *Nephron Clin Pract* 2012; 122: 75-79.
187. Yong AS, Lee KY. Uremic pruritus is improved by gabapentin. *Int J Dermatol* 2014; 53: e404-405.
188. Marquez D, Ramonda C, Lauxmann JE et al. Uremic pruritus in hemodialysis patients: treatment with desloratidine versus gabapentin. *J Bras Nefrol* 2012; 34: 148-152.
189. Winhoven SM, Coulson IH, Bottomley WW. Brachioradial pruritus: response to treatment with gabapentin. *Br J Dermatol* 2004; 150: 786-787.
190. Mendham JE. Gabapentin for the treatment of itching produced by burns and wound healing in children: a pilot study. *Burns* 2004; 30: 851-853.
191. Loosemore MP, Bordeaux JS, Bernhard JD. Gabapentin treatment for notalgia paresthetica, a common isolated peripheral sensory neuropathy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 1440-1441.
192. Dereli T, Karaca N, Inanir I, Oztürk G. Gabapentin for the treatment of recalcitrant chronic prurigo nodularis. *Eur J Dermatol* 2008; 18: 85-86.
193. Uldall Pallesen K, Bygum A. [Brachioradial pruritus effectively treated with gabapentin]. *Ugeskr Laeger* 2012; 174: 1830-1.

194. Jagdeo J, Kroshinsky D. A case of post-herpetic itch resolved with gabapentin. *J Drugs Dermatol* 2011; 10: 85-8.
195. Yilmaz S, Ceyhan AM, Baysal Akkaya V. Brachioradial pruritus successfully treated with gabapentin. *J Dermatol* 2010; 37: 662-5.
196. Lee SH, Baig M, Rusciano V, Dutcher JP. Novel management of pruritus in patients treated with IL-2 for metastatic renal cell carcinoma and malignant melanoma. *J Immunother* 2010; 33: 1010-3.
197. Nakamizo S, Miyachi Y, Kabashima K. Treatment of neuropathic itch possibly due to trigeminal trophic syndrome with 0.1% topical tacrolimus and gabapentin. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 654-5.
198. Wolking S, Lerche H, Dihné M. Episodic itch in a case of spinal glioma. *BMC Neurol* 2013; 13: 124.
199. Shin J, Kim YC. Neuropathic itch of the back: a case of notalgia paresthetica. *Ann Dermatol* 2014; 26: 392-394.
200. Maciel AA, Cunha PR, Laraia IO, Trevisan F. Efficacy of gabapentin in the improvement of pruritus and quality of life of patients with notalgia paresthetica. *An Bras Dermatol* 2014; 89: 570-575.
201. Bergasa NV, McGee M, Ginsburg IH. Gabapentin in patients with the pruritus of cholestasis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2006; 44: 1317-1323.
202. Ahuja RB, Gupta R, Gupta G, Shrivastava P. A comparative analysis of cetirizine, gabapentin and their combination in the relief of post-burn pruritus. *Burns* 2011; 37: 203-207.
203. Goutos I, Eldardiri M, Khan AA, Dziwulski P, Richardson PM. Comparative evaluation of antipruritic protocols in acute burns. The emerging value of gabapentin in the treatment of burns pruritus. *J Burn Care Res* 2010; 31: 57-63.
204. Aperis G, Paliouras C, Zervos A et al. The use of pregabalin in the treatment of uraemic pruritus in haemodialysis patients. *J Ren Care* 2010; 36: 180-185.
205. Yue J, Jiao S, Xiao Y et al. Comparison of pregabalin with ondansetron in treatment of uraemic pruritus in dialysis patients: a prospective, randomized, double-blind study. *Int Urol Nephrol* 2015; 47: 161-167.
206. Shavit L, Grenader T, Lifschitz M, Slotki I. Use of pregabalin in the management of chronic uremic pruritus. *J Pain Symptom Manage* 2013; 45: 776-781.
207. Porzio G, Aielli F, Verna L et al. Efficacy of pregabalin in the management of cetuximab-related itch. *J Pain Symptom Manage* 2006; 32: 397-398.
208. Ehrchen J, Ständer S. Pregabalin in the treatment of chronic pruritus. *JAAD* 2008; 58: 36-37.
209. Devigili G, Eleopra R, Pierro T et al. Paroxysmal itch caused by gain-of-function Nav1.7 mutation. *Pain* 2014; 155: 1702-1707.
210. Park JM, Jwa SW, Song M et al. Efficacy and safety of pregabalin for the treatment of chronic pruritus in Korea. *J Dermatol* 2012; 39: 790-791.
211. Imai K, Kishimoto M, Tsujimoto T et al. Successful treatment of chronic intractable itching using oral pregabalin in a patient with diabetes and systemic prurigo nodularis: a case report of an iliopsoas muscle abscess. *Intern Med* 2013; 52: 2629-2633.
212. Mazza M, Guerriero G, Marano G et al. Treatment of prurigo nodularis with pregabalin. *J Clin Pharm Ther* 2013; 38: 16-18.
213. Thielen AM, Vokatch N, Borradori L. Chronic hemicorporal prurigo related to a posttraumatic Brown-Séquard syndrome. *Dermatology* 2008; 217: 45-47.
214. Ahuja RB, Gupta GK. A four arm, double blind, randomized and placebo controlled study of pregabalin in the management of post-burn pruritus. *Burns* 2013; 39: 24-29.
215. Zyllicz Z, Smits C, Krajnik M. Paroxetine for pruritus in advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16: 121-124.
216. Biondi M, Arcangeli T, Petrucci RM. Paroxetine in a case of psychogenic pruritus and neurotic excoriations.

- Psychother Psychosom 2000; 69: 165-166.
217. Tefferi A, Fonseca R. Selective serotonin reuptake inhibitors are effective in the treatment of polycythemia vera-associated pruritus. *Blood* 2002; 99: 2627.
218. Zyllicz Z, Krajnik M, van Sorge AA, Constantini M. Paroxetine in the treatment of severe non-dermatological pruritus: a randomized, controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26: 1105-1112.
219. Kümler T, Hedlund D, Hast R, Hasselbalch HC. Aquagenic pruritus from polycythaemia vera-treatment with paroxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor. *Ugeskr Laeger* 2008; 170: 2981.
220. Unotoro J, Nonaka E, Takita N, Suzuki Y. Paroxetine treatment of 3 cases of cholestatic pruritus due to gastrointestinal malignancy. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 2010; 107: 257-262.
221. Weisshaar E. Intractable chronic pruritus in a 67-year-old man. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 488-490.
222. Lee JJ, Giroud SD, Carlberg VM, Mostaghimi A. Effective use of mirtazapine for refractory pruritus associated with carcinoma en cuirasse. *BMJ Support Palliat Care* 2014; doi:10.1136/bmjspcare-2014-000790.
223. Mayo MJ, Handem I, Saldana S et al. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology* 2007; 45: 666-674.
224. Ständer S, Böckenholt B, Schürmeyer-Horst F et al. Treatment of Chronic Pruritus with the Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors Paroxetine and Fluvoxamine: Results of an open-labeled, two-arm Proof-of-concept Study. *Acta Derm Venereol* 2009; 89: 45-51.
225. de Boer T. The effects of mirtazapine on central noradrenergic and serotonergic neurotransmission. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10: 19-23.
226. Davis MP, Frandsen JL, Walsh D et al. Mirtazapine for pruritus. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: 288-291.
227. Davis MP, Kirkova J, Lagman R et al. Intolerance to mirtazapine in advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2011; 42: 4-7.
228. Smith PF, Corelli RL. Doxepin in the management of pruritus associated with allergic cutaneous reactions. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 633-635.
229. Smith KJ, Skelton HG, Yeager J et al. Pruritus in HIV-1 disease: therapy with drugs which may modulate the pattern of immune dysregulation. *Dermatology* 1997; 195: 353-358.
230. Pour-Reza-Gholi F, Nasrollahi A, Firouzan A et al. Low-dose doxepin for treatment of pruritus in patients on hemodialysis. *Iran J Kidney Dis* 2007; 1: 34-37.
231. Schwörer H, Ramadori G. Improvement of cholestatic pruritus by ondansetron. *Lancet* 1993; 341: 1277.
232. Schwörer H, Ramadori G. Treatment of pruritus: a new indication for serotonin type 3 receptor antagonists. *Clin Investig* 1993; 71: 659-662.
233. Schwörer H, Hartmann H, Ramadori G. Relief of cholestatic pruritus by a novel class of drugs: 5-hydroxytryptamine type 3 (5-HT₃) receptor antagonists: effectiveness of ondansetron. *Pain* 1995; 61: 33-37.
234. Raderer M, Müller C, Scheithauer W. Ondansetron for pruritus due to cholestasis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1540.
235. Andrews PA, Quan V, Ogg CS. Ondansetron for symptomatic relief in terminal uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 140.
236. Jones EA. Relief from profound fatigue associated with chronic liver disease by long-term ondansetron therapy. *Lancet* 1999; 354: 397.
237. Albares MP, Betlloch I, Guijarro J et al. Severe pruritus in a haemodialysed patient: dramatic improvement with granisetron. *Br J Dermatol* 2003; 148: 376-377.
238. Zenker S, Schuh T, Degitz K. Behandlung von Pruritus als Symptom von Hauterkrankungen mit dem Serotonin-Rezeptorantagonisten Ondansetron. *JDDG* 2003; 1: 705-710.

- 239.Layegh P, Majahedi MJ, Malekshah PET et al. Effect of oral granisetron in uremic pruritus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007; 73: 231-234.
- 240.Müller C, Pongratz S, Pidlich J. Treatment of pruritus in chronic liver disease with the 5-hydroxytryptamine receptor type 3 antagonist ondansetron: a randomized, placebo-controlled, double-blind cross-over trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 865-870.
- 241.O'Donohue JW, Pereira P, Ashdown AC et al. A controlled trial of ondansetron in the pruritus of cholestasis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1041-1045.
- 242.O'Donohue JW, Haigh C, Williams R. Ondansetron in the treatment of cholestasis: a randomised controlled trial. *Gastroenterology* 1997; 112: 1349.
- 243.Weisshaar E, Weiss M, Mettang T et al. Paraneoplastic itch: an expert position statement from the Special Interest Group (SIG) of the International Forum on the Study of Itch (IFSI). *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 261-5.
- 244.Ständer S, Luger TA. NK-1 Antagonists and Itch. *Handb Exp Pharmacol* 2015; 226: 237-55.
- 245.Raap U, Ständer S, Metz M. Pathophysiology of itch and new treatments. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11: 420-427.
- 246.Booken N, Heck M, Nicolay JP et al. Oral aprepitant in the therapy of refractory pruritus in erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2011; 164: 665-667.
- 247.Duval A, Dubertret L. Aprepitant as an antipruritic agent? *N Engl J Med* 2009; 361: 1415-1416.
- 248.Palacios Zabalza I, López de Torre Querejazu A, Santos Ibañez A. [Papel del aprepitant en el manejo del prurito en un paciente con linfoma cutáneo de células T]. *Farmacia Hospitalaria*. 2015; 38: 145-147.
- 249.Vincenzi B, Fratto ME, Santini D, Tonini G. Aprepitant against pruritus in patients with solid tumours. *Support Care Cancer* 2010; 18: 1229-1230.
- 250.Villafranca JJA, Siles MG, Casanova M et al. Paraneoplastic pruritus presenting with Hodgkin's lymphoma: a case report. *J Med Case Rep* 2014; 8: 300.
- 251.Ally MS, Gamba CS, Peng DH, Tang JY. The use of aprepitant in brachioradial pruritus. *JAMA dermatology* 2013; 149: 627-628.
- 252.Vincenzi B, Tonini G, Santini D. Aprepitant for erlotinib-induced pruritus. *N Engl J Med* 2010; 363: 397-398.
- 253.Santini D, Vincenzi B, Guida FM et al. Aprepitant for management of severe pruritus related to biological cancer treatments: a pilot study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 1020-1024.
- 254.Ständer S, Siepmann D, Herrgott I et al. Targeting the neurokinin receptor 1 with aprepitant: a novel antipruritic strategy. *PLoS One* 2010; 5; DOI: 10.1371/journal.pone.0010968.
- 255.Niemeier V, Kupfer J, Gieler U. Observations during an itch-inducing lecture. *Dermatol Psychosom* 2000; 1: 15-18.
- 256.Ogden J, Zoukas S. Generating physical symptoms from visual cues: An experimental study. *Psychol Health Med* 2009; 14: 695-704.
- 257.Papoiu AD, Wang H, Coghill RC et al. Contagious itch in humans: a study of visual 'transmission' of itch in atopic dermatitis and healthy subjects. *Br J Dermatol* 2011; 164: 1299-1303.
- 258.Lloyd DM, Hall E, Hall S, McGlone FP. Can itch-related visual stimuli alone provoke a scratch response in healthy individuals? *Br J Dermatol* 2013; 168: 106-111.
- 259.Ward J, Burckhardt V, Holle H. Contagious scratching: shared feelings but not shared body locations. *Front Hum Neurosci* 2013; 7: 122-123.
- 260.Schut C, Grossman S, Gieler U et al. Contagious itch: what we know and what we would like to know. *Front Hum Neurosci* 2015; 9: 57-62.
- 261.Schut C, Bosbach S, Gieler U, Kupfer J. Personality traits, depression and itch in patients with atopic dermatitis in an experimental setting: a regression analysis. *Acta Derm Venereol* 2014; 94: 20-25.

- 262.Holle H, Warne K, Seth AK et al. Neural basis of contagious itch and why some people are more prone to it. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 19816-19821.
- 263.Carr CW, Veledar E, Chen SC. Factors mediating the impact of chronic pruritus on quality of life. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 613-20.
- 264.Schut C, Muhl S, Reinisch K et al. Agreeableness and self-consciousness as predictors of induced scratching and itch in patients with psoriasis. *Int J Behav Med* 2015; 22: 726-734.
- 265.Dalgard F, Stern R, Lien L, Hauser S. Itch, stress and self-efficacy among 18-year-old boys and girls: a Norwegian population-based cross-sectional study. *Acta Derm Venereol* 2012; 92: 547-52.
- 266.Yamamoto Y, Hayashino Y, Yamazaki S et al. J-DOPPS Research Group: Depressive symptoms predict the future risk of severe pruritus in haemodialysis patients: Japan Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Br J Dermatol* 2009; 161: 384-389
- 267.Scholz OB, Hermanns N. [Krankheitsverhalten und Kognitionen beeinflussen die Juckreiz-Wahrnehmung von Patienten mit atopischer Dermatitis]. *Z Klin Psychol Psychother* 1994; 23: 127-135.
- 268.Gupta MA, Gupta AK, Kirkby S et al. Pruritus in psoriasis. A prospective study of some psychiatric and dermatologic correlates. *Arch Dermatol* 1988; 124: 1052-1057.
- 269.Stangier U, Gieler U. [Somatoforme Störungen in der Dermatologie]. *Psychotherapie* 1997; 2: 91-101.
- 270.Kodama A, Horikawa T, Suzuki T, et al. Effect of stress on atopic dermatitis: investigation in patients after the great Hanshin earthquake. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104: 173-176.
- 271.Gieler U, Niemeier V, Brosig B, Kupfer J. Psychosomatic aspects of pruritus. *Dermatol Psychosom* 2002; 3: 6-13.
- 272.Mitschenko AV, Lwow AN, Kupfer J et al. Atopic dermatitis and stress? How do emotions come into skin? *Hautarzt* 2008; 59: 314-318.
- 273.Oh SH, Bae BG, Park CO et al. Association of stress with symptoms of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 582-588.
- 274.Gupta MA, Gupta AK. Stressful major life events are associated with a higher frequency of cutaneous sensory symptoms: an empirical study of non-clinical subjects. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 560-565.
- 275.Siddiqi S, Vijay V, Ward M et al. Pruritus ani. *Ann R Coll Surg Engl* 2008; 90: 457-463.
- 276.Eichinger HJ. [Gibt es doch eine Spezifität? Bericht über die Behandlung eines Neu-rodemitis-Kranken]. *Psyche* 2000; 6: 496-520.
- 277.Ferm I, Sterner M, Wallengren J. Somatic and Psychiatric Comorbidity in Patients with Chronic Pruritus. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 395-400.
- 278.Zachariae R, Lei U, Haedersdal M, Zachariae C. Itch severity and quality of life in patients with pruritus: preliminary validity of a Danish adaptation of the itch severity scale. *Acta Derm Venereol* 2012; 92: 508-514.
- 279.Senra MS, Wollenberg A. Psychodermatological aspects of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2014; 170: 38-43.
- 280.Sheehan-Dare RA, Henderson MJ, Cotterill JA. Anxiety and depression in patients with chronic urticaria and generalized pruritus. *Br J Dermatol* 1990; 123: 769-774.
- 281.Yamamoto Y, Yamazaki S, Hayashino Y et al. Association between frequency of pruritic symptoms and perceived psychological stress: a Japanese population-based study. *Arch Dermatol* 2009; 145: 1384-1388.
- 282.Stumpf A, Burgmer M, Schneider G et al. Sex differences in itch perception and modulation by distraction - a fMRI pilot study in healthy volunteers. *PloS One* 2013; DOI: 10.1371/journal.pone.0079123.
- 283.Niebel G. [Verhaltensmedizin der chronischen Hautkrankheit - Interdisziplinäre Perspektiven der atopischen Dermatitis und ihrer Behandlung], 1. Auflage, Huber, Bern, 1995.

284. Gieler U, Kupfer J, Niemeier V et al. Atopic eczema prevention programs - a new therapeutic concept for secondary prevention. *Dermatol Psychosom* 2000; 1: 138-147
285. Stangier U, Ehlers A, Gieler U. Predicting long-term outcome in group treatment of atopic dermatitis. *Psychother Psychosom* 2004; 73: 293-301.
286. Diepgen TL, Fartasch M, Ring J et al. [Neurodermitisschulung. Konzept und aktueller Stand der German Randomized Intervention Multicentre Study]. *Hautarzt* 2003; 54: 946-951.
287. Staab D, Diepgen TL, Fartasch M et al. Age related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and adolescents: multicentre, randomised controlled trial. *BMJ* 2006; 332: 933-938.
288. Chida Y, Steptoe A, Hiraoka N et al. The effects of psychological intervention on atopic dermatitis. A systematic review and meta-analysis. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 144: 1-9.
289. Weisshaar E, Diepgen TL, Bruckner T et al. Itch intensity evaluated in the German Atopic Dermatitis Intervention Study (GADIS): correlations with quality of life, coping behaviour and SCORAD severity in 823 children. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 234-239.
290. Evers AW, Duller P, de Jong EM et al. Effectiveness of a multidisciplinary itch-coping training programme in adults with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2009; 89: 57-63.
291. Ersner SJ, Cowdell F, Latter S et al. Psychological and educational interventions for atopic eczema in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014, Issue 1. Art. No.: CD004054
292. Hoegl L, Fichter M, Plewig G. [Stationäre Verhaltensmedizin bei chronischen Hautkrankheiten]. *Hautarzt* 1998; 49: 270-275.
293. Bathe A, Mattered U, Dewald M et al. Educational multidisciplinary training program for patients with chronic pruritus. *Acta Derm Venereol* 2009; 89: 498-501.
294. Bosecker P, Ständer S, Heuft G et al. Conception and evaluation of an 1-hour psychoeducational group intervention for patients with chronic pruritus. *Z Psychosom Med Psychother* 2011; 57: 377-386.
295. van Os-Medendorp H, Ros WJ, Eland-de Kok PC et al. Effectiveness of the nursing programme 'Coping with itch': a randomized controlled study in adults with chronic pruritic skin disease. *Br J Dermatol* 2007; 156: 1235-1244.
296. Hausteiner-Wiehle C, Henningsen P, Häuser W et al. (Leitliniengruppe), [S3- Leitlinie „Umgang mit Patienten mit nicht-spezifischen, funktionellen und somatoformen Körperbeschwerden“]. Schattauer, Stuttgart, 2013. Internet: <http://www.dgppn.de>, <http://www.versorgungsleitlinien.de>, <http://www.awmf-leitlinien.de>
297. Rosenbaum MS, Ayllon T. The behavioral treatment of neurodermatitis through habit-reversal. *Behav Res Ther* 1981; 19: 313-318.
298. Stangier U, Gieler U, Ehlers A. [Neurodermitis bewältigen: Verhaltenstherapie, dermatologische Schulung, autogenes Training], Springer-Verlag, Berlin, 1996.

299. Weisshaar E, Dalgard F. Epidemiology of Itch: Adding to the Burden of Skin Morbidity. *Acta Derm Venereol* 2009; 89: 339-350.
300. Yosipovitch G, Goon A, Wee J et al. The prevalence and clinical characteristics of pruritus among patients with extensive psoriasis. *Br J Dermatol* 2000; 143: 969-973.
301. Krueger G, Koo J, Lebwohl M et al. The impact of psoriasis on quality of life. Results of a 1998 National Psoriasis Foundation Patient-Membership Survey. *Arch Dermatol* 2001; 137: 280-284.
302. Oaklander AL, Bowsher D, Galer B et al. Herpes zoster itch: preliminary epidemiologic data. *J Pain* 2003; 4: 338-343.
303. Diehn F, Tefferi A. Pruritus in polycythaemia vera. Prevalence, laboratory correlates and management. *Br J Haematol* 2001; 115: 619-621.
304. Pisoni RL, Wikstrom B, Elder SJ et al. Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3495-3505.
305. Duque MI, Thevarajah S, Chan YH et al. Uremic pruritus is associated with higher kt/V and serum calcium concentration. *Clin Nephrol* 2006; 66: 184-191.
306. Narita I, Alchi B, Omori K et al. Etiology and prognostic significance of severe uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 69: 1626-1632.
307. Metze D, Reimann S, Szepefalusi Z et al. Persistent pruritus after hydroxyethyl starch infusion therapy: a result of long-term storage in cutaneous nerves. *Br J Dermatol* 1997; 136: 553-559.
308. Black MM, McKay M, Braude PR. [Dermatologie in Gynäkologie und Geburtshilfe], Ullstein Mosby, Berlin Wiesbaden, 1997
309. Roger D, Vaillant L, Fignon A et al. Specific pruritic diseases of pregnancy. A prospective study of 3192 pregnant women. *Arch Dermatol* 1994; 130: 734-739.
310. Takkunen H. Iron-deficiency pruritus. *JAMA* 1978; 239: 1394.
311. Lyell AS. The itching patient. A review of the causes of pruritus. *Med J* 1972; 17: 334-337.
312. Reich A, Ständer S, Szepletowski JC. Drug induced pruritus: A review. *Acta Derm Venereol* 2009; 89: 236-244.
313. http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/LL-02_Muedigkeit_Langfassung_2011_2.pdf
314. Bromm B, Scharein E, Darsow U, Ring J. Effects of menthol and cold on histamine-induced itch and skin reactions in man. *Neurosci Lett* 1995; 187: 157-160.
315. Maneti L, Vaglio A, Costantino E et al. Gabapentin in the treatment of uremic itch: an index case and a pilot evaluation. *J Nephrol* 2005; 18: 86-91.
316. Carmichael, A. Renal Itch. In: Bernhard JD. Itch: Mechanisms and management of pruritus, McGraw Hill, New York, 1994:217-228.
317. Pakfetrat M, Basiri F, Malekmakan L, Roozbeh J. Effects of turmeric on uremic pruritus in end stage renal disease patients: a double-blind randomized clinical trial. *J. Nephrol* 2014; 27: 203-207.
318. Pauli-Magnus C, Klumpp S, Alscher DM et al. Short-term efficacy of tacrolimus ointment in severe uremic pruritus. *Perit Dial Int* 2000; 20: 802-803.
319. Kuypers DR, Claes K, Evenepoel P et al. A prospective proof of concept study of the efficacy of tacrolimus ointment on uraemic pruritus (UP) in patients on chronic dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1895-1901.
320. Ashmore SD, Jones CH, Newstead CG et al. Ondansetron therapy for uremic pruritus in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 827-831.
321. Murphy M, Reaich D, Pai P et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of ondansetron in renal itch. *Br J Dermatol* 2003; 148: 314-317.

322. Shirazian S, Schanler M, Shastry S et al. The effect of ergocalciferol on uremic pruritus severity: a randomized controlled trial. *J Ren Nutr* 2013; 23: 308–314.
323. EASL. Clinical Practice Guidelines: Management of Cholestatic Liver Diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237-267.
324. Kremer AE, Beuers U, Oude-Elferink RP, Puhl T. Pathogenesis and treatment of pruritus in cholestasis. *Drugs* 2008; 68: 2163-2182.
325. Beuers U, Kremer AE, Bolier R, Elferink RP. Pruritus in cholestasis: facts and fiction. *Hepatology* 2014; 60: 399-407.
326. Ghent CN, Carruthers SG. Treatment of pruritus in primary biliary cirrhosis with rifampin. Results of a double-blind, crossover, randomized trial. *Gastroenterology* 1988; 94: 488-493.
327. Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2005; 129: 894-901.
328. Lens S, Leoz M, Nazal L et al. Bezafibrate normalizes alkaline phosphatase in primary biliary cirrhosis patients with incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Liver Int* 2014; 34: 197-203.
329. Nagasaka H, Yorifuji T, Hirano K et al. Effects of bezafibrate on dyslipidemia with cholestasis in children with familial intrahepatic cholestasis-1 deficiency manifesting progressive familial intrahepatic cholestasis. *Metabolism* 2009; 58: 48-54.
330. Huesmann M, Huesmann T, Osada N et al. Cholestatic pruritus: a retrospective analysis on clinical characteristics and treatment response. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11: 158-68.
331. Decock S, Roelandts R, Steenbergen WV et al. Cholestasis-induced pruritus treated with ultraviolet B phototherapy: an observational case series study. *J Hepatol* 2012; 57: 637-41.
332. Borgeat A, Wilder-Smith OH, Mentha G. Subhypnotic doses of propofol relieve pruritus associated with liver disease. *Gastroenterology* 1993; 104: 244-247.
333. Parés A, Cisneros L, Salmerón JM et al. Extracorporeal albumin dialysis: a procedure for prolonged relief of intractable pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1105-1110.
334. Parés A, Herrera M, Avilés J et al. Treatment of resistant pruritus from cholestasis with albumin dialysis: combined analysis of patients from three centers. *J Hepatol* 2010; 53: 307-12.
335. Alallam A, Barth D, Heathcote EJ. Role of plasmapheresis in the treatment of severe pruritus in pregnant patients with primary biliary cirrhosis: case reports. *Can J Gastroenterol* 2008; 22: 505-507.
336. Puhl T, Denk GU, Parhofer KG, Beuers U. Plasma separation and anion adsorption transiently relieve intractable pruritus in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2006; 45: 887-891.
337. Stapelbroek JM, van Erpecum KJ, Klomp LW et al. Nasobiliary drainage induces long-lasting remission in benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 2006; 43: 51-53.
338. Ramachandran P, Shanmugam NP, Sinani SA. Outcome of partial internal biliary diversion for intractable pruritus in children with cholestatic liver disease. *Pediatr Surg Int* 2014; 30: 1045-1049.
339. Bergasa NV. Pruritus and fatigue in primary biliary cirrhosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14: 643-655.
340. Martinez-Escribano JA, Quecedo E, De la Cuadra J et al. Treatment of aquagenic urticaria with PUVA and astemizole. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 118-119.
341. Steinman HK, Greaves MW. Aquagenic pruritus. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 91-96.
342. Shelley WB, Shelley ED. Aquadynia: noradrenergic pain induced by bathing and responsive to clonidine. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 357-358.
343. Wolf R, Krakowski A. Variations in aquagenic pruritus and treatment alternatives. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 1081-1083.

344. Jackson N, Burt D, Crocker J, Boughton B. Skin mast cells in polycythaemia vera: relationship to the pathogenesis and treatment of pruritus. *Br J Dermatol* 1987; 116: 21-29.
345. Jahn S, von Kobyletzki G, Behrens S et al. [Erfolgreiche Behandlung des aquagenen Pruritus mit PUVA-Bad-Photochemotherapie]. *Z Hautkr* 1997; 72: 821-824.
346. Cao T, Yong AA, Tan KB, Tey HL. Idiopathic aquagenic pruritus: pathogenesis and effective treatment with atenolol. *Dermatol Ther* 2015; 28: 118-121.
347. Lotti T, Teofoli P, Tsampau D. Treatment of aquagenic pruritus with topical capsaicin cream. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 232-235.
348. Easton P, Galbraith PR. Cimetidine treatment of pruritus in polycythemia vera. *N Engl J Med* 1978; 299: 1134.
349. Finelli C, Gugliotta L, Gamberi B et al. Relief of intractable pruritus in polycythemia vera with recombinant interferon alfa. *Am J Hematol* 1993; 43: 316-318.
350. Nosbaum A, Pecquet C, Bayrou O et al. Treatment with propranolol of 6 patients with idiopathic aquagenic pruritus. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 1113.
351. Demierre MF, Taverna J. Mirtazapine and gabapentin for reducing pruritus in cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 543-544.
352. Aymard JP, Lederlin P, Witz F et al. Cimetidine for pruritus in Hodgkin's disease. *Br Med J* 1980; 280: 151-152.
353. Muller EW, de Wolf JT, Egger R et al. Long-term treatment with interferon-alpha 2b for severe pruritus in patients with polycythaemia vera. *Br J Haematol* 1995; 89: 313-318.
354. Radossi P, Tison T, Vianello F, Dazzi F. Intractable pruritus in non-Hodgkin lymphoma/CLL: rapid response to IFN alpha. *Br J Haematol* 1996; 94: 579.
355. Dawn AG, Yosipovitch G. Butorphanol for treatment of intractable pruritus. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 527-531.
356. Krajnik M, Zylicz Z. Pruritus accompanying solid tumors. In: Zylicz Z, Twycross R, Jones EA. Pruritus in advanced diseases. Oxford, 2004, pp.97-106
357. Ständer S, Luger T, Metze D. Treatment of prurigo nodularis with topical capsaicin. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 471-8.
358. Yosipovitch G, Samuel LS. Neuropathic and psychogenic itch. *Dermatol Ther* 2008; 21: 32-41.
359. Griffin JR, Davis MD. Amitriptyline/Ketamine as therapy for neuropathic pruritus and pain secondary to herpes zoster. *J Drugs Dermatol* 2015; 14: 115-118.
360. Siepmann D, Lotts T, Blome C et al. Evaluation of the antipruritic effects of topical pimecrolimus in non-atopic prurigo nodularis: results of a randomized, hydrocortisone-controlled, double-blind phase II trial. *Dermatology* 2013; 227: 353-60.
361. Saraceno R, Chiricozzi A, Nisticò SP et al. An occlusive dressing containing betamethasone valerate 0.1% for the treatment of prurigo nodularis. *J Dermatolog Treat* 2010; 21: 363-366.
362. Bruni E, Caccialanza M, Piccinno R. Phototherapy of generalized prurigo nodularis. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35: 549-50.
363. Lee HH, Sterry W, Worm M. Efficacy of tracrolium 0.1% ointment in prurigo. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3: 690-694.
364. Shintani T, Ohata C, Koga H et al. Combination therapy of fexofenadine and montelukast is effective in prurigo nodularis and pemphigoid nodularis. *Dermatol Ther* 2014; 27: 135-139.
365. Gencoglan G, Inanir I, Gunduz K. Therapeutic hotline: Treatment of prurigo nodularis and lichen simplex chronicus with gabapentin. *Dermatol Ther* 2010; 23: 194-198.

- 366.Siepmann D, Luger TA, Ständer S. Antipruritic effect of cyclosporine microemulsion in prurigo nodularis: results of a case series. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6: 941-946.
- 367.Spring P, Gschwind I, Gilliet M. Prurigo nodularis: retrospective study of 13 cases managed with methotrexate. *Clin Exp Dermatol* 2014; 39: 468-473.
- 368.Metze D, Reimann S, Beissert S, Luger T. Efficacy and safety of naltrexone, an oral opiate receptor antagonist, in the treatment of pruritus in internal and dermatological diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 533-539.
- 369.Nakashima C, Tanizaki H, Otsuka A et al. Intractable prurigo nodularis successfully treated with combination therapy with a newly developed excimer laser and topical steroids. *Dermatol Online J* 2014; 20: 17.
- 370.Kanavy H, Bahner J, Korman NJ. Treatment of refractory prurigo nodularis with lenalidomide. *Arch Dermatol* 2012; 148: 794-796.
- 371.Liu H, Gaspari AA, Schleichert R. Use of lenalidomide in treating refractory prurigo nodularis. *J Drugs Dermatol* 2013; 12: 360–361.
- 372.Halvorsen JA, Aasebø W. Oral Tacrolimus Treatment of Pruritus in Prurigo Nodularis. *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 866-867.
- 373.Feldmeyer L, Werner S, Kamarashev J et al. Atopic prurigo nodularis responds to intravenous immunoglobulins. *Br J Dermatol* 2012; 166: 461-2.
- 374.Valdes-Rodriguez R, Stull C, Yosipovitch G. Chronic pruritus in the elderly: pathophysiology, diagnosis and management. *Drugs Aging* 2015; 32: 201-215.
- 375.Yosipovitch G, Bernhard JD. Clinical practice. Chronic pruritus. *N Engl J Med* 2013; 368: 1625-1634.
- 376.Smitz S, Legros JJ, LeMaire M. Naloxone, itch, asthma, urticaria and angioedema. *Ann Intern Med* 1982; 97: 788–789.
- 377.Augustin M, Merk H, Korting HC, Schubert E. [Leitfaden zur sachgerechten Arzneimittelverordnung in der vertragsärztlichen Praxis. Herausgegeben von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und dem Berufsverband der Deutschen Dermatologen 2012]. www.arzneimittelleitfaden.de, Retrieved 04.06.2015
- 378.Fritz K, Augustin M, John SM. Off-label-Use (Editorial). *Hautarzt* 2013; 64: 727
- 379.Augustin M. [Sachgerechte Off-label-Verordnung in der Praxis]. *Hautarzt* 2013; 64: 728-735.
- 380.Ständer S, Zeidler C, Magnolo N et al. [Klinisches Management bei Pruritus]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015; 13: 101-116.

Tabelle 1: Zusammenfassung der Häufigkeit von chronischem Pruritus bei ausgewählten Erkrankungen [299]

Diagnose	Häufigkeit
Atopisches Ekzem	Kardinalsymptom (100% der Patienten betroffen)
Urtikaria	Kardinalsymptom (100%)
Psoriasis	67 – 84% [300, 301]
Herpes Zoster / Postzosterische Neuralgie	30 - 58% [302]
Anorexie	58%
Polyzythämia vera	48%, bei Diagnosestellung: 16% [303]
Chronische Niereninsuffizienz, Dialyse	Geschätzte Prävalenz gemäß verschiedener Studien: bis zu 45 % (Europa), bis zu 57% (USA), bis zu 70% (Japan) [304-306]. Repräsentative Studie bei Dialysepatienten in Deutschland [12]: Punktprävalenz: 25,2% Einhjahresprävalenz: 27,2% Lebenzeitprävalenz: 35,2%
HES-induzierter Pruritus	40% der infundierten Patienten [307]
Hepatobiliäre Erkrankungen	15 - 100%
M. Hodgkin	25 - 35%, bei Diagnosestellung: 15%, als einziges Symptom 7%
Schwangerschaft	18% [308, 309]
Eisenmangelanämie	13,6% bei Männern, 7,4% bei Frauen [310]
Diabetes mellitus	3 - 49%
Hyperthyreose	4 - 7,5%
Solide Malignome	3% [311]

Tabelle 2: Chronischer Pruritus auf primär unveränderter Haut

Kategorie	Beispiele für Ursachen (alphabetisch sortiert)
Dermatologische Erkrankungen (sog. „unsichtbare Dermatosen“)	Asteatose, bullöses Pemphigoid, Dermatitis herpetiformis Dühring, Initialstadium von kutaner Mastozytose, Porphyrien, Polymorpher Lichtdermatose
Endokrine und metabolische Erkrankungen	Chronische Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Gluten-Enteropathien, Hepatopathien (z.B. Primäre biliäre Cholangitis, Primär sklerosierende Cholangitis, medikamentöse Cholestase, extrahepatische Cholestase), Hyperparathyreoidismus, Hyperthyreose, Hypothyreose, Malabsorption, perimenopausaler Pruritus
Infektionen	Helminthen, Hepatitis-C-Virus-Infektion, HIV-Infektion, Intestinale Parasitose (z.B. Giardia lamblia), Onchozerkose
Hämatologische und lymphoproliferative Erkrankungen	Eisenmangel, Hypereosinophilie-Syndrom, myeloproliferative Neoplasien (z.B. Polyzythämia vera, essentielle Thrombozytose), M. Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, Plasmozytom, systemische Mastozytose
Solide Malignome	Bronchial-, Cervix-, Colon-, Gallengangs- und Gallenblasen-Karzinom, Karzinoid, Prostata-, Pankreas- Karzinom
Neurologische Erkrankungen	Erkrankungen (Abzesse, Infarkte, Minderperfusion, Tumore) des Gehirns oder Rückenmarks, Brachioradialer Pruritus, Multiple Sklerose, Neuropathien unterschiedlicher Genese, Notalgia parästhetica, postzosterische Neuralgie, Vulvodynie
Psychische und psychosomatische Erkrankungen	Anorexia nervosa, Depression, Schizophrenie, somatoformer Pruritus, taktile Halluzinosen
Schwangerschaft	Intrahepatische Schwangerschaftscholestase
Medikamente (ohne Erythem)	z.B. Hydroxyethylstärke -Pruritus, siehe auch Tabelle 8

Tabelle 3: Chronischer Pruritus auf primär veränderter Haut

Kategorie	Beispiele für Diagnosen/Ursachen (alphabetisch)
Entzündliche Dermatosen	Allergisches Kontaktekzem, atopisches Ekzem, Arzneimittelekzem, dyshidrotisches Ekzem, Exsikkationsekzem, irritatives Kontaktekzem, Lichen planus, Lichen sclerosus et atrophicus, M. Grover, Mastozytose, nummuläres Ekzem, persistierende Arthropodenstichreaktion, polymorphe Lichtdermatose, Psoriasis, seborrhoische Dermatitis, Urtikaria
Infektiöse Dermatosen (zunächst akuter, gel. auch chronischer Pruritus)	Bakterielle Infektionen (z.B. Follikulitis), Mykosen, Pediculosis, Skabies, virale Infektionen (z.B. Varizellen)
Autoimmundermatosen	Bullöse Dermatosen insbesondere bullöses Pemphigoid, Dermatitis herpetiformis Duhring
Genodermatosen	Ichthyosen (z.B. Netherton Syndrom, Peeling Skin Disease, Epidermolytische Ichthyose, autosomal rezessive congenitale Ichthyose), Neurofibromatose
Schwangerschaftsdermatosen	Atopische Eruption der Schwangerschaft, Pemphigoid gestationis, Polymorphe Exantheme der Schwangerschaft (PEP)
Neoplasien	Kutanes T-Zell-Lymphom, insbesondere erythrodermatische Verläufe

Tabelle 4: Anamnese bei chronischem Pruritus

Anamneseumfang	
Pruritus	• Zeitpunkt des Beginns, Dauer
	• Lokalisation (Beginn, Ausbreitung)
	• Qualität (z.B. reines Jucken, neuropathische Qualitäten)
	• Intensität: (z.B. Stärke auf der numerischen Ratingskala)
	• Verlauf: tageszeitliche Schwankungen, kontinuierlicher / attackenartiger Verlauf, spontane Verbesserung/ Verschlechterung
	• Provokationsfaktoren (z.B. aquagen), Linderungsfaktoren (z.B. Kälte)
	• Kratzverhalten
	• Zeitlicher Zusammenhang zu Vorerkrankungen, Operationen, Medikamenteneinnahme, anderen Ereignissen
	• Vortherapien mit Erfolg/ Misserfolg
	• eigene Theorie des Patienten zur Ursache
	• psychosoziale Belastungsfaktoren
Allgemein	• Lebensqualitätseinschränkung, Leidensdruck, Schlafstörungen
	• Vorerkrankungen einschließlich Dermatosen
	• Medikamenteneinnahme, Infusionen, Bluttransfusionen
	• Vorherige Operationen
	• Allergien: Typ I- , Typ-IV-Allergien
	• Atopische Disposition
	• B-Symptomatik
	• Reiseanamnese
• Schwangerschaft	
Screening-Fragen auf Angst- und Depressionsstörungen [313]	<p>Screening Depression: <i>Haben Sie sich im letzten Monat oft niedergeschlagen, schwermütig oder hoffnungslos gefühlt?</i> <i>Haben Sie im letzten Monat oft wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten gehabt?</i> Werden beide Fragen verneint, kann eine ausgeprägte Depression (sog. "Major" Depression) mit hoher Sicherheit als ausgeschlossen gelten (Sensitivität von 96%) [26-29].</p> <p>Screening Angststörungen: <i>Fühlten Sie sich im Verlauf der letzten vier Wochen deutlich beeinträchtigt durch: nervliche Anspannung, Ängstlichkeit, Gefühl, aus dem seelischen Gleichgewicht zu sein? Sorgen über vielerlei Dinge?</i> <i>Hatten Sie während der letzten vier Wochen eine Angstattacke (plötzliches Gefühl der Angst oder Panik)?</i> Die Sensitivität des Angstscreenings beträgt 86%, die Spezifität 83%.</p>
Anamnestische Besonderheiten	
Mehrere Familienmitglieder sind betroffen	Skabies oder andere parasitäre Erkrankungen
Pruritus nach Wasserkontakt	Aquagener Pruritus bei Polyzythämia vera: Pruritus während kaltem oder warmem Duschen / Badens oder durch Abkühlung der Haut nach dem Baden
Pruritus bei/nach körperlicher Aktivität	Cholinerges Pruritus
Pruritus mit B-Symptomatik	Neoplasien, Lymphome (z.B. M. Hodgkin)
Pruritus und Ikterus	Pankreas-Karzinom, cholestatische Hepatitis, intrahepatische Schwangerschaftscholestase
Pruritus im Winter	Xerosis, Exsikkationsekzem

Tabelle 5: Ursachen von genito-analem Pruritus [241, mod. 242].

Kategorie	Diagnosen (alphabetisch)
Inflammatorische Dermatose	<ul style="list-style-type: none"> • Atopisches Ekzem • Allergische / Irritative Kontaktdermatitis • Lichen sclerosus et atrophicus • Lichen planus • Plasmazell-Vulvitis • Psoriasis vulgaris
Infektion	<ul style="list-style-type: none"> • Bakteriell, nicht-sexuell übertragen: z.B. Streptococcus pyogenes oder pneumoniae (Perianale Streptokokken-Dermatitis), Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Shigellen, Yersinien • Bakteriell, sexuell übertragen: z.B. Gonorrhoe, Chlamydien, Trichomonaden • Bowenoide Papulose • Candidose • Erythrasma • Gardia lamblia • Herpes simplex-Infektion • Humane Papillom-Virus-Infektionen • Infektiöse Vulvovaginitis (bakteriell, mykotisch, viral) • Molluscum contagiosum • Skabies • Wurmerkrankungen, z.B. Oxyuren
Neoplasien	<ul style="list-style-type: none"> • M. Bowen • Erythroplasie Queyrat • Extramammärer Paget • Langerhanszell-Histiozytose • M. Hodgkin • Plattenepithelkarzinom • Prostata-, Dickdarmkarzinom • Syringome
Endokrin-metabolisch	<ul style="list-style-type: none"> • Eisenmangel • Entzündliche Darmerkrankungen • Diabetes mellitus • Vaginale Schleimhauttrockenheit: Östrogenmangel • Sjögren-Syndrom
Medikamenten-induziert	<ul style="list-style-type: none"> • Baboon-Syndrom (symmetrical drug-related intertriginous and flexural erythema / SDRIFE) • Fixes Arzneimittelexanthem • Hydroxyethylstärke-induzierter Pruritus (Beginn)
Neuropathisch	<ul style="list-style-type: none"> • Erkrankungen der Wirbelsäule im Lumbo-Sakral-Bereich z.B. Bandscheibenprolaps, Kompression Neuroforamina, sakraler Nerven
Psychisch / Psychosomatisch	<ul style="list-style-type: none"> • Somatoformer Pruritus, Depression

Tabelle 6. Möglichkeiten zur routinemäßigen, kontinuierlichen, patientenseitigen Selbsteinschätzung bei chronischem Pruritus

	Fragebogen/Skala
Prurituscharakteristika	Fragebogen der Arbeitsgemeinschaft Pruritusforschung (AGP; [23])
Pruritusintensität (in AGP-Fragebogen enthalten)	Visuelle Analogskala (VAS)
	Numerische Ratingskala (NRS)
	Verbale Ratingskala (VRS)
Lebensqualität	Dermatology Life Quality Index (DLQI) – bei Dermatosen
	ItchyQoI*
Depressivität	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)*, Patient Health Questionnaire (PHQ zur Diagnostik psychischer Syndrome), Beck's Depressions-Inventar (BDI)*
Ängstlichkeit	HADS*, PHQ
Ziele des Patienten hinsichtlich Therapie, Lebensqualität, Symptome	Patient need questionnaire (PNQ)*

*Lizenzpflichtig

Tabelle 7: Laborchemische und apparative Diagnostik bei Patienten mit chronischem Pruritus unklarer Genese

Basisuntersuchungen
<p>Labordiagnostik:</p> <ul style="list-style-type: none">• Bilirubin, Transaminasen (GPT [ALAT], GOT [ASAT]), Gammaglutamyl-Transferase (GGT), alkalische Phosphatase• Blutbild mit Differenzialblutbild, Ferritin• Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und C-reaktives Protein (CRP)• Blutzucker nüchtern• Kreatinin, Harnstoff, errechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), K⁺, Urin (Streifentest)• Laktatdehydrogenase (LDH)• Thyroidea-stimulierendes Hormon (TSH)
<p>Bei primären oder sekundären Hautveränderungen ggf.:</p> <ul style="list-style-type: none">• bakteriologische/mykologische Abstriche• Hautbiopsie (Histologie, direkte Immunfluoreszenz, Elektronenmikroskopie)• Skabiesmilben-Nachweis
<p>Pruritus in der Schwangerschaft:</p> <ul style="list-style-type: none">• bei auffälligem Hautbefund: Dermatologische Untersuchung zum Ausschluss Polymorphe Eruption der Schwangerschaft (PEP), Pemphigoid gestationis• bei unauffälligem Hautbefund: Basis-Labordiagnostik (siehe oben) plus Gallensäuren (nüchtern)
Mögliche weitere Untersuchungen
<ul style="list-style-type: none">• Bei analem Pruritus: Parasiten, Wurmeier, digital-rektale Untersuchung, PSA• Bei aquagenem und genitalem Pruritus, Pruritus unklarer Genese: Laktose-/Sorbit-Intoleranztest [38]• Bei Blutbildveränderungen/V.a. lymphoproliferative Erkrankungen: Vitamin B12, Folsäure, Eiweißelektrophorese, Immunfixation, JAK2-Status [39], ggf. KM-Punktion mit (Immun-)Zytologie und Histologie• Bei Eisenmangel/Stuhlunregelmäßigkeiten: Stuhluntersuchung auf okkultes Blut• Bei pathologischen Leberwerten: Hepatitisserologie (anti-HVA-IgM, HBsAg, anti-HBc, anti-HCV), Gallensäuren, Antimitochondriale Antikörper (AMA), perinukleäre antineutrophile cytoplasmatische Antikörper (pANCA), Antinukleäre Antikörper (ANA), glatte Muskulatur-Antikörper (SMA), Lösliches Leberantigen-Antikörper (SLA), Liver-Kidney-Mikrosomale Antikörper (LKM), Gewebstransglutaminase-AK, Alpha-Fetoprotein (bei Leberzirrhose / hepatischer Raumforderung)• Bei pathologischer Nüchternglukose: HBA_{1c}, Glukose-Toleranztest• Bei primären oder sekundären Hautveränderungen: Direkte und indirekte Immunfluoreszenz, Auto-Antikörper gegen dermale Proteine (BP 180, 230, Desmoglein)

- Bei V.a. Allergie: Gesamt-IgE, ggf. spezifische IgE, Prick-Testung, Epikutantestung
- Bei V.a. endokrine Erkrankungen: Parathormon, Phosphat, Ca^{2+} , fT3, fT4, 25-OH-Cholecalciferol, TSH-Rezeptor-AK (TRAK), Thyreoperoxidase-AK (TPO-AK);
- Bei V.a. HIV: HIV-Serologie, ggf. Lues-Serologie
- Bei V.a. Mastozytose: Tryptase
- Bei V.a. neuroendokrine Tumore: Chromogranin A (Yang 2015- bereits zitiert)
- 24h-Sammelurin: Porphyrine (Porphyrien), 5-Hydroxyindolessigsäure (neuroendokrine Tumore), Methylimidazolessigsäure (Mastozytose)

Bildgebende Verfahren (Auch wenn in der Anamnese, bei der körperlichen Untersuchung und der Labordiagnostik kein spezifischer Krankheitsverdacht besteht, können ein Röntgenbild des Thorax und eine Sonographie des Abdomens veranlasst werden, um Hinweise auf eine eventuell bestehende maligne Erkrankung gewinnen zu können)

- Röntgen-Thorax
- Abdominelle Sonographie (inkl. retroperitoneale LK)
- Lymphknoten-sonographie (cervical, supraclaviculär, axillär, inguinal), ggf. Punktion/Exstirpation
- Schilddrüsen-sonographie
- Gastroskopie (ggf. mit Biopsie und Hp-Diagnostik), Koloskopie (ggf. mit Biopsie)
- CT, MRT, MRCP, ggf. Szintigraphie, ggf. ERCP, ggf. Leberbiopsie

Interdisziplinäre Kooperationen:

- Neurologischer und/oder psychiatrischer Fachbefund
- Kooperation mit weiteren (Fach)ärztinnen/en: Allgemeinmedizin, Allergologie, Dermatologie, Innere Medizin (Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Hämatonkologie), Urologie, Gynäkologie, etc.

Tabelle 8: Systemisch applizierte Medikamente, die Pruritus induzieren und unterhalten können (Auswahl; [312])

Akuter Pruritus (< 6 Wochen Dauer)	
Spontanes Abklingen nach Absetzen des Medikaments oder Übergang in chronischen Pruritus	
Opioide und Antagonisten	Codein, Fentanyl, Levomethadon, Morphin und Derivate, Naloxon, Pentazocin, Sufentanil (bis 25%), Tramadol
Antimalariamittel	Chloroquin, Hydroxychloroquin (1,5%), Amodiaquin (23,8%)
Antihypertensivum	Amlodipin
Chemotherapeutika	z.B. Paclitaxel, Carboplatin (17%), Cisplatin, Mitomycin C, Gemcitabin, Imatinib, Erlotinib, Rituximab
Desinfektionssubstanz für Dialysegeräte	Ethylenoxid
TNF-Inhibitoren	Etanercept, Infliximab
Urikostatikum	Allopurinol
Chronischer Pruritus (> 6 Wochen Dauer)	
ACE-Hemmer	z.B. Captopril, Enalapril, Lisinopril
Antiarrhythmika	z.B. Amiodaron, Disopyramid, Flecainid
Antibiotika	z.B. Amoxicillin, Ampicillin, Cefotaxim, Ceftriaxon, Chloramphenicol, Ciprofloxacin, Clarithromycin, Clindamycin, Co-trimoxazol, Erythromycin, Gentamycin, Metronidazol, Minocyclin, Ofloxacin, Penicillin, Tetracyclin
Antidepressiva, sonstige	z.B. Amitriptylin, Citalopram, Clomipramin, Desipramin, Doxepin, Fluoxetin, Fluvoxamin, Imipramin, Lithiumsalze, Maprotilin, Mirtazapin, Nortriptylin, Paroxetin, Sertralin
Antidiabetika	z.B. Glimepirid, Metformin, Tolbutamid
Antihypertensiva	z.B. Clonidin, Doxazosin, Hydralazin, Methyl dopa, Minoxidil, Prazosin, Reserpin
Antikonvulsiva	z.B. Carbamazepin, Clonazepam, Gabapentin, Lamotrigin, Phenobarbital, Phenytoin, Topiramaten, Valproinsäure
Antiphlogistika	z.B. Acetylsalicylsäure, Celecoxib, Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin, Ketoprofen, Naproxen, Piroxicam
AT-II-Antagonisten	Irbesartan, Telmisartan, Valsartan
Betablocker	z.B. Acebutolol, Atenolol, Bisoprolol, Metoprolol, Nadolol, Pindolol, Propranolol
Bronchodilatator, Broncholytikum, Respirationsstimulanz	Aminophyllin, Doxapram, Ipratropiumbromid, Salmeterol, Terbutalin
Calcium-Antagonisten	Amlodipin, Diltiazem, Felodipin, Isradipin, Nifedipin, Nimodipin, Nisoldipin, Verapamil
Diuretika	z.B. Amilorid, Furosemid, Hydrochlorothiazid, Spironolacton, Triamteren
Hormone	z.B. Clomifen, Danazol, Orale Kontrazeptiva, Östrogene, Progesterone, Steroide, Testosteron und Derivate, Tamoxifen
Immunsuppressiva	z.B. Cyclophosphamid, Cyclosporin, Methotrexat, Mycophenolatmofetil, Tacrolimus (bis 36%), Thalidomid
Lipidsenker	z.B. Clofibrat, Fenofibrat, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin
Neuroleptika	z.B. Chlorpromazin, Haloperidol, Risperidon
Plasmaexpander, Durchblutungsfördernde Mittel	Hydroxyethylstärke, Pentoxifyllin
Tranquilizer	Alprazolam, Chlordiazepoxid, Lorazepam, Oxazepam, Prazepam
Urikostatika, Urikosurika	Allopurinol, Colchizin, Probenecid, Tiopronin

Tabelle 9: Allgemeine Therapiemaßnahmen zur Linderung von chronischem Pruritus unabhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung

Vermeidung von	Faktoren, die die Hauttrockenheit fördern wie z.B. trockenes Klima, Hitze (z.B. Sauna), alkoholische Umschläge, Eispackungen, häufiges Waschen und Baden
	Kontakt mit irritierenden Stoffen oder Substanzen (z.B. Umschläge mit Rivanol, Kamille, Teebaumöl)
	Sehr heißem und stark gewürztem Essen, größeren Mengen von heißen Getränken und Alkohol
	Aufregung, Anspannung, negativem Stress
	Bei Atopikern: Vermeidung von Allergenen (z.B. Hausstaub bzw. Hausstaubmilben), die Pruritus extern aggravieren können
Verwendung von	milden, nicht-alkalischen Seifen, rückfettenden Waschsyndets oder Dusch- und Badeölen (Spreitungsöl mit geringem Tensidgehalt)
	lauwarmem Wasser, Badezeit von max. 20 Minuten. Bei Vorliegen von Dermatosen: nach Wasserkontakt Abtupfen des Körpers ohne starkes Reiben, da sonst die bereits vorgeschädigte Haut noch stärker verletzt und abgelöst wird
	adäquater, weicher, luftiger Kleidung z.B. aus Baumwolle
	einer rückfettenden topischen Basistherapie in Rücksichtnahme auf den individuellen Hautzustand; optimal ist die mind. 1 x tägliche Anwendung insbesondere nach jedem Duschen / Baden
	Präparaten zur kurzfristigen Prurituslinderung u.a. bei nächtlichem Pruritus: Cremes/Lotionen/ Sprays mit Harnstoff, Kampfer, Menthol [314], Polidocanol, Gerbstoffen, feuchten oder kühlenden Umschlägen oder Fett-Feucht-Umschlägen, kühlen Duschen, Schwarzteeumschlägen u.a.
Psychosomatische Interventionen	<ul style="list-style-type: none"> - Entspannungstechniken z.B: autogenes Training, Progressive Muskelentspannung; - Kognitive Techniken z.B. Entkatastrophisieren, Ablenkungs- und Fokussierungsstrategien, Vermeidung sozialen Rückzugs u.a. - Standardisierte Schulungsprogramme: vermitteln neben o.g. Techniken ausserdem Psychoedukation und Methoden, den Juck-Kratz-Zirkel und das unbewusste nächtliche Kratzen zu durchbrechen wie z.B. durch Auflegen eines kalten Waschlappens, leichte Druckausübung, nächtliches Anziehen von Handschuhen usw. Die Ermahnung, nicht zu kratzen, ist nicht zielführend - Bei Kindern mit atopischem Ekzem: Neurodermitisschulung / AGNES-Programm (www.neurodermitisschulung.de) [287-293]

Tabelle 10. Beispielhafte Magistralrezepturen aus der standardisierten Rezeptur-Formelsammlung für Ärzte (Stand Juli 2015) [58, 59]

<u>Name der Rezeptur</u>	<u>NRF-Nr.</u>	<u>Besonderheiten</u>
Lipophile Harnstoff-Natriumchlorid-Creme*	11.75.	Lipophile Grundlage (enthält Wollwachsalkoholsalbe)
Hydrophile Harnstoff-Emulsion 5%/10%*	11.72.	Hydratisierende Emulsionsgrundlage (enthält 5% Glyzerin)
Hydrophile Polidocanol-Creme%*	11.118.	Konzentration von Polidocanol ist frei zu wählen
Lipophile Polidocanol-Creme 5% mit Harnstoff 5%*	11.120.	
Hydrophile Prednicarbat-Creme 0,08%/0,25%	11.144.	Moderne TIX2 Kortikosteroid
Hydrophile Prednicarbat-Creme 0,08%/0,25% mit Octenidindihydrochlorid 0,1%	11.145.	Kombination modernes TIX2 Kortikosteroid mit Antiseptikum
Chloralhydrat 3% Campher 2% Menthol 1% in DAC Basiscreme*		Keine NRF Nummer vorhanden
Menthol 1%-3% Campher 2% in DAC Basiscreme*		1-3% Menthol verwendbar
Hydrophile Capsaicinoid-Creme 0,025-0,1%*	11.125.	Siehe Kapitel Capsaicin
Lipophile Capsaicinoid-Creme 0,025-0,25%*	11.146.	Siehe Kapitel Capsaicin

* nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung

Tabelle 11: Stufenweises symptomatisch-therapeutisches Vorgehen bei chronischem Pruritus (ab 6 Wochen Dauer)

	Therapie
1. Stufe	<ul style="list-style-type: none"> • Allgemeine Therapiemaßnahmen (Tabelle 9) insbesondere rückfettende und hydratisierende Basistherapie • Initiale symptomatische Therapie: nichtsedierende systemische H1-Antihistaminika (ggf. Hochdosis)
2. Stufe	<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatisch ursächlich angepasste Therapie (Tabelle 12-18)
3. Stufe	<ul style="list-style-type: none"> • Bei unklarer Ursache oder Therapierefraktärität: Symptomatische topische und / oder systemische Therapie • Klinische Studien an spezialisierten Zentren
Begleitende Therapie in jeder Stufe je nach Ursache und Komorbidität	<ul style="list-style-type: none"> • Allgemeine Therapiemaßnahmen • Kausale Therapie (ggf. Interdisziplinär) • Bei erosiven Kratzläsionen: topische Antiseptika, topische Steroide • Bei Schlafstörung: Hypnotika, sedierende Antidepressiva, niedrig potente Neuroleptika • Bei psychischen/psychosomatischen Faktoren: Psychosomatische Grundversorgung, Richtlinienpsychotherapie

Tabelle 12: Therapeutische Optionen bei nephrogenem Pruritus

<p>Antipruritische Wirkung in kontrollierten Studien bestätigt</p>	<p>1. Wahl: Gabapentin nach Dialyse in Dosierung: 100 mg 4 x/Woche [315] oder 300 mg 3 x/Woche [182, 188] oder 400 mg 2x /Woche [183]</p> <p>2. Wahl: Pregabalin (75 mg/d bzw. 2 x/Woche) [186, 204, 205]</p> <p>3. Wahl: UVB-Therapie [316]</p> <p>4. Wahl: Capsaicin, topisch 3-5 x/d [76, 77]</p> <p>Alternativen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cromoglycinsäure p.o. (z.B. 3 x 100 mg/d) [119] • Curcuma (3 x 500 mg/d p.o.) [317] • Aktivkohle 6 g/d [316] • Nalfurafin 5 mg i.v. nach Dialyse oder 2.5-5.0 mg tgl.p.o. [176] (derzeit in Europa noch nicht verfügbar)
<p>Antipruritische Wirkung in Kohortenstudien oder Fallberichten demonstriert</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Colestyramin [316] • Lidocain 200 mg i.v./d [315] • topisch Tacrolimus 2 x/d [318, 319]
<p>Widersprüchlicher Effekt in kontrollierten Studien</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Naltrexon 50 mg/d [160, 161] • Ondansetron 8 mg oral oder i.v. [320, 321]
<p>Wirkungslos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ergocalciferol [322]

off-label-use beachten, s. Anhang

Tabelle 13. Therapeutische Optionen bei cholestatischem Pruritus [323-325]

<p>Antipruritische Effekt in kontrollierten Studien bestätigt</p>	<p>1. Wahl: Colestyramin 4–16 g/d (4 h getrennt von Einnahme anderer Medikamente) [44]</p> <p>2. Wahl: Rifampicin 150–600 mg/d; wöchentliche Dosiserhöhung; bei Langzeitbehandlung: Cave: Hepatotoxizität nach 4–12 Wochen [44, 326]</p> <p>3. Wahl: Opiatantagonisten: -Naltrexon 25–50 mg/d (Cave: Opiat-entzugssyndrom bei Therapiebeginn) [44, 153, 154] -Naloxon 0,2 µg/kg KG/min [149]</p> <p>4. Wahl: Sertralin (75–100 mg/d) [223, 323]</p> <p>• Bei intrahepatischer Schwangerschaftscholestase: Ursodesoxycholsäure 10–20 mg/kg/d [327]</p>
<p>Antipruritische Effekt in Fallberichten publiziert</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bezafibrat 400 mg/d (bei PBC) [328, 329] • Gabapentin [330] • Phototherapie: UVA, UVB [45, 331] • Propofol 10–15 mg i.v. (Bolus), 1 mg/kg KG/h (Infusion) [332] (nur unter strengem Monitoring durchführbar) • extrakorporale Albumindialyse (MARS®/Prometheus®) [333, 334] • Plasmapherese [335, 336] • nasobiliäre Drainage [337] • Interne/Externe biliäre Diversion [338] • Bright Light Therapy (10 000 Lux) auf die Augen gerichtet für 60 min 2 x/d [339] • Lebertransplantation (als letzte Option in therapierefraktären Fällen)
<p>Widersprüchlicher Effekt in kontrollierten Studien</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ondansetron 4–8 mg i.v. oder 8 mg oral [231, 232, 240, 242]

off-label-use beachten, s. Anhang

Tabelle 14: Therapeutische Optionen bei aquagenem Pruritus

<p>In Fallberichten als erfolgreich beschrieben [39]</p>	<p>1.Wahl: H1-Antihistaminika: (kontinuierlich oder 30 - 120 min vor dem Wasserkontakt) [340, 341]</p> <p>2.Wahl: Alkalisierung des Badewassers (pH 8) mit Natriumhydrogencarbonat (0,2-0,5 kg/Bad) [342, 343] <u>und/oder</u> orale Gabe von Acetylsalicylsäure 300 -500 mg/d 30 min vor dem Wasserkontakt [344]</p> <p>3.Wahl: UV-Phototherapie: z.B. Bade- und systemische PUVA, UVB 311nm, UVA/UVB [340, 341, 345]</p> <p>4.Wahl: Pregabalin* 150 – 300 mg/d (langsam eindosieren) [208]</p> <p>Weitere Optionen: Atenolol 25 mg/d [346] Capsaicin (0,025-0,1%, 3x/d, 4 Wochen) [347] Cimetidin 900 mg/d [348] Clonidin 0,1 mg 2 mal/d [342] Interferon alpha-2b (1. Woche: 5x3Mio IE, 2. bis 4. Woche: 3x3Mio IE) [349] Naltrexon 25-50 mg/d [219] Paroxetin 20 mg/d, Fluoxetin 10 mg/d [219] Propranolol 10 mg/d, 20-30 min vor dem Baden [350]</p>
---	--

*bei älteren Patienten und eingeschränkter Nierenfunktion Dosis anpassen
off-label-use beachten, s. Anhang

Tabelle 15: Therapeutische Optionen bei paraneoplastischem Pruritus

<p>Antipruritische Effekt in kontrollierter Studie bestätigt</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Paroxetin 20mg/d ([215]; St*, PV*)
<p>Antipruritische Effekt in offenen Fallserien und Fallberichten publiziert</p>	<p>Kutanes Lymphom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gabapentin* 300 mg bis 2400 mg/d [351] bei kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) • Mirtazapin 7,5-30 mg zur Nacht [226] bei CTCL • Naltrexon 50-150 mg/d [148] bei kutanem B-Zell-Lymphom (CBCL), Mycosis fungoides, Sézary-Syndrom, • Aprepitant 80 mg/d [247] bei Sézary-Syndrom <p>Hämatologische Neoplasien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mirtazapin 7,5-30mg zur Nacht [226] • Paroxetin 20 mg/d bei PV und paraneoplastischem Pruritus [215, 217, 218] • Fluoxetin 10 mg/d bei Polyzythämia vera (PV) • Naltrexon 50-150 mg/d bei PV [148] • Acetylsalicylsäure 300 mg vor dem Wasserkontakt bei PV [344] • Cimetiden 800 mg - 1g/d bei PV, Hodgkin Lymphom [348, 352] • Interferon alpha 3x/Woche s.c. bei PV, Non-Hodgkin Lymphom (NHL) [349, 353, 354] • Butorphanol 1mg jeden 2. Tag bei NHL [355] <p>Solide Neoplasien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Naltrexon 50-150 mg/d [148] bei Prostata-Karzinom • Paroxetin 20 mg/d bei Prostata-Karzinom [221]
<p>Spezifische Therapien gemäß Grunderkrankung</p>	<p>Beispiele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pankreaskopfkarzinom mit Ikterus und Pruritus: Stent des Gallenausführungsgang [356] • Spezifische Therapie z.B. Chemotherapie gemäß dem zugrunde liegenden Malignom

off-label- use beachten, s. Anhang

Tabelle 16: Therapeutische Optionen bei neuropathischem Pruritus

Fallserien und Fallberichte	Therapie
1. Wahl topisch	<ul style="list-style-type: none"> • Capsaicin Creme in aufsteigender Dosierung (0,025% bis 0,1%) 4- bis 6mal/d [357] oder • Anwendung eines 8%igen Capsaicin-Pflasters über 30 bzw. 60 Minuten [81, 83]
1. Wahl systemisch	<ul style="list-style-type: none"> • Gabapentin* (max. 3600 mg/d) [200] oder • Pregabalin* (max. 600 mg/d) [213]
2. Wahl	<ul style="list-style-type: none"> • Monotherapie oder additiv zu Antikonvulsiva: Antidepressiva [358] (z.B. Paroxetin bis zu 40 mg/d, Amitryptilin bis zu 75 mg/d [359] oder Mirtazapin bis zu 45 mg/d)
In jeder Stufe	<ul style="list-style-type: none"> • Topisch bei Kratzläsionen: kurzzeitig topische Steroide [360, 361]

*bei älteren Patienten und eingeschränkter Nierenfunktion Dosis anpassen
off-label-use beachten, s. Anhang

Tabelle 17: Therapeutische Optionen bei Prurigo nodularis

	Therapie
Anti-pruritischer Effekt in kontrollierter Studie bestätigt	Topisch: 1. Wahl <ul style="list-style-type: none"> • Topische Steroide; z.B. Hydrocortison 1 % 2x/d [360], Betamethasonvalerat 0,1 % okklusiv 1x/d [361] oder • Pimecrolimus 2x/d, nicht mit UV kombinieren [360]
	Systemisch 1. Wahl (ggf. in Kombination mit Antihistaminika) <ul style="list-style-type: none"> • UV- Phototherapie: z.B. UVB 311nm [138], UVA [362], Bade-PUVA oder Bade-PUVA + 308-nm Excimer UVB [135]
Anti-pruritischer Effekt in Fallserien und Fallberichten publiziert	Topisch: 2. Wahl <ul style="list-style-type: none"> • Capsaicin-Creme 0,025% bis 0,1% 4 bis 6 x/d [357] oder • Tacrolimus 0,1% 1-2 x/d [363]
	Systemisch 2. Wahl (in Kombination mit UV-Therapie oder als Monotherapie): nichtsedierende systemische H1-Antihistaminika: z.B. Desloratadin, Cetirizin, Fexofenadin [364] 3. Wahl: Gabapentin* 900 mg/d [365] oder Pregabalin* 75 -225 mg/d [211] 4. Wahl: Ciclosporin 3-5mg/kg Körpergewicht/d [366] oder Methotrexat* 7,5-20 mg/Woche [367] 5. Wahl: Naltrexon 50-150 mg/d [148, 368] Aprepitant 80 mg/d [254]
Einzelfall-berichte	<ul style="list-style-type: none"> • Excimer 308 nm 2x/Monat über 7 Monate + topisches Steroid [369] • Montelukast 10 mg/d [364] • Lenalidomid 5-10 mg/d [370, 371] • Tacrolimus oral 20 mg/d [372] • Immunglobuline, intravenös, 2 g/kg über 3 Tage, pro Monat 1 Gabe, 3 Zyklen [373]
In jeder Stufe	<ul style="list-style-type: none"> • Therapie der zugrundeliegenden Erkrankung • bei psychischen Faktoren: Paroxetin, Amitryptilin oder Mirtazapin • Bei starker Inflammation: topische Steroide • bei Residuen einzelner Knoten: Intraläsionale Steroidinjektion

*bei älteren Patienten und eingeschränkter Nierenfunktion Dosis anpassen

off-label- use beachten, s. Anhang

Tabelle 18. Therapeutische Optionen bei chronischem Pruritus unklarer Genese

Antipruritische Effekt in Fallberichten und Fallserien berichtet	1.Wahl: H1-Antihistaminika, ggf. Hochdosis [116] 2.Wahl: Gabapentin* bis 3600 mg/d oder Pregabalin* bis 600 mg/d [34, 374] 3.Wahl: Paroxetin 20 mg/d [374, 375], ggf. in Kombination mit Gabapentin / Pregabalin 4. Wahl: Mirtazapin 15 mg abends [375], ggf. in Kombination mit Gabapentin / Pregabalin 5. Wahl: UVB 311nm Therapie (nicht in Kombination mit Antidepressiva) 6.Wahl: Naloxon (1,6 mg/h für 4 h, i.v) [376] oder Naltrexon (50-150 mg/d oral) [148, 159, 375]
---	--

*bei älteren Patienten und eingeschränkter Nierenfunktion Dosis anpassen
off-label-use beachten, s. Anhang

Abbildungen

Abb. 1. Algorithmus der klinischen Klassifikation [2, 22]. Die klinischen Gruppen sind gemäß der Klassifikation des International Forum for the Study of Itch (IFSI) eingeteilt.

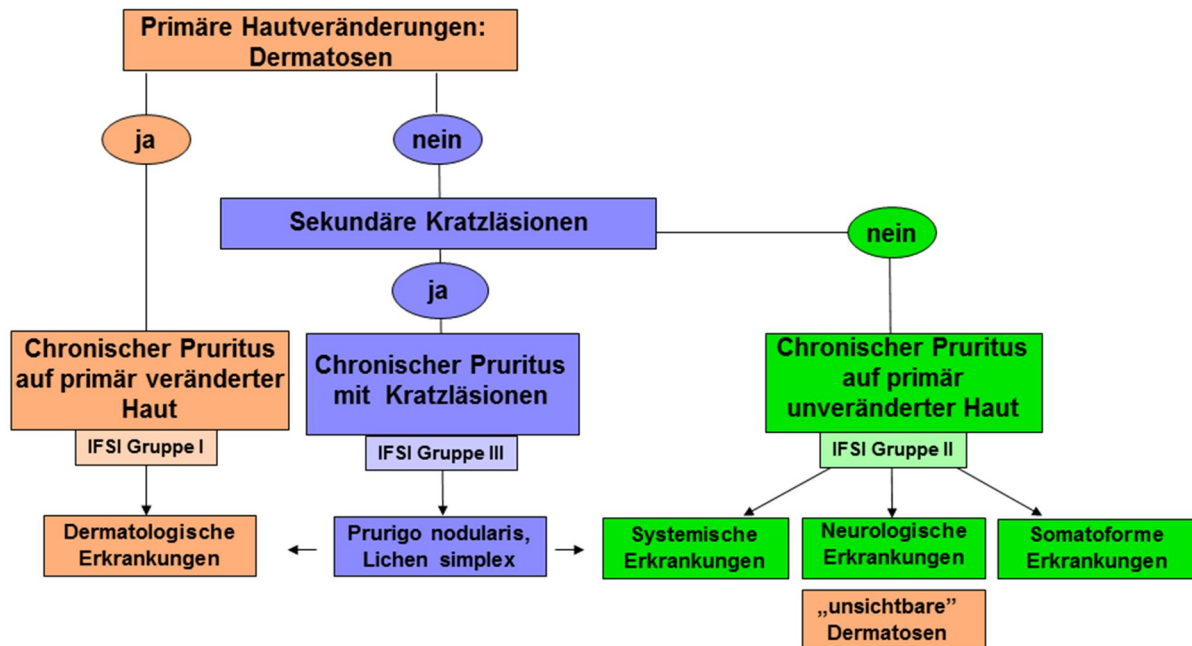


Abb. 2. Schmetterlingszeichen: Aussparung des zentralen Rückens bei einem Patient mit chronischem Pruritus und sekundären Kratzläsionen.



ANHANG

Anhang 1. Hinweise zum off-label-use

Off-label-use ist die zulassungsüberschreitende Anwendung eines zugelassenen Fertigarzneimittels außerhalb des von der Zulassungsbehörde genehmigten Indikationsbereiches [377]. Nach deutschem Sozialrecht dürfen Medikamente im Off-Label-Use grundsätzlich nicht zu Lasten der GKV verordnet werden. Hierzu gibt es jedoch Ausnahmen, die in der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung von Hautkrankheiten bedeutsam sind [378]. Pruritus gehört zu denjenigen Indikationsbereichen, für den vergleichsweise wenige zugelassene Medikamente zur Verfügung stehen [379]. Dementsprechend spielt der Off-Label-Use hier eine besondere Rolle.

Für den Off-Label-Use gibt es in der Versorgung zwei Ausnahmesachverhalte, die eine Verordnung ermöglichen oder sogar erfordern:

I. Gesetzlich geregelte Ausnahmen nach Arzneimittelrichtlinie

Ausnahmen sieht die Arzneimittel-Richtlinie unter folgenden Bedingungen vor:

1. eine positive Empfehlung der Expertengruppe beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ist gegeben UND
2. eine Anerkennung des Off-label-Use als bestimmungsgemäßer Gebrauch durch den pharmazeutischen Unternehmer liegt vor UND
3. der Gemeinsame Bundesausschuss hat die Empfehlung in die Arzneimittel-Richtlinie übernommen (Anlage VI Teil A).

Bisher wurden für die Indikation „chronischer Pruritus“ keine entsprechenden Empfehlungen der Expertengruppe publiziert. Somit gilt als Ausnahme zur Verordnung im Off-label-use bei Pruritus praktisch ausschließlich der folgende Sachverhalt:

II. Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zur Verordnungsfähigkeit im Einzelfall

Für diejenigen Indikationsbereiche und Arzneimittel, die nicht Gegenstand einer Regelung durch die Arzneimittelrichtlinien sind, gelten aufgrund der Beschlussfassung des Bundessozialgerichtes folgende Kriterien, die jeweils unabhängig voneinander vorliegen müssen [377, 379, 380]:

Unter folgenden Umständen ist durch das Bundessozialgericht (Urteil vom 19.03.2002, Az: B 1 KR 37/00 R) die Verordnung noch nicht zugelassener Arzneimittel im Off-Label-Use zu Lasten der GKV zugelassen worden:

1. Es liegt eine schwerwiegende Erkrankung vor, d. h. lebensbedrohlich oder mit starker, nachhaltiger Beeinträchtigung der Lebensqualität.

→ es wird daher empfohlen, die Lebensqualität der Patienten mit Pruritus mit geeigneten Instrumenten zu dokumentieren.

2. Es gibt keine gleichwertige, alternative zugelassene Therapie, d.h. zugelassene Präparate waren zuvor versucht worden, jedoch weniger wirksam oder nebenwirkungsträchtig.

→ auch hier ist eine gute Dokumentation unerlässlich.

3. Es besteht Aussicht auf Behandlungserfolg, d. h. das Präparat befindet sich in einer Phase III Studie bzw. es besteht ein Zulassungsantrag oder die Wirksamkeit ist durch kontrollierte Studien belegt und das Präparat stellt einen Standard in der Pruritus-Therapie dar.

→ Als Referenz für den medizinischen Standard kann die vorliegende Leitlinie zitiert werden.

Auch in diesen Fällen hat ein Patient sozialrechtlichen Anspruch auf die Verordnung eines notwendigen Arzneimittels gegen Pruritus. Es ist vielfach geübte Praxis, bei erfüllten Kriterien ad 1-3 ein Medikament direkt im Off-Label-Use zu verordnen. Ratsamer ist es, in Zweifelsfällen und insbesondere bei höherpreisigen Arzneimitteln vor Verordnung bei der Krankenkasse eine schriftliche Zustimmung zur Erstattung bzw. zum Verzicht auf Beantragung eines „sonstigen Schadens“ einzuholen. Im Falle der Zustimmung der Krankenkasse kann ein Kassenrezept verordnet werden. Lehnt die Kasse die Erstattungsfähigkeit ab, so verbleibt dem Patienten die Möglichkeit, das Arzneimittel über ein Privatrezept zu erwerben und dieses nachfolgend bei der Krankenkasse zur Erstattung einzureichen. Bei Versagung der Kostenerstattung durch die Krankenkasse verbleibt dem Patienten ansonsten nur der Rechtsweg.

Haftungsrechtlich kommt dem behandelnden Arzt insofern eine Verantwortlichkeit zu, als er die medizinische Notwendigkeit und Richtigkeit der Verordnung vertreten muss und ansonsten auch für etwaige Nebenwirkungen belangt werden kann. Es ist daher zu empfehlen, Off-Label-Verordnungen dann durchzuführen, wenn sie Gegenstand der geltenden Empfehlungen medizinisch-wissenschaftlicher Leitlinien und somit

anerkannter wissenschaftlicher Standard sind. Aus diesem Grunde werden die im Off-Label-Use zu verordnenden Medikamente in der vorliegenden Leitlinie besonders ausgewiesen.

Zu beachten ist auch eine erhöhte Sorgfaltspflicht in der Aufklärung des Patienten, der über den Sachverhalt des Off-Label-Use ebenso aufzuklären ist wie über etwaige zusätzliche Risiken, die im Falle einer noch geringen Sicherheitsdatenlage bestehen könnten.

Über den Off-Label-Use hinaus sind für die Arzneimittelverordnung in der vertragsärztlichen Praxis weitere Rahmenbedingungen zu beachten, die an dieser Stelle als bekannt vorausgesetzt werden. Hierzu gehören die wirtschaftliche Verordnungsweise, der Ausschluss von OTC-Arzneimitteln aus der Verordnungsfähigkeit, der Ausschluss „unwirtschaftlicher Arzneimittel“, die besonderen Therapiehinweise des GBA, die speziellen Maßgaben der einzelnen kassenärztlichen Vereinigungen sowie etwaige Rabattverträge mit Substitutionen. Details zur Verordnung von antipruriginösen Arzneimitteln unter diesen Rahmenbedingungen finden sich bei Ständer et al. [380].

Für die hausärztliche Versorgungsebene empfiehlt sich dringend die Kooperation mit einem Zentrum für die Pruritus-Therapie, da nur wenige der in dieser Leitlinie genannten Therapieempfehlungen einen „label-use“ darstellen. Wenn dieses Vorgehen nicht möglich ist, können die hier genannten Therapieempfehlungen unter Wahrung der Hinweise zum off-label-use eine Entscheidungshilfe sein.

Anhang 2. Empfohlene Medikamente und off-label-use

GKV: gesetzliche Krankenkasse, CP: chronischer Pruritus

Wirkstoff	off-label-use bei chronischem Pruritus	Ausnahme/Kommentar
Topika		
rückfettende und hydratisierende Externa	- (Kosmetikum)	Nicht zu Lasten GKV zu verordnen
Topische Lokalanästhetika	-	Nicht zu Lasten GKV zu verordnen
Topische Glukokortikosteroide	Nein, falls entzündliche Dermatose und als Folge Kratzläsionen vorliegen	
Topisches Capsaicin	-	Nicht zu Lasten GKV zu verordnen
Topische Calcineurininhibitoren (Pimecrolimus, Tacrolimus)	ja	Zulassung zur Therapie des atopischen Ekzems. Ab 2. Lebensjahr zugelassen
Topische Cannabinoidrezeptor-Agonisten	- (Kosmetikum)	Nicht zu Lasten GKV zu verordnen
Systemische Therapie		
Antidepressiva Paroxetin, Fluvoxamin, Fluoxetin, Sertralin, Mirtazapin, Doxepin	ja	Zulassung u.a. für Depressionen oder generalisierte Angststörungen
Antihistaminika (H1-Typ)	Ja, falls Hochdosiseinsatz	AP-pflichtige Antihistaminika: Bei CP gemäß OTC Ausnahmeliste in Normaldosis zu Lasten GKV zu verordnen
Antikonvulsiva: Gabapentin, Pregabalin	ja	Zulassung u.a. für periphere neuropathische Schmerzsyndrome (mit oder ohne Pruritus) wie z.B. diabetische Neuropathie oder postherpetische Neuralgie.
Colestyramin	Nein bei CP durch Gallengangsverschluss, ja bei allen anderen CP Formen	Zulassung u.a. für „Hautjucken bzw. Gelbsucht bei partiellem Gallengangsverschluss“
Immunsuppressiva: Cyclosporin, MTX	Nein, falls schweres atopisches Ekzem	
Lidocain	ja	Zulassung u.a. zur Nervenblockade und Schmerztherapie
Mastzellstabilisator: Ketotifen	ja	
Neurokininrezeptor 1-Antagonist	ja	Zulassung für Prävention Emesis bei emetogener Chemotherapie

Aprepitant		
Opioidrezeptor-Antagonist: Naloxon, Naltrexon	ja	Zulassung u.a. für entwöhnte Patienten, die opioidabhängig waren
Rifampicin	ja	Zulassung u.a. zur Therapie der Tuberkulose

Erstellungsdatum: 07/2005

Überarbeitung von: 05/2016

Nächste Überprüfung geplant: 05/2021

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

© Deutsche Dermatologische Gesellschaft
Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online