

Technische Universität München TUM School of Medicine and Health

Prospektive Kohortenstudie zur Erfassung der favorisierten topischen Therapie von Menthol und Polidocanol und Vergleich von deren Wirtschaftlichkeit bei Patienten mit chronischem Pruritus

Benjamin David Simon Pohl

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen Universität München zur Erlangung eines Doktors der Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Lutz Renders

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Kilian Eyerich, Ph. D.
2. Prof. Dr. Percy A. Knolle

Die Dissertation wurde am 11.07.2023 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 14.03.2024 angenommen.

I. Inhaltsverzeichnis

<u>I. Inhaltsverzeichnis</u>	II
<u>II. Abbildungsverzeichnis</u>	IV
<u>III. Tabellenverzeichnis</u>	V
<u>IV. Abkürzungsverzeichnis</u>	VI
<u>1. Einleitung</u>	1
1.1. Pruritus	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Epidemiologie.....	2
1.1.3 Pruritus assoziierte Erkrankungen	4
1.1.4 Pathophysiologie	7
1.1.5 Diagnostik.....	10
1.2. Pruritus therapie	11
1.2.1 Polidocanol.....	14
1.2.2 Menthol.....	15
1.3. Ökonomische und gesetzliche Voraussetzungen	17
1.4. Zielsetzung	17
<u>2. Material und Methoden</u>	20
2.1. Studiendesign	20
2.1.1 Studienplanung	20
2.1.2 Studienablauf	21
2.1.3 Datendokumentation und Datenverarbeitung.....	23
2.2. Datenerhebung und Datenanalyse	24
2.2.1 Allgemeine Patientendaten	24
2.2.2 Fragebögen	24
2.2.3 Erhebung des transepidermalen Wasserverlusts.....	27
2.2.4 Erhebung der Pruritusprävalenz.....	27
2.2.5 Kostenkalkulation topischer Pruritus therapien	28
2.2.6 Statistische Methoden	30
<u>3. Ergebnisse</u>	32

3.1. Beschreibung der Studienpopulation	32
3.2. Favorisierte topische Therapie	36
3.2.1 Studienpopulation.....	36
3.2.2 Diagnosen und Diagnosegruppen.....	39
3.2.3 Pruritusintensität und Lebensqualität	43
3.2.4 Pruritusqualität	46
3.2.5 Schädigungsgrad der Hautbarriere	49
3.3. Pruritusprävalenz	51
3.3.1 Prävalenzerhebung 2019	51
3.3.2 Prävalenzerhebung 2020	52
3.4. Kostenkalkulation der favorisierten Therapie	56
<u>4. Diskussion</u>	<u>60</u>
4.1. Studieninterpretation	60
4.1.1 Studienpopulation.....	60
4.1.2 Diagnosen und Diagnosegruppen.....	62
4.1.3 Pruritusintensität und Lebensqualität	64
4.1.4 Pruritusqualität und Therapiepräferenz	66
4.1.5 Transepidermaler Wasserverlust	68
4.1.6 Beispiel für eine klinische Handlungsempfehlung	68
4.2. Prävalenzinterpretation	70
4.3. Wirtschaftlichkeit	74
4.4. Limitationen	78
<u>5. Zusammenfassung.....</u>	<u>81</u>
<u>6. Literaturverzeichnis</u>	<u>82</u>
<u>7. Anhang</u>	<u>89</u>
<u>8. Danksagung.....</u>	<u>101</u>

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studienablauf	22
Abbildung 2: Auswahl Polidocanol oder Menthol.....	24
Abbildung 3: Numerische Rating-Skala Pruritus.....	25
Abbildung 4: Geschlechterverteilung im Studienkollektiv	33
Abbildung 5: Altersabhängige Therapiepräferenz	38
Abbildung 6: Diagnosebezogene Therapiepräferenz	39
Abbildung 7: Therapiepräferenz in Diagnosegruppen	42
Abbildung 8: Pruritusintensität bei Studienbeginn	44
Abbildung 9: Pruritusintensität bei Studienende	44
Abbildung 10: DLQI nach präferiertem Externum.....	45
Abbildung 11: Hautbarriere-Messung mittels TEWL.....	50
Abbildung 12: Diagnoseverteilung 2020	55
Abbildung 13: Potenzielle Patientenverteilung Pruritus	56
Abbildung 14: Beispiel einer Handlungsempfehlung	70
Abbildung 15: Studienvergleich von Punktprävalenzen.....	73

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung anhand des Hautbefundes	4
Tabelle 2: Einteilung anhand der Grunderkrankung	5
Tabelle 3: Pruritogene Erkrankungen und Medikamente	6
Tabelle 4: Bekannte Pruritogene	8
Tabelle 5: Stufenkonzept Pruritustherapie.....	12
Tabelle 6: Zusammensetzung Menthol- und Polidocanol-haltige Externa....	29
Tabelle 7: Studienpopulation	35
Tabelle 8: Präferenz nach Geschlecht und Alter	37
Tabelle 9: Therapiepräferenz nach Diagnosen.....	41
Tabelle 10: Therapiepräferenz nach NRS und DLQI	43
Tabelle 11: Therapiepräferenz nach Pruritusqualität.....	46
Tabelle 12: Pruritusprävalenz Gesamtkollektiv 2019.....	51
Tabelle 13: Patientenkollektiv ohne Pruritus 2019.....	51
Tabelle 14: Pruritusprävalenz ohne Allergie-Patienten 2019.....	52
Tabelle 15: Als pruritogen klassifizierte Erkrankungen	52
Tabelle 16: Als nicht pruritogen klassifizierte Erkrankungen	53
Tabelle 17: OP- und Allergie-Patienten	54
Tabelle 18: Patientenkollektiv 2020	55
Tabelle 19: Potenzielle Pruritushäufigkeit ohne Allergie und OP 2020	55
Tabelle 20: Wirkstoffkosten für 100 g Mixtur.....	57
Tabelle 21: Kosten Grundsubstanz DAC-Basiscreme in 100 g	57
Tabelle 22: Kosten für 100 g Mixtur Wirkstoff in DAC-Basiscreme.....	57
Tabelle 23: Kalkulation Prurituspatienten pro Jahr	58
Tabelle 24: Kosten Menthol und Polidocanol	58
Tabelle 25: Kostenersparnis bei Umstieg auf Menthol	59
Tabelle 26: Kostenersparnis Behandlung nach Präferenz Einmaldosis	59

IV. Abkürzungsverzeichnis

12-HETE	12- Hydroxyeicosatetraensäure
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
AD	Atopische Dermatitis
AKAP5	A-Kinase-Ankerprotein 5
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AYPGKF	Alanin-Tyrosin-Prolin-Glycin-Lysin-Phe-NH ₂ -Trifluoracetat
BAM8-22	Rinder-Nebennierenmarkpeptid 8-22
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BZ	Blutzucker
Bzw.	Beziehungsweise
Ca.	Circa
CI	Konfidenzintervall
CP	Chronischer Pruritus
CRP	C-reaktives Protein
CTCF	Korrigierte Gesamtzellfluoreszenz
DAC	Deutscher Arzneimittel-Codex
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EADV	European Academy of Dermatology and Venereology
EU	Europäische Union
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
g	Gramm
GBD	Global Burden of Disease
GCP	Good clinical practice
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HIV	Humanes Immunschwäche-Virus
IFSI	International Forum of the Study of Itch
Kg	Kilogramm
LDH	Lactatdehydrogenase
LP	Lichen planus
LPA	Lysophosphatidic acid
LTB ₄	Leukotrien B ₄

N	Anzahl
NRS	Numerische Rating-Skala
OPRK1	Opioid Rezeptor Kappa 1
PAF	Platelet activating factor
PAR	Protease-aktivierte Rezeptoren
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PDE-4	Phosphodiesterase vom Typ 4
PLCD1	Phospholipase C Delta 1
PRKACA	Protein Kinase CAMP-Activated Catalytic Subunit Alpha
PSO	Psoriasis vulgaris
PUO	Pruritus of undetermined origin
PUVA	Psoralen plus UV-A
QALY	Quality-adjusted life year
SD	Standardabweichung
SLIGRL	L-seryl-L-leucyl-L-iso-leucylglycyl-L-arginyl-L-Leucinamide
SOP	Standard Operating Procedure
SPC	Sphingosylphosphorylcholin
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
TEWL	Transepidermal Water Loss
TLR7	Toll-like Receptor 7
TRP	Transient Receptor Potential
TRPA1	Transient Receptor Potential ankyrin 1
TRPM4	Receptor Potential Cation Channel Subfamily M Member 4
TRPM8	Receptor Potential Cation Channel Subfamily M Member 8
TRPV3	Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Member 3
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
TXA2	Thromboxan A2
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
UV	Ultraviolettstrahlung
UVP	Unverbindliche Preisempfehlung
VAS	Visuelle Analog-Skala
VRS	Verbale Rating-Skala
z. B.	Zum Beispiel

Abstract

Einleitung

Pruritus ist eines der häufigsten Symptome in der Dermatologie und geht für betroffene Patienten mit einem erheblichen Leidensdruck und körperlicher Einschränkung einher. Trotzdem wird die therapeutische Beherrschung dieses Symptoms nach allgemeinem Expertenkonsens immer noch als unzureichend angesehen. Eine Vielzahl von Therapieoptionen steht zur Behandlung von chronischem Pruritus zur Verfügung. Obwohl mehrere Studien zur Wirksamkeit systemischer Antipruriginosa existieren, finden sich kaum Studien zur Wirksamkeit topischer Präparate, weshalb diese im Fokus vorliegender Forschungsarbeit stehen.

Material und Methoden

In dieser Studie untersuchten wir sowohl die Patientenzufriedenheit als auch die Pruritusminderung nach Anwendung der zwei im klinischen Alltag am häufigsten verwendeten topischen Antipruriginosa, Polidocanol und Menthol. Patienten (n = 110) mit chronischem Pruritus, die an 27 verschiedenen dermatologischen Erkrankungen litten, wurden in die Studie eingeschlossen. Ihnen wurden Polidocanol 5 % – 10 % und Menthol 1 % – 2 % zur Selbstanwendung auf der Haut angeboten. Nach drei Tagen wurden die Patienten gebeten, eine Therapiepräferenz sowie die Pruritusintensität auf einer numerischen Bewertungsskala (NRS) anzugeben.

Ergebnisse

Insgesamt zogen 55,5 % aller Patienten Menthol gegenüber Polidocanol vor. Die Mehrheit der Patienten mit Psoriasis vulgaris (n = 14), Autoimmunerkrankungen (n = 6), atopischer Dermatitis (n = 22) und anderen Dermatitisstypen (n = 28) bevorzugte Menthol. Im Gegensatz dazu bevorzugte die Mehrheit der Patienten mit Lichen planus (n = 7), Prurigo simplex/nodularis (n = 10) und Krätze (n = 5) Polidocanol. Polidocanol ist teurer als Menthol, wird aber breiter eingesetzt. Daher wurden die potenziellen wirtschaftlichen Einsparungen für das Gesundheitssystem durch die Analyse von zwei

stationären Kohorten in einem deutschen Universitätskrankenhaus in den Jahren 2019 (n = 310) und 2020 (n = 895) berechnet. Unter der Annahme einer ähnlichen Präferenzverteilung wie in unserer Studienkohorte bei Patienten mit Pruritus könnten 42,6 % der Kosten für topische Antipruriginosa eingespart werden.

Diskussion

Es konnte keine signifikante Überlegenheit von Menthol oder Polidocanol in der topischen Therapie von chronischem Pruritus festgestellt werden. Für bestimmte Diagnosen konnten jedoch Trends bei der Therapiepräferenz beobachtet werden.

Schlussfolgerung

Diese Studie könnte einen Beitrag zu personalisierten Behandlungsstrategien für Prurituspatienten leisten und nicht nur die Patientenzufriedenheit erhöhen, sondern auch die Kosten für das Gesundheitssystem senken. Aufgrund der geringeren Kosten von Menthol könnte der Einsatz dieses Wirkstoffs anstelle von Polidocanol sinnvoll sein. Die Ergebnisse dieser Studie sollten in randomisierten Doppelblindstudien bestätigt werden.

Abstract

Introduction

Pruritus is amongst the most common symptoms in numerous dermatological diseases. Nowadays there are limited possibilities to provide sufficient symptom control. Chronic pruritus is treated with different therapeutic options, including topical agents such as polidocanol and menthol and systemic agents such as antihistamines, opioid receptor antagonists and antidepressants. While there are several studies evaluating systemic antipruritics, there is little evidence for the efficacy of topical agents.

Material and Methods

In this study, we evaluate patient satisfaction and pruritus reduction with two of the most common topical antipruritic drugs, polidocanol and menthol. Patients (n = 110) with chronic pruritus suffering from 27 distinct dermatological diseases were included and offered polidocanol 5 - 10 % and menthol 1 - 2 % for alternating self-administered application on their skin. After three days, patients were asked which agent they preferred and how their pruritus developed on a numerical rating scale (NRS).

Results

Overall, 55.5 % of all patients preferred menthol over polidocanol. Most of the patients with psoriasis vulgaris (n = 14), autoimmune disorders (n = 6), atopic dermatitis (n = 22) and other type of dermatitis (n = 28) preferred menthol. In contrast, the majority of patients with lichen planus (n = 7), prurigo simplex / nodularis (n = 10), and scabies (n = 5) preferred polidocanol. Polidocanol is more expensive than menthol. Therefore, potential economic savings for the healthcare system were calculated by analyzing two inpatient cohorts in a German university hospital in 2019 (n = 310) and 2020 (n = 895). Assuming similar preference distribution as shown in our study cohort amongst patients suffering from pruritus, 42.6 % of the costs for topical antipruritic agents could be saved.

Discussion

There is no significant superiority of menthol or polidocanol in the topical therapy of chronic pruritus. For individual diagnoses, trends toward one or the other agent could be observed.

Conclusion

This study contributes to personalized treatment strategies of chronic pruritus patients. In addition to increasing patient satisfaction, this may also reduce costs for the healthcare system. Due to the lower cost of menthol, the use of this agent instead of polidocanol could be reasonable. The findings of this study need to be confirmed in randomized double-blind studies.

1. Einleitung

Um vorliegendes Forschungsvorhaben genauer zu beleuchten, wird in der Einleitung detailliert das Symptom Pruritus erörtert. Neben epidemiologischen Daten werden pruritogene dermatologische und nicht-dermatologische Krankheitsbilder thematisiert. Zudem wird der aktuelle Forschungsstand in Bezug auf die Pathophysiologie von Pruritus zusammenfassend dargestellt. Dabei werden die klinischen Dimensionen von Pruritus aufgegriffen und anhand dieser die aktuellen pathophysiologischen Erklärungsansätze beschrieben. Es werden die bekannten Pruritusmediatoren klassifiziert und neue Signalwege wie der PAR-2 / PAR-4 Weg erörtert. Anschließend wird auf diagnostische und therapeutische Maßnahmen eingegangen. Ein Schwerpunkt liegt in diesem Zusammenhang auf den beiden in der Studie verwendeten topischen Therapeutika Menthol und Polidocanol. Um die wirtschaftlichen Aspekte der Pruritustherapie zu berücksichtigen, werden die Wirkstoffe zusätzlich unter ökonomischen Gesichtspunkten betrachtet. Die Einleitung endet mit der Zielsetzung dieser Arbeit.

1.1. Pruritus

1.1.1 Definition

„Ein unangenehmes Gefühl, das den Wunsch nach dem Kratzen auslöst“ (Hafenreffer, 1660). Diese häufig verwendete Pruritusdefinition stammt von dem Arzt Samuel Hafenreffer, der diese bereits im siebzehnten Jahrhundert aufstellte. Neuere Definitionen wurden wiederholt erarbeitet wie beispielsweise von John Andrew Savin, der in seinem Artikel 1998 „How should we define itching“ Pruritus zunächst anhand der Pathophysiologie etwas technisch als „Juckreiz ist das Gefühl, das mit der kontralateralen Aktivierung der vorderen Hirnrinde und der prädominant ipsilateralen Aktivierung der ergänzenden motorischen Areale, der prämotorischen Areale und des inferioren Parietallappens einhergeht. Kratzen kann folgen.“ definiert (Savin, 1998). Im weiteren Verlauf seines Artikels beschreibt Savin seine

Definition als unter anderem wenig alltagstauglich und versucht es erneut mit einer modifizierten Form der Hafentreffer-Definition: „Juckreiz ist eine Empfindung, die, wenn sie stark genug ist, ein Kratzen oder den Wunsch zu kratzen, provoziert“. Dabei weist er auf die Ähnlichkeit zur ursprünglichen Definition von Hafentreffer hin und stellt selbstkritisch die Frage, ob seine oder aktuellere Definitionen jemals ähnlich lange wie Hafentreffers Definition Bestand haben könnten (Savin, 1998). Andere Autoren geben den Hinweis auf die Tatsache, dass Pruritus, genau wie Schmerz als ein Teil des Alarmsystems des Körpers gesehen werden kann. Pruritus und das darauffolgende Kratzen scheinen unter anderem den Zweck zu erfüllen, schädigende Substanzen oder Fremdkörper aus dem Körper zu entfernen (Raap et al., 2011). Im Englischen werden die Begriffe „itching“ und „pruritus“ als gleichwertig angesehen und daher synonym verwendet (Bernhard, 2005). In vorliegender Arbeit soll der international gebräuchliche Begriff „Pruritus“ verwendet werden (Ständer et al., 2007).

In der aktuellen Literatur besteht Konsens darüber, dass bei Pruritus zwischen akut und chronisch unterschieden werden muss. Von chronischem Pruritus spricht man nach Definition des „International Forum for the Study of Itch“ ab einer Dauer von sechs Wochen (Ständer et al., 2007). In der medizinischen Fachliteratur lassen sich auch Definitionen finden, welche die Grenze von akut zu chronisch bei drei oder sechs Monaten ziehen (Ikoma et al., 2006). Die Sechs-Wochen-Definition für chronischen Pruritus scheint sich in der aktuellen Literatur durchgesetzt zu haben und ist auch Teil der deutschen und europäischen Leitlinie zu chronischem Pruritus (Ständer et al., 2022, Weisshaar et al., 2022). Die Sechs-Wochen-Definition soll daher auch für diese Arbeit gelten.

1.1.2 Epidemiologie

Um chronischen Pruritus und die dadurch entstehende Belastung der allgemeinen Bevölkerung besser verstehen zu können, sind epidemiologische Daten über das Symptom wichtig (Matterne et al., 2011). Um genaue Daten

zu Prävalenz und Inzidenz sowohl in Deutschland, Europa als auch weltweit zu erhalten und dadurch das Ausmaß dieses Symptoms besser zu verstehen, wurden bisher zahlreiche Studien durchgeführt.

So führten Mattered et al. 2011 eine bevölkerungsweite Querschnittsstudie zur Prävalenz in Deutschland durch. Anhand der Daten, welche durch die Versendung von Fragebögen an 4.500 Teilnehmer erhoben wurden, schätzten die Forscher die Punktprävalenz von chronischem Pruritus unterschiedlicher Intensität auf 13,5 % (95,0 %; CI: 12,2 - 14,9 %). Die 12-Monats-Prävalenz wurde mit 16,4 % (15,0 % - 17,9 %) und die Lebenszeitprävalenz mit 22,0 % (20,4 % - 23,7 %) angegeben (Mattered et al., 2011). In einer Follow-up-Studie ein Jahr später wurden die Zahlen etwas nach oben korrigiert. Die Punktprävalenz betrug nun 15,4 %, die 12-Monatsprävalenz 18,2 % und die Lebenszeitprävalenz 25,5 % (Mattered et al., 2013). Auch Ständer et al. befassten sich mit der Pruritusprävalenz. Sie betrachteten in einer Studie explizit die arbeitende Bevölkerung in Deutschland. Es wurden 11.730 Personen aus 144 deutschen Unternehmen befragt. Nach Auswertung der Daten konnte die Forschungsgruppe eine Punktprävalenz von 16,8 % errechnen. Außerdem wurde festgestellt, dass die Prävalenz mit zunehmendem Alter der Patienten anstieg. Während sie für 16 bis 30-Jährigen bei 12,3 % lag, betrug sie im Alter von 61 bis 70 Jahren bereits 20,3 % (Ständer et al., 2010). Einen Alterszusammenhang beschreiben auch Mattered et al. 2013 in Bezug auf die Inzidenz. Die Forschergruppe stellt einen signifikanten Zusammenhang zwischen Alter und Neuerkrankungsrate her. Die 12-Monatsinzidenz unter 651 zum Studienstart symptomfreier Probanden (Durchschnittsalter 56 Jahre) erreichte einen Wert von 7 %. Der Forschungsgruppe gelang es, pro gelebtem Lebensjahr eine Risikosteigerung für den chronischen Pruritus von 2 % zu errechnen. Bei Rentnern verdoppelte sich das Risiko im Vergleich zur arbeitenden Bevölkerung noch einmal (Mattered et al., 2013).

Bei einer Untersuchung der weltweiten Prävalenzen von zahlreichen Erkrankungen im Rahmen der Global Burden of Disease (GBD) Studie von

2010 wurde auch das Symptom Pruritus genauer betrachtet. Insgesamt zeigten sich Hautkrankheiten auf Platz vier der häufigsten Erkrankungen. Erkrankungen, die mit Pruritus einhergehen, zählten mit einer weltweiten Prävalenz von 279.889.120 Personen zu den 50 häufigsten Erkrankungen. Wie erwartet, zeigten sich für alle untersuchten Erkrankungen regionale Unterschiede. Interessant war, dass Pruritus in Westeuropa im Vergleich zum Rest der Welt die höchste Prävalenzrate aufwies (Hay et al., 2014). Die Tatsache, dass jeder fünfte Deutsche mindestens einmal im Leben unter chronischem Pruritus leidet, unterstreicht die Relevanz der weiteren Forschung und der Entwicklung neuerer Medikamente (Matterne et al., 2011). Bei besonderen Patientengruppen ist die Pruritusinzidenz im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung teilweise deutlich erhöht. Eine von Weiss et al. durchgeführte Studie konnte unter Dialysepatienten eine erhöhte Prävalenz gegenüber der Normalbevölkerung feststellen. So wurde für diese Gruppe eine Punktprävalenz von 25,2 % (95,0 %; CI: 22,4-28,1) ermittelt (Weiss et al., 2014).

1.1.3 Pruritus assoziierte Erkrankungen

Das Symptom Pruritus findet sich bei zahlreichen dermatologischen und nicht dermatologischen Erkrankungen. Aufgrund der Vielfalt der Diagnosen erscheint eine Einteilung in Gruppen sinnvoll. Ein Positionspapier des International Forum of the Study of Itch (IFSI) nimmt 2007 eine Klassifizierung auf zwei Ebenen vor. Als Erstes werden die Erkrankungen in drei Gruppen anhand des Hautbefundes eingeteilt (Ständer et al., 2007).

Tabelle 1: Einteilung anhand des Hautbefundes

Gruppe 1	Pruritus auf erkrankter (entzündeter) Haut
Gruppe 2	Pruritus auf nicht erkrankter (nicht entzündeter) Haut
Gruppe 3	Pruritus mit schweren chronischen sekundären Kratzläsionen

(Ständer et al., 2007)

In einem zweiten Schritt erfolgt die Kategorisierung anhand der zugrunde liegenden Grunderkrankung in folgende klinische Diagnosegruppen: Dermatologische Erkrankungen, Systemerkrankungen, Neurologische Erkrankungen sowie Psychiatrische Erkrankungen (Twycross et al., 2003). Zusätzlich wurden 2007 vom IFSI die Gruppen „Multifaktoriell“ für Erkrankungen, die in mehr als einer der Gruppen zu finden sind, sowie „Andere“ für Erkrankungen, die keiner der anderen Gruppen zugeordnet werden konnten, eingeführt (Ständer et al., 2007, Ständer et al., 2022, S. 62).

Tabelle 2: Einteilung anhand der Grunderkrankung

Gruppe 1	Dermatologische Erkrankungen
Gruppe 2	Systemische Erkrankungen
Gruppe 3	Neurologische Erkrankungen
Gruppe 4	Psychiatrische Erkrankungen
Gruppe 5	Multifaktoriell
Gruppe 6	Andere Erkrankungen (Pruritus of unknown origin)

(Ständer et al. 2007, Ständer et al. 2022, S. 62)

Pruritus ist ein häufiges Symptom bei vielen dermatologischen Erkrankungen. Dazu gehören unter anderem entzündliche Hauterkrankungen wie die Psoriasis vulgaris, die atopische Dermatitis, die allergische und irritative Kontaktdermatitis sowie Arzneimittelreaktionen. Als Infektionserkrankungen mit Pruritus sind bakterielle, virale und mykotische Infektionen sowie parasitäre Erkrankungen wie Skabies oder Pediculosis zu nennen. Schwangerschaftsdermatosen sowie kutane Lymphome sind weitere Erkrankungen, die Pruritus verursachen können. Unter den Genodermatosen mit Pruritus finden sich Morbus Darier, Morbus Hailey-Hailey, Ichthyosen und Epidermolysis bullosa. Aus der Gruppe der Autoimmunerkrankungen gehen insbesondere die blasenbildenden Erkrankungen sowie die Dermatomyositis mit Pruritus einher (Ständer et al., 2007).

Dermatologische Erkrankungen, die initial mit Pruritus auf primär unveränderter Haut beginnen, sind zum Beispiel die Mastozytose, der Herpes Zoster, die Dermatitis herpetiformis und das bullöse Pemphigoid (Streit et al., 2002). Auch wenn dieser Pruritus „von innen heraus“ ohne primäre Hautveränderungen vorkommt, kann es sekundär aufgrund des Kratzverhaltens zu späteren Hauteffloreszenzen kommen. Pruritus auf primär unveränderter Haut tritt auch bei internistischen, neurologischen und psychischen Erkrankungen oder als Medikamentennebenwirkung auf. (Ständer et al., 2007). In Anlehnung an die Klassifizierung von Ständer et al. werden in der nachfolgenden Tabelle einige häufige Pruritus auslösende Erkrankungen und Medikamente aufgelistet.

Tabelle 3: Pruritogene Erkrankungen und Medikamente

Endokrin	Hyperparathyreoidismus	Hyperthyreose
Metabolisch	Chronische Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus	Lebererkrankungen
Neoplastisch	Cervix-, Prostata- oder Kolonkarzinom	Karzinoidsyndrom
Hämatologisch	Polycythaemia Vera Myelodysplastische Syndrome	Eisenmangel Lymphome
Infektiös	Human Immunodeficiency Virus (HIV)	Parasitär
Schwangerschaft	Schwangerschaftspruritus	
Medikamente	z. B.: Opioide, Statine, Allopurinol, Östrogen, diverse Antibiotika	ACE-Hemmer, Hydrochlorothiazid, Amiodaron

Auswahl systemischer Erkrankungen in Anlehnung an: (Ständer et al. 2006, Ständer et al. 2007, Grundmann et al. 2011); ACE-Hemmer: Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer

Bei hepatischem Pruritus ist zu beachten, dass der Schweregrad der Cholestase nicht mit dem Schweregrad des Pruritus korreliert (Jones et al., 1999). Nephrogener Pruritus tritt häufig bei chronischer Niereninsuffizienz erst ca. drei Monate nach Start einer Dialysebehandlung auf (Pisoni et al., 2006).

Neurologische Erkrankungen mit chronischem Pruritus sind beispielsweise die Multiple Sklerose, zerebrale oder spinale Infarkte bzw. Tumore, der brachioradiale Pruritus, die Notalgia paraesthetica, die Post-Zoster-Neuralgie, die Vulvodynie sowie Formen von Polyneuropathien. Beispiele aus dem psychiatrischen Formenkreis sind psychosomatische Erkrankungen, Depressionen, Angststörungen, Zwangsstörungen, Schizophrenie, taktile Halluzinationen oder das Fatigue Syndrom (Ständer et al., 2007).

1.1.4 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie von Pruritus ist vielfältig und beruht auf einem komplexen Interaktionsnetzwerk von Haut-, Immun-, und Nervenzellen (Raap et al., 2011). Obwohl die Pathophysiologie von chronischem Pruritus nach aktueller Expertenmeinung noch unzureichend verstanden ist, wurden in den vergangenen zwei Jahrzehnten viele neue Erkenntnisse hervorgebracht, welche für vorliegende Arbeit von Relevanz sind (Bautista et al., 2014, Mollanazar et al., 2015).

Twycross et al. etablierten im Jahr 2003 ein Modell zur Einteilung des Pruritus, welches durch Yosipovitch et al. weiterentwickelt wurde. Auch heute findet diese Einteilung in pruritozepiven, neuropathischen, psychogenen und neurogenen Pruritus noch Anwendung (Twycross et al., 2003, Yosipovitch et al., 2003).

An der pathophysiologischen Entstehung von Pruritus sind nach aktuellem Kenntnisstand mehr als 20 Mediatoren beteiligt. Akiyama et al. haben die wichtigsten Mediatoren unter dem Oberbegriff „Pruritogene“ zusammengefasst und in sieben Gruppen eingeteilt (Tabelle 4) (Akiyama et al., 2013).

Tabelle 4: Bekannte Pruritogene

Amine	<u>Histamin</u> , Serotonin
Proteasen	<u>Tryptase</u> , <u>Cathepsin S</u> , Mucunain, SLIGRL, AYPGKF
Neuropeptide	Substance P, Endothelin-1
Lipid-Mediatoren	PAF, LPA, LTB4, TXA2, SPC, 12-HETE
Zytokine	<u>Interleukin-31</u> , Interleukin-2
Mrgpr-Agonisten	Chloroquine, BAM8-22, B-Alanin
Weitere	Compound 48/80, Bile acids, Oxidative stress, TLR7 Agonisten

Auswahl bekannter Pruritogene, erstellt anhand von: (Akiyama et al., 2013); Primäre Mediatoren sind unterstrichen: (Bologna et al., 2018, S. 102); 12-HETE: 12-Hydroxyeicosatetraenoic acid, AYPGKF: Ala-Tyr-Pro-Gly-Lys-Phe-NH₂-trifluoracetat, BAM8-22: bovine adrenal medullary peptide 8-22, LPA: lysophosphatidic acid, LTB₄: leukotriene B₄, PAF: platelet activating factor, SLIGRL: L-seryl-L-leucyl-L-isooleucylglycyl-L-arginyl-L-Leucinamide, SPC: sphingosylphosphorylcholine, TLR7: toll-like receptor 7, TXA₂: thromboxane A₂

Das biogene Amin Histamin ist der wohl am häufigsten mit Pruritus in Verbindung gebrachte Mediator. Pathophysiologisch sind vor allem die Histamin-Rezeptoren vom Typ-1 und Typ-4 an der Pruritusentstehung beteiligt. Typ-2 Rezeptoren scheinen entgegen früheren Erkenntnissen eine untergeordnete Rolle zu spielen (Inagaki et al., 1999, Roßbach et al., 2009). In zahlreichen Versuchen wird Pruritus durch die Applikation von Histamin und Serotonin in die Haut induziert (Weisshaar et al., 1997).

Gemäß aktueller Studienlage konnte ein alternativer, Histamin-unabhängiger, für vorliegende Arbeit sehr relevanter Signalweg der Pruritusentstehung detektiert werden, welcher im Folgenden näher erläutert wird. Die Juckbohne *Mucuna pruriens* (Cowhage) kann Pruritus auf der menschlichen Haut durch die Protease Mucunain induzieren (Shelley et al., 1955, Sikand et al., 2009). An der Vermittlung sind vor allem die Protease aktivierten Rezeptoren (PAR) beteiligt, die sich an den Enden der afferenten Fasern befinden. PAR-2 und PAR-4 gelten als relevant für den Histamin-unabhängigen Pruritus (Reddy et al., 2008). Zu den Proteasen, die auf PAR wirken, zählen neben anderen das endogene Trypsin, eine Mastzell-Tryptase und Cathepsin S (Steinhoff et al.,

2003, Steinhoff et al., 2000). Der PAR-vermittelte Pruritus kann aufgrund der abweichenden Pathophysiologie nicht mit Antihistaminika therapiert werden. Die Forschungsgruppe um Johanek und Meyer konnte alternativ jedoch die Wirkung von Capsaicin nachweisen (Johanek et al., 2007). Auch die antipruritische Wirkung von Polidocanol wird durch Hawro et al. im Rahmen des nicht Histamin-vermittelten Pruritus beschrieben (Hawro et al., 2014).

Einigkeit besteht inzwischen darin, dass der Histamin-abhängige und Histamin-unabhängige Pruritus über unterschiedliche C-Fasern übertragen wird. In Tierversuchen an 57 Primaten konnte die Forschungsgruppe um Davidson et. al. zeigen, dass unterschiedliche Neuronenpopulationen des spinothalamischen Trakts bei Histamin-abhängigem Pruritus und Histamin-unabhängigem (Cowhage) Pruritus aktiviert werden (Davidson et al., 2007). Mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-Scans und funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT)-Scans konnten diese Beobachtungen bestätigt werden (Papoiu et al., 2012).

Wie in Tabelle 4 dargestellt, ist auch das von T2-Helfer-Zellen ausgeschüttete Interleukin-31 an der Pruritus Übertragung auf C-Fasern beteiligt. Interleukin-31 aktiviert das membranständige IL-31-Rezeptor-Heterodimer (Zhang et al., 2008). Es wird angenommen, dass die Histamin-vermittelte Aktivierung von H1/H4-Rezeptoren unter Modulation von Interleukin-31 zur Aktivierung des TRPV1-Kanals auf C-Fasern führt. In der Folge kommt es zu einer Membrandepolarisation, die für die Übertragung von Histamin induziertem Juckreiz notwendig ist (Cevikbas et al., 2014). Es konnten auch erhöhte Interleukin-31 Expressionen in der Haut bei verschiedenen dermatologischen Erkrankungen festgestellt werden (Sonkoly et al., 2006).

Wie viele andere Sinnesempfindungen unterliegt auch das Pruritusempfinden den Umwelteinflüssen. Pruritus kann in seiner Intensität durch Faktoren wie Kälte und Wärme beeinflusst werden. Pfab et. al konnten dies mittels fMRT-Aufnahmen an Veränderungen in Pruritus verarbeitenden Strukturen des Gehirns beobachten. Im Thalamus sowie dem präfrontalen, cingulären,

insulären, somatosensorischen und motorischen Kortex konnten veränderte Aktivierungen nach Kälte- oder Wärmereiz bei Histamin-induziertem Pruritus festgestellt werden. Eine Temperaturmodulation verstärkte in diesem Versuch die Prurituswahrnehmung (Pfab et al., 2010). Der in vorliegender Studie betrachtete Wirkstoff Menthol wird von Patienten als kühlend beschrieben, weshalb die Kältesensibilität für diese Arbeit relevant ist (Yosipovitch et al., 1996).

1.1.5 Diagnostik

Für eine adäquate ätiologische Abklärung von chronischem Pruritus ist eine breite Diagnostik mit ausführlicher Anamneseerhebung notwendig (Weisshaar et al., 2011). In der aktuellen deutschen Leitlinie zu chronischem Pruritus aus dem Jahre 2022 werden die zentralen Aspekte zur detaillierten Beschreibung von Pruritus zusammengefasst. Diese beinhalten den Beginn, die Dauer sowie den Verlauf des Pruritus, wozu unter anderem auch das Auftreten tageszeitlicher Schwankungen zählt (Ständer et al., 2022, S. 7-8, S. 65).

Zur Beschreibung der subjektiven Pruritusempfindung haben sich diverse Fragebögen etabliert, welche helfen sollen, die Pruritusqualität zu erfassen. In vorliegender Studie wird auf den Eppendorfer Juckreizfragebogen, welcher in Kooperation von Neurophysiologen und Dermatologen entwickelt wurde, zurückgegriffen (Darsow et al., 1997). Die Pruritusintensität wird durch den Patienten auf der Numerischen Rating-Skala (NRS) in Form eines Zahlenwertes zwischen null und zehn angegeben, wobei null der geringsten und zehn der höchsten Intensität entspricht (Weisshaar et al., 2011).

Nach der Leitlinienempfehlung gilt es darüber hinaus zu erfragen, ob Provokations- oder Linderungsfaktoren durch den Patienten identifiziert werden konnten. Auch Informationen zum Kratzverhalten sowie dem zeitlichen Zusammenhang zu anderen Erkrankungen sind zentrale Fragestellungen. Ferner sollte die Anamnese die patienteneigene Theorie der Pruritusentstehung, die psychosozialen Belastungsfaktoren, die

Auswirkungen auf die Lebensqualität sowie die bisher erhaltenen Therapien beinhalten (Ständer et al., 2022, S. 7-8, S. 65). Kann auch nach ausführlicher Anamneseerhebung keine Ursache des Pruritus identifiziert werden (Pruritus unklarer Genese, PUO) sollte die Diagnostik um Laboruntersuchungen ergänzt werden. Hilfreich sein kann die Bestimmung von Differenzialblutbild, Nierenretentionsparametern, Transaminasen, Cholestaseparametern, Entzündungswerten, Schilddrüsenparametern, Laktat-Dehydrogenase Ferritin und die Durchführung einer Urindiagnostik (Ständer et al., 2022, S. 70-71). Histologische Untersuchungen von Hautproben können bei Pruritus auf primär veränderter Haut ergänzt werden. Auch mykologische oder bakteriologische Abstriche oder der direkte Nachweis von Insekten (z.B. Skabies Milbe) gilt es zu evaluieren (Ständer et al., 2006). Bei Hinweisen auf bestimmte Verdachtsdiagnosen können alle gängigen Verfahren der Labordiagnostik und Bildgebung ergänzend eingesetzt werden. Jedoch ist bei fehlenden ätiologischen Hinweisen auf ungerichtete diagnostische Verfahren gemäß der aktuellen Leitlinienempfehlung zu verzichten. Bei Persistenz des chronischen Pruritus besteht starker Expertenkonsens darüber, dass die Basisdiagnostik einmal jährlich reevaluiert werden sollte (Ständer et al., 2022, S. 11-12).

1.2. Pruritustherapie

Die interdisziplinäre Zusammenarbeit ist essenziell für eine adäquate Behandlung des chronischen Pruritus (Ständer et al., 2022, S. 1). Dies bezieht sich neben der Diagnostik und Therapie der Grunderkrankung auch auf das Management möglicher unerwünschter Therapienebenwirkungen, die unter anderem durch das Patientenalter, die Komorbiditäten und die Begleitmedikation maßgeblich beeinflusst werden. Gemäß nachfolgendem Stufenkonzept sollten vor Therapiestart wie in vorliegender Arbeit mittels NRS-Scala geschehen die Pruritusseverität und die Lebensqualitätsbeeinträchtigung (DLQI) erfasst werden (Ständer et al., 2022).

Tabelle 5: Stufenkonzept Pruritustherapie

- 1. Stufe** Allgemeine Therapie: Rückfettende Cremes und Salben
Initial symptomatisch: H1-Antihistaminika (nicht sedierend)
- 2. Stufe** Symptomatisch, ursächlich nach Grunderkrankung
- 3. Stufe** PUO oder therapierefraktär: Symptomatische, topische und/oder systemische Therapie, Versorgung in spezialisierten Zentren

Bearbeitet, S2k Leitlinie CP (Ständer et al., 2022, S.76)

Wie in Tabelle fünf dargestellt, sollte die systemische Therapie mit einer topischen Therapie und einer Basistherapie kombiniert werden (Ständer et al., 2022, S. 76). Krause et al. konnten in ihrer Arbeit von 1983 die Wirksamkeit systemischer antihistaminergener Therapien für den Histamin-vermittelten Pruritus nachweisen (Krause et al., 1983). Trotz beschränkter Studienlage und Evidenz werden antihistaminerge Präparate auch bei nicht Histamin-vermittelten Erkrankungen eingesetzt und als Bestandteil des Stufenschemas zur initialen Symptomkontrolle von Pruritus aufgeführt (Misery et al., 2016, S. 372, Ständer et al., 2022, S. 21). Murota et al. konnten durch die Anwendung von nicht-sedierenden Antihistaminika bei der atopischen Dermatitis, der Urtikaria und der Prurigo nodularis eine Steigerung der reduzierten Arbeitsproduktivität nachweisen (Murota et al., 2010). Systemische Steroide können bei einigen dermatologischen Erkrankungen eine kurzzeitige Prurituslinderung erreichen. Eine Langzeitbehandlung wird nicht empfohlen (Ständer et al., 2022, S. 22). Des Weiteren finden in der Pruritustherapie diverse zentral wirksame Antidepressiva wie Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI), Trizyklika und Tetrazyklika Anwendung (Davis et al., 2003, Weisshaar et al., 2022). Zudem konnte die antipruritische Wirkung der Antikonvulsiva Gabapentin und Pregabalin in zahlreichen Studien belegt werden (Ständer et al., 2022, S. 26-27). Weitere Substanzen sind Naltrexon und Naloxon aus der Gruppe der μ -Opioidrezeptorantagonisten (Brune et al., 2004) sowie Immunsuppressiva wie Ciclosporin A, Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil (Wahlgren et al., 1990). Neuere Medikamente aus dem Bereich der Biologika, Januskinase-Inhibitoren und Phosphodiesterasevier-Antagonisten (PDE 4) sind nicht nur in der Wirksamkeit, sondern auch im

Nebenwirkungsprofil den klassischen Immunsuppressiva überlegen (Misery et al., 2016, S. 403). Auch der Einsatz von Ultraviolettstrahlung A (UV-A), Ultraviolettstrahlung B (UV-B) sowie Psoralen plus UV-A (PUVA) hat sich in der Dermatologie etabliert und bietet als physikalische Komponente ein großes Potenzial der erweiterten Pruritus-therapie. (Ständer et al., 2006).

Zur Therapie zahlreicher chronisch-entzündlicher Hauterkrankungen werden topische Calcineurininhibitoren zum Einsatz gebracht. Neben der antientzündlichen Wirkung konnte auch eine antipruritische Wirkung beobachtet werden. Pathophysiologisch wird eine direkte Wirkung auf die Nervenfasern vermutet (Ständer et al., 2003, Tomi et al., 2003). Eine topische Cyclosporin-Mikroemulsion wurde bereits mit vielversprechenden Therapieergebnissen bei Prurigo nodularis angewendet (Siepmann et al., 2008). Dvorak et al. konnten in Experimenten eine Wirkung auf Histamin-induzierten Pruritus durch topisch applizierte Cannabinoide feststellen (Dvorak et al., 2003). Topische Glukokortikoide können bei Pruritus passager eingesetzt werden (Ständer et al., 2022, S.85). Auch Capsaicin wird in der Therapie des lokalisierten Pruritus verwendet. In einer kürzlich durchgeführter Meta-Analyse konnte allerdings keine eindeutige Wirksamkeit gegenüber einem Placebo nachgewiesen werden (Gooding et al., 2010). Zusätzlich sollte die Notwendigkeit einer konsequenten rückfettenden topischen Basistherapie zu Vermeidung von Xerosis Cutis den Patienten vermittelt werden. Auf hautreizende Kleidung und alkalische Seifen gilt es genauso wie auf heiße Bäder zu verzichten (Tarikci et al., 2015).

Auch Biologika werden erfolgreich bei Erkrankungen mit chronischem Pruritus eingesetzt. Seit 2023 steht der gegen Interleukin-4 und Interleukin-13 gerichtete monoklonale Antikörper Dupilumab als erstes Biologika zur Behandlung von Prurigo nodularis zur Verfügung. Die beiden Phase III Studien PRIME und PRIME II zeigten eine Überlegenheit gegenüber Placebo, weshalb der Wirkstoff Anfang 2023 in der Europäischen Union die Zulassung erhielt (Yosipovitch et al., 2023). Auch Phase III Studien (OLYMPIA II, OLYMPIA I) mit dem auf den gegen den Interlukin-31-A-Rezeptor gerichteten monoklonalem

Antikörper Nemolizumab zeigen vielversprechende Ergebnisse beim Einsatz gegen Prurigo nodularis (Ständer et al., 2020).

Im Fokus dieser klinischen Studie stehen die zwei topischen Wirkstoffe Menthol und Polidocanol, sodass zuerst die Pathophysiologie dieser Medikamente genauer betrachtet wird. Nach den aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien zu chronischem Pruritus herrscht Konsens darüber, dass eine Lokalthherapie mit den Wirkstoffen Menthol und Polidocanol bei chronischem Pruritus empfohlen wird (Ständer et al., 2022, S. 16, Weisshaar et al., 2022, S. 25-26).

1.2.1 Polidocanol

Polidocanol ist ein fettlösliches Polymerisationsprodukt aus Ethylenoxid und Dodecylalkohol (Gloor, 2000, S. 395). Der Effekt des Wirkstoffs aus dem Spektrum der Lokalanästhetika wurde bereits in diversen Studien thematisiert. Freitag et al. konnten bereits 1997 in ihrer Studienkohorte, die 1611 Patienten umfasste, einen prurituslindernden Effekt der verwendeten Polidocanol-Harnstoff-Kombination nachweisen (Freitag et al., 1997).

Zudem stellten Puschmann et al. im Rahmen einer doppelverblindeten randomisierten Vergleichsstudie die verwendete Polidocanol-Harnstoff Kombination als eine wirksame Behandlung pruriginöser, sebostatischer Hautzustände heraus (Puschmann et al., 2003). Auch bei einer 2007 an 910 Probanden durchgeführten Beobachtungsstudie mit der gleichen Wirkstoffkombination konnte auf eine Wirksamkeit gegen Pruritus geschlossen werden (Schommer et al., 2007).

Hawro et al. machten es sich in ihrer Forschungsarbeit aus dem Jahr 2014 zur Aufgabe, die antipruritische Wirkungsweise von Polidocanol zu spezifizieren. Die Studienkohorte wurde nach Vorbehandlung mit topischem Polidocanol in zwei Gruppen aufgeteilt. In der ersten Patientengruppe wurde Pruritus mittels der Juckbohne *Mucuna pruriens* (Cowhage) und in der zweiten Kohorte durch Histamin ausgelöst. Durch die Juckbohne wurde im Gegensatz zu Histamin

deutlich weniger Pruritus verursacht. Die Forschungsgruppe schlussfolgerte daraus, dass die antipruritische Wirkung von Polidocanol über den nicht Histamin-vermittelten Signalweg verläuft (Hawro et al., 2014). Gemäß der aktuellen Studienlage, gestützt auf die Arbeit von Reddy et al., wird eine pathophysiologische Wirkung über den protease-activated receptors (PAR)-Signalweg angenommen (Reddy et al., 2008).

1.2.2 Menthol

Topische Cremes oder Lotionen mit dem Wirkstoff Menthol oder seiner Derivate werden in der Dermatologie seit Jahrhunderten in der Behandlung von Pruritus eingesetzt. Menthol ist ein natürlich vorkommender zyklischer Terpenalkohol ($C_{10}H_{20}O$), gut löslich in Lipidbasen und Ölen und Hauptbestandteil des Pfefferminzöls (Gloor, 2000, S. 395, Misery et al., 2016, S. 359, Patel et al., 2007).

Die antipruritische Wirkung von Menthol wurde bereits in diversen Studien thematisiert. Bromma et al. konnten einen prurituslindernden Effekt im Rahmen von Histamin-vermitteltem Pruritus nachweisen, die antipruritische Wirkung unterschied sich jedoch nicht signifikant von der alleinigen Wirkung lokal kühlender Maßnahmen (Bromma et al., 1995). Yosipovitch et al. schlussfolgerten auf der Grundlage von Transepidermal Water Loss (TEWL) Messungen, dass sich der Einfluss von Menthol als eine Art Gegenreizmittel auf das Pruritusempfinden äußert (Yosipovitch et al., 1996). Eine kürzlich durchgeführte Studie an 70 Probanden zeigte eine signifikante Pruritusminderung durch die Anwendung der Mentholderivate (1R,2S,5R)-N-(2-(2-pyridinyl)ethyl)-2-isopropyl-5-methylcyclohexancarboxamide und Menthoxypropanediol, welche miteinander kombiniert wurden (Ständer et al., 2017). Seit 2022 findet Menthol daher auch in der Leitlinie für chronischen Pruritus Erwähnung und wird zur topischen Anwendung empfohlen (Ständer et al., 2022, S. 16).

Gemäß aktueller Studienlage sind in Bezug auf die antipruritische Wirkung von Menthol zwei Liganden-gesteuerte Transient Receptor Potential (TRP) Kanäle bekannt. Sowohl der Transient Receptor Potential ankyrin 1 (TRPA1) als auch der Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily M Member 8 (TRPM8) sind an der Wärme- und Kältereulierung sowie der Temperaturempfindung beteiligt (Bologna et al., 2018, S. 107).

Wilson et al. konnten eine TRPA1-Aktivierung durch Menthol nachweisen (Wilson et al., 2013). In Tierversuchen am Mausmodell gelang es den TRPA1-Rezeptor versuchsweise zu eliminieren. Dabei wurde nachgewiesen, dass TRPA1 beim Histamin-unabhängigem Pruritus (Cowhage), nicht jedoch beim Histamin-abhängigen Pruritus eine Rolle spielt. Mäuse, bei denen der TRPA1-Rezeptor ausgeschaltet war, empfanden weiterhin den durch Histamin-induzierten Pruritus. Durch Cowhage konnte demgegenüber bei ihnen kein Pruritus mehr ausgelöst werden (Wilson et al., 2011). Der TRPM8-Rezeptor konnte in der Forschungsarbeit von Peier et al. sowohl durch Kälte als auch durch Menthol aktiviert werden (Peier et al., 2002).

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse stellten Green und Schoen die Hypothese auf, dass die starke Erregung des Rezeptors vom Pruritus ablenken könnte und diesen daher lindere (Green et al., 2007). Ob diese Erregung auf Rezeptorebene nun als Histamin-abhängig oder als Histamin-unabhängig einzuordnen ist, scheint nicht endgültig geklärt.

Im Mausmodell ergaben sich zudem Hinweise auf einen prurituslindernden Effekt von Menthol auf spinaler Ebene. Kardon et al. entdeckten Anhaltspunkte auf einen prurituslindernden Effekt von Menthol durch spinale B5-I-Interneurone im Hinterhorn (Kardon et al., 2014).

Als unerwünschte Nebenwirkungen von Menthol-haltigen Präparaten werden Hautirritationen im Sinne eines brennenden Gefühls auf der Haut beschrieben (Yosipovitch et al., 1996). Zur Aktivierung der prurituslindernden Wirkung über TRPM8 ohne diese unerwünschte Nebenwirkung sind bereits ähnliche Wirkstoffe erprobt.

1.3. Ökonomische und gesetzliche Voraussetzungen

Die Untersuchung der topischen Therapieoptionen von Menthol und Polidocanol ist auch aus gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten relevant. Aufgrund der hohen Prävalenz von chronischem Pruritus in der Gesellschaft und dessen Auswirkung auf die individuelle Lebensqualität der Patienten kann von hohen volkswirtschaftlichen Gesamtkosten durch Pruritus ausgegangen werden. Whang et al. versuchten die gesamtgesellschaftlichen Kosten von chronischem Pruritus anhand von Daten aus Nordamerika annäherungsweise zu bestimmen. Die Forschungsgruppe kalkulierte in ihren Berechnungen Prurituskosten von bis zu 90 Milliarden US-Dollar (Whang et al., 2021).

Die Wirkstoffe Polidocanol und Menthol unterscheiden sich maßgeblich anhand ihres Preises, wie im späteren Teil dieser Arbeit ersichtlich werden wird (meinpharmaversand.de, 2021). Die Kosten unterschiedlicher Substanzen werden im deutschen Gesundheitssystem bei der Therapieentscheidung berücksichtigt. § 70 des Sozialgesetzbuches V beinhaltet Regeln zu Qualität, Humanität und Wirtschaftlichkeit bei der Verschreibung von Arzneimitteln. So ist das Wirtschaftlichkeitsprinzip ein zentraler Bestandteil bei der Entscheidung, welche Medikamente in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen aufgenommen und dementsprechend von Ärzten verordnet werden. (§ 70 SGB V (2)). § 9 Absatz 2 der Arzneimittel-Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung besagt, dass bei Auswahl der Therapie bei gleichwertigen Optionen die kostengünstigere Therapie gewählt werden sollte (AM-RL, § 9 (2)), (Ständer et al., 2015).

1.4. Zielsetzung

Pruritus gehört zu den häufigsten Symptomen bei zahlreichen dermatologischen Erkrankungen. Zurzeit existieren nur begrenzte

therapeutische Möglichkeiten, das Symptom ausreichend zu kontrollieren. Während in mehreren Studien systemische Antipruriginosa untersucht wurden, gibt es nur wenige Forschungsarbeiten über die Wirksamkeit von topischen Mitteln.

Ziel der nachfolgenden Studie ist daher die Untersuchung des Studienkollektivs in Bezug auf verschiedene Fragestellungen die im Folgenden stichpunktartig aufgelistet und nachfolgend erörtert werden.

- Wird Menthol oder Polidocanol von einer Mehrzahl der Patienten präferiert und wie hoch ist der entsprechende prozentuale Anteil?
- Gibt es für einzelne Untergruppen eingeteilt nach Geschlecht, Alter, Pruritusqualität, Lebensqualitätsbeeinträchtigung, Schädigung der Hautbarriere, Einzeldiagnosen oder Diagnosegruppen signifikante Präferenzunterschiede, die eine Empfehlung nach sich ziehen können?
- Ist durch die primäre Verwendung von Menthol gegenüber Polidocanol eine Kosteneinsparung möglich?
- Wie hoch ist eine eventuelle prozentuale Kosteneinsparung bei Verschreibung von Menthol statt Polidocanol?
- Können anhand der Studienergebnisse Rückschlüsse auf die Pathophysiologie von chronischem Pruritus geschlossen werden?

Primär soll in Form einer offenen monozentrischen Studie mit topischen Menthol-haltigen und Polidocanol-haltigen Externa herausgefunden werden, welches Therapeutikum von Patienten mit chronischem Pruritus präferiert wird. In einem weiteren Schritt wird anhand der pruritogenen Grunderkrankung eruiert, ob sich bei bestimmten Krankheitsbildern oder Diagnosegruppen Abweichungen von der Allgemeinpräferenz feststellen lassen.

Zur detaillierteren Beschreibung des Pruritus und dessen Veränderung werden Qualität, Intensität sowie Auswirkungen auf die Lebensqualität anhand diverser Fragebögen vor und nach Therapie erhoben. Es wird die Pruritusprävalenz in einer dermatologischen Universitätsklinik erfasst. Anhand

der Prävalenzdaten sollen etwaige Kosteneinsparpotenziale durch eine zielgerichtete Therapie im Rahmen einer Wirtschaftlichkeitsanalyse errechnet werden. Ziel dieser Forschungsarbeit ist die Optimierung und Spezifizierung der topischen Therapie von chronischem Pruritus.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

2.1.1 Studienplanung

Das Projekt wurde vor Beginn der Studie der Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, Deutschland, vorgelegt und von dieser genehmigt. Die Studie wurde nach den Richtlinien der Guten klinischen Praxis (GCP) und unter Berücksichtigung der Protokolle der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (WMA) durchgeführt. Die Patientenrekrutierung erfolgte monozentrisch aus dem Kollektiv der hospitalisierten Patienten der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein München. Über einen Zeitraum von drei Jahren wurden Patienten mit chronischem Pruritus in diese Studie aufgenommen.

Als obligatorisches Einschlusskriterium zählte das Vorhandensein von chronischem Pruritus. Pruritus wurde gemäß der aktuellen Leitlinie ab einer Dauer von sechs Wochen als chronisch angesehen. Eingeschlossen wurden alle volljährigen und damit einwilligungsfähigen Patienten, die sich bereit erklärten, an der Studie teilzunehmen. Ausgeschlossen waren schwangere oder stillende Frauen sowie nicht einwilligungsfähige Patienten. Es erfolgte keine Randomisierung oder Verblindung. Auch wurden keine Studienarme gebildet.

Die Patientendaten wurden pseudoanonymisiert erfasst. Jedem Studienpatienten wurde eine Teilnehmernummer zugeordnet. Die Patienten wurden über die Studie aufgeklärt und bezeugten ihr schriftliches Einverständnis zur Sammlung ihrer Daten und deren Auswertung zu wissenschaftlichen Zwecken.

Im Zuge des Ethik Antrags zu vorliegender Studie erfolgte eine Risiko-Nutzen Abwägung. Von einem individuellen Nutzen durch die Studie für die Patienten kann nicht ausgegangen werden. Die im vorhinein detektierten Risiken

umfassten eventuelle durch die Studie bedingte Verletzungen des Datenschutzes der erhobenen persönlichen Daten. Diesem Risiko wurde durch GCP und die oben beschriebene Pseudoanonymisierung entgegengewirkt. Gemäß GCP wurden die Studiendaten durch einen beschränkten Zugang zum Studienordner geschützt. Patienten, denen die Studie angeboten wurde, die sich jedoch gegen eine Teilnahme entschieden, entstand zu keinem Zeitpunkt ein persönlicher Nachteil. Es erfolgte die gleiche bestmögliche medizinische Betreuung wie bei den Studienteilnehmern. Den Studienteilnehmern wurde zudem die Möglichkeit eingeräumt jederzeit auch nach Abgabe der Einverständniserklärung ohne Angabe von Gründen aus der Studie auszuschneiden. Weiter wurde den Patienten der jederzeit mögliche Widerruf sowie die komplette Löschung der persönlichen Daten gestattet. Zu einem Widerruf oder Ausscheiden kam es bei keinem der 110 Studienteilnehmern.

Insgesamt entstand aus ärztlicher Sicht des Studienleiters den Studienteilnehmern kein wesentlich erhöhtes Risiko im Vergleich zur gängigen Praxis. Der mögliche Erkenntnisgewinn durch die Studie erschien jedoch für die tägliche Praxis von hoher Relevanz. Denn auch wenn die vorliegende monozentrische, offene, prospektive Kohortenstudie niemals die Aussagekraft einer doppelverblindeten, randomisierten, Placebo-kontrollierten klinischen Prüfung erreichen kann, könnten die Ergebnisse dazu beitragen, zukünftig weitere Studien möglich und besser planbar zu machen.

2.1.2 Studienablauf

Die Datenerhebung erfolgte zwischen April 2018 und Februar 2021, wobei der überwiegende Anteil der Daten im Jahr 2019 erhoben wurde. Der Studienablauf war auf drei Tage ausgelegt (Abbildung 1). In der Regel handelte es sich beim Studientag null um den ersten Tag der Hospitalisierung. Zur Rekrutierung der Studienpatienten erfolgte täglich die Durchsicht der stationären Neuaufnahmen. Im allgemeinen Aufnahmegespräch wurden Patienten mit pruritustypischen Erkrankungen über das Vorhandensein von

Pruritus und dessen Dauer befragt. Gaben die Patienten einen über sechs Wochen bestehenden Pruritus an, wurde ihnen nach ausführlichen Informationen über die Studie und dessen Ablauf eine Teilnahme an dieser Studie angeboten. Sofern sie sich mit einer Teilnahme einverstanden erklärten, erfolgte ein ausführliches ärztliches Aufklärungsgespräch und die Unterzeichnung einer schriftlichen Einverständniserklärung. Neben der Kopie ihrer Einwilligung wurde allen Studienteilnehmern eine Beschreibung des Studienablaufs in schriftlicher Form ausgehändigt.

Alle Studienteilnehmer erhielten an Tag null Fragebögen zur Erfassung von Pruritusqualität (Eppendorfer Juckreizfragebogen), Pruritusintensität (NRS) und Lebensqualität (DLQI: Dermatology Life Quality Index). Die Fragebögen wurden auf den Patientenzimmern belassen, sodass das Ausfüllen in Ruhe erfolgen konnte.

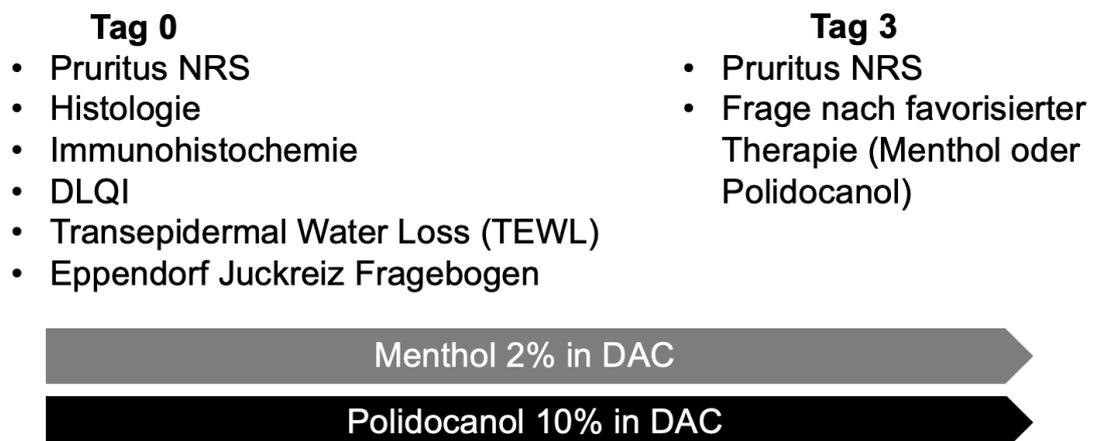


Abbildung 1: Studienablauf

Bei einer Auswahl an Studienpatienten wurde zu Studienbeginn, zusätzlich zu den genannten Maßnahmen, weitere Untersuchungen ergänzt. Um die Intaktheit der Hautbarriere beurteilen zu können, wurden Transepidermal Water Loss (TEWL) Messungen durchgeführt. Zudem erfolgte im Rahmen des klinikinternen Biobank-Projekts bei einigen Patienten die Gewinnung von Hautproben zur histologischen und immunhistochemischen Beurteilung.

Bei stationären Patienten der Klinik für Dermatologie, die unter Pruritus leiden, werden routinemäßig 2 % Menthol und 10 % Polidocanol in DAC-Basiscreme (Deutscher Arzneimittel-Codex) als topische Therapien angeboten. Entsprechend erhielt auch jeder Studienteilnehmer die beiden topischen Antipruriginosa Menthol und Polidocanol in DAC-Basiscreme. Der Bezug der Arzneimittel erfolgte über die Apotheke des Klinikums rechts der Isar in München. Die Apotheke stellte die Cremes als Magistralrezeptur aus DAC-Basiscreme und den entsprechenden Wirkstoffen Menthol 2 % oder Polidocanol 10 % her. Das Klinikum erhielt das Präparat in Töpfen zu je 500 g. Für die Patienten wurden kleinere Portionen mit ca. 100 g abgefüllt und ihnen zur selbstständigen Anwendung ausgehändigt.

An drei aufeinanderfolgenden Tagen konnten die Studienteilnehmer eigenständig mindestens einmal täglich die Präparate auf ihre Haut auftragen. Topische und systemische Therapien der gängigen medizinischen Praxis wurden dazu parallel durchgeführt. Am dritten Studientag erhielten alle Studienteilnehmer erneut eine Numerische Rating-Skala zur Angabe der Pruritusintensität. Zusätzlich wurden die Patienten gebeten anzugeben, welches der beiden Externa Menthol und Polidocanol sie nach ihrer dreitägigen Erfahrung zur Prurituslinderung bevorzugen würden.

2.1.3 Datendokumentation und Datenverarbeitung

Die Studiendaten wurden mit Microsoft® Excel 365® für Mac (Version 16.40, Microsoft®, Redmond, WA, USA) zusammengestellt. Alle Studiendaten wurden in getrennt von persönlichen Patientendaten und passwortgeschützt gespeichert. Eine statistische Auswertung erfolgte mittels Statistics-Software IBM® SPSS Statistics® (Version 27, Armonk, NY, USA) und GraphPad PRISM® (Version 9, San Diego, CA, USA). In Graph Pad® und Microsoft® Excel 365® wurden darüber hinaus die sich in vorliegender Arbeit befindlichen Grafiken erstellt. Die Verfassung der Promotionsarbeit erfolgte in Microsoft® Word 365®. Das Poster zur Veröffentlichung auf dem EADV (European

Academy of Dermatology and Venereology) Kongress 2021 wurde mithilfe von Microsoft® Powerpoint 365® angefertigt.

2.2. Datenerhebung und Datenanalyse

2.2.1 Allgemeine Patientendaten

Die Erhebung von Daten zu Geschlecht, Alter und Diagnosen erfolgte aus der elektronischen Patientenakte. Das Alter zum Zeitpunkt der Studienteilnahme konnte anhand des Geburtsdatums mittels Excel errechnet werden.

2.2.2 Fragebögen

2.2.2.1 Favorisierte antipruritische Therapie

Das zentrale Element dieser Studie stellte die Patientenpräferenz für eines der beiden getesteten topischen Antipruriginosa Menthol oder Polidocanol dar. Die Wahl erfolgte in schriftlicher Form anhand eines eigenständig entworfenen Fragebogens. Es war lediglich eine Entscheidung für Menthol oder für Polidocanol möglich. Weitere Ankreuzmöglichkeiten existierten nicht (Abbildung 2).

Polidocanol-haltige Creme

Menthol-haltige Creme

Abbildung 2: Auswahl Polidocanol oder Menthol

Im Wortlaut: „Sie haben in den letzten drei Tagen zwei unterschiedliche Präparate (Polidocanol- und Menthol-Creme) zur Linderung des Juckreizes angewendet. Welches Präparat hat Ihrer Meinung nach für Sie persönlich eine bessere juckreizlindernde Wirkung? Bitte markieren Sie die zutreffende Antwort mit einem Kreuz!“

2.2.2.2 Pruritusintensität – Numerische Rating-Skala

Die Pruritusintensität wurde sowohl an Tag null als auch an Tag drei schriftlich mithilfe der Numerischen Rating Skala erfasst. Die Patienten wählten auf einer

Skala von 0 (kein Pruritus) bis 10 (maximaler Pruritus) ihre jeweils aktuelle Symptomstärke und kreuzten diese auf Papier an (Abbildung 3).

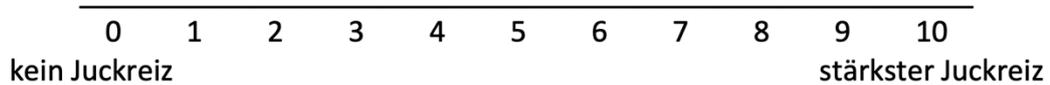


Abbildung 3: Numerische Rating-Skala Pruritus

Das Konzept einer solchen Erfassung von Symptomintensitäten geht auf Hays et al. aus dem Jahr 1921 zurück (Hayes et al., 1921). Es findet im klinischen Alltag im Rahmen von diversen Erkrankungen und Symptomen wie Schmerz, Depressionen, Panik und Pruritus Anwendung. Phan et al. konnten im Jahre 2012 mit einer 471 Patienten umfassenden Studienkohorte sowohl für die VAS (Visuelle Analog-Skala) als auch für die NRS (Numerische Rating-Skala) und die VRS (Verbale Rating-Skala) eine hohe Testvalidität und -reliabilität nachweisen (Phan et al., 2012). In der aktuellen Leitlinie werden alle drei Skalen zur Erfassung und Verlaufsbeurteilung von chronischem Pruritus empfohlen (Ständer et al., 2012, Ständer et al., 2022, S. 9).

2.2.2.3 Beeinträchtigung der Lebensqualität – DLQI-Fragebogen

Der Dermatology Life Quality Index (DLQI) ist ein Fragebogen, mithilfe dessen die Beeinträchtigung der Lebensqualität dermatologischer Patienten quantifiziert werden soll (Finlay et al., 1994). Der Fragebogen enthält zehn Fragen, für die jeweils vier Antwortmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Pro Frage werden im Falle der Antwort „sehr stark“ drei Punkte vergeben. Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 30 Punkte und steht für eine maximal beeinträchtigte Lebensqualität durch die Erkrankung. Inhaltlich beziehen sich die Fragen auf die Symptomstärke sowie auf psychosoziale Folgen der Erkrankung. Berücksichtigt werden unter anderem ein allgemeines Schamgefühl, Beeinträchtigung im Sozial- und Arbeitsleben sowie diverse Einschränkungen wie z. B. im Liebesleben, bei Freizeitaktivitäten, der sportlichen Aktivität oder bei der Kleiderauswahl (Finlay et al., 1994). Diesen Fragebogen beantworteten alle Studienteilnehmer an Tag null der Studie.

2.2.2.4 Pruritusqualität – Eppendorfer Juckreizfragebogen

Beim Eppendorfer Juckreizfragebogen, der Ende der 1990er Jahre am Klinikum Hamburg Eppendorf von Darsow et al. entwickelt wurde, handelt es sich um einen multidimensionalen Fragebogen, der viele einzelne Items zur Beschreibung der Pruritusqualität enthält (Darsow et al., 1997). Inhalt sind sowohl qualitative als auch emotionale Deskriptoren des Pruritus (Darsow et al., 2004). In dieser Studie wurde die Kurzversion des Eppendorfer Juckreizfragebogens verwendet. Anhand einer numerischen Rating-Skala kann in Bezug auf jedes einzelne Item die individuelle Intensitätsstärke gewählt werden (0 = nein, 4 = ja). Die Items werden in sechs Unterkategorien zusammengefasst.

Die erste Kategorie beinhaltet sensorische Items zur Beschreibung der Pruritusqualität. Diese kann mit diversen Adjektiven wie „scharf“, „stechend“, „kribbelnd“, „zwickend“ oder „beißend“ beschrieben werden. Insgesamt stehen elf Pruritusitems zur Verfügung. In der zweiten Kategorie wird die Frage nach der persönlichen Empfindung des Pruritus gestellt. Diese affektiven Items, bei denen insgesamt 15 Möglichkeiten zur Auswahl stehen, umfassen Adjektive wie „grausam“, „aufwühlend“, „qualvoll“, „peinigend“, „marternd“ oder „hartnäckig“. An dritter Stelle wird der zeitliche Aspekt des Pruritus beschrieben. Nachfolgend können für „abends“, „nachts“ oder „in Bettwärme stärker“ jeweils null bis vier Punkte vergeben werden. Als vierte Kategorie wird die Lokalisation des Pruritus abgefragt. Die vier auswählbaren Beschreibungen sind „lokalisierbar“, „tief innen“, „von außen“ und „auf die Extremitäten“ beschränkt. Das Kratzen ist Gegenstand von Kategorie Nummer fünf. „Ständiger Drang zu kratzen“, „Steigerung bis zur Entspannung“, „Befriedigung“, „rauschhaft“ oder „triebhaft“ können durch den Patienten beurteilt werden. Die letzte Kategorie widmet sich der Reaktion auf Pruritus und patienteneigene Coping Strategien. Die Frage: „Wie gehen sie gegen Juckreiz vor?“ kann mit „Gesellschaft“, „scheuern“, „kratzen“, „kneten“, „eincremen“ und fünf weiteren Items beantwortet werden.

2.2.3 Erhebung des transepidermalen Wasserverlusts

Bei ausgewählten Studienpatienten wurde vor Therapiebeginn eine Messung des transepidermalen Wasserverlustes (TEWL) an der Unterarminnenseite durchgeführt, um näherungsweise die Beeinträchtigung der Hautbarriere zu ermitteln. Für das klinische Experiment wurde das Gerät „AquaFlux™, Model AF200“ der Firma „Biox“ verwendet.

Die Messungen wurden standardisiert gemäß den TEWL-Guidelines aus dem Jahre 2013 sowie dem klinikinternen SOP (Standard Operating Procedure) durchgeführt (Plessis et al., 2013). Aufgrund der starken Korrelation zwischen Körpertemperatur, Umgebungstemperatur und transepidermalem Wasserverlust wurde im Untersuchungsraum eine stabile Raumtemperatur von 20 Grad Celsius angestrebt. Bei höheren Temperaturen erfolgte die Raumkühlung auf 20 Grad Celsius mittels Klimaanlage, die mindestens 30 bis 60 Minuten vor der Messung in Betrieb genommen wurde. Alle Studienpatienten hielten sich zur Akklimatisierung mindestens zehn Minuten vor der Messung im Untersuchungsraum auf. Um Messfehler zu vermeiden, wurden alle Studienteilnehmer gebeten, den Messort im Vorfeld einen Tag lang nicht einzucremen.

2.2.4 Erhebung der Pruritusprävalenz

In vorliegender Studie erfolgte eine Prävalenzbestimmung von Pruritus bei hospitalisierten dermatologischen Patienten. Einer Hochrechnung wurden zwei Datenerhebungsepisoden von je ca. drei Monaten zugrunde gelegt, die in zwei aufeinanderfolgenden Jahren mittels abweichender Verfahren durchgeführt wurden.

Von Ende Mai bis Ende August 2019 wurden alle Patienten in die Studie eingeschlossen, die auf den beiden gemischten dermatologischen Bettenstationen des Klinikums am Biederstein (Stadion 3 und 4) hospitalisiert waren. Patienten, die auf der Privatstation des Klinikums oder auf der operativ ausgelegten Bettenstation hospitalisiert waren, fanden in dieser

Hochrechnung keine Berücksichtigung. Alle hospitalisierten Patienten wurden standardmäßig durch das Pflegepersonal über das Vorhandensein und die Intensität von Pruritus befragt. Zur Verlaufskontrolle wurde dies in Form eines Zahlenwertes auf einer NRS in die Patientenkurve eingetragen. War ein Zahlenwert in der Patientenkurve dokumentiert, wurde der zugehörige Patient als Prurituspatient eingestuft.

Im Sommer 2020 kam ein alternativer Ansatz zur näherungsweise Bestimmung der Pruritusprävalenz zum Einsatz. Aus dem klinikinternen SAP-Datenbanksystem zur Patientenverwaltung wurde eine Patientenstichprobe generiert, die alle Patienten umfasste, welche in den ausgewählten 3,5 Monaten im Klinikum am Biederstein München aufgenommen waren. Nach Speicherung der Daten in pseudoanonymisierter Form erfolgte die Einteilung der Patienten anhand der kodierten und abgerechneten Diagnosen in drei Gruppen. Patienten, die aufgrund einer operativen Therapie oder einer Allergiebehandlung in der Klinik waren, bildeten folgend die Gruppe null. Die Gruppe eins umfasste alle Patienten mit Erkrankungen, die potenziell mit Pruritus assoziiert sind. In Gruppe zwei fanden sich Patienten mit dermatologischen Krankheitsbildern, die im Normalfall nicht mit Pruritus einhergehen.

2.2.5 Kostenkalkulation topischer Pruritustherapien

Zur detaillierten Betrachtung der ökonomischen Gesichtspunkte dieser klinischen Anwendungsbeobachtung führten wir eine Hochrechnung der Präferenzdaten für Polidocanol und Menthol auf die errechnete Pruritusprävalenz durch. Der Berechnung wurden die Prävalenzdaten aus dem Jahre 2020 zugrunde gelegt.

Tabelle 6: Zusammensetzung Menthol- und Polidocanol-haltige Externa

	MENTHOL	POLIDOCANOL
MENGE PROZENTUAL	2 %	10 %
MENGE PROZENTUAL DAC BASISCREME	98 %	90 %
GESAMT	100 %	100 %

Alle Studienpatienten erhielten an Tag null die beiden topischen Antipruriginosa Polidocanol und Menthol, die jeweils in die Grundsubstanz DAC-Basiscreme eingebracht wurden. Die Wirkstoffkonzentration betrug entsprechend gängiger Präparate für Menthol 2 % und für Polidocanol 10 % (Tabelle 6). Sowohl der deutliche Unterschied in der Wirkstoffkonzentration als auch die abweichenden Einkaufspreise der Bestandteile DAC-Basiscreme, Menthol und Polidocanol nehmen Einfluss auf die Kosten des Präparates. Es resultieren unterschiedliche Gesamtkosten für beide topischen Therapeutika.

Für eine beispielhafte Kostenberechnung der genannten topischen Antipruriginosa wurden repräsentativ die im Internet frei verfügbaren Produktpreise der Online-Apotheke „Mein Pharmaversand“ verwendet (meinpharmaversand.de, 2021). Es wurde darauf geachtet, dass der Wirkstoff vom gleichen Großhändler bezogen wurde. Neben weiteren Faktoren nimmt auch die eingekaufte Produktmenge Einfluss auf den Produktpreis. DAC-Basiscreme stellt eine von deutschen Apotheken häufig verwendete Grundsubstanz zur Herstellung von dermatologischen Rezepturen dar. Somit steht sie in den meisten Apotheken in großem Umfang zur Verfügung. Daher gehen wir für DAC-Basiscreme von einer größeren Bestellmenge aus. Im Falle von Polidocanol und Menthol wird von einer selteneren Verwendung ausgegangen, sodass eine geringere Bestellmenge der Berechnung zugrunde gelegt wurde.

Anhand der errechneten Preise erfolgte eine Beispielkalkulation der jährlichen Klinikkosten für eine topische antipruritische Therapie hospitalisierter Prurituspatienten, sofern gemäß den Präferenzdaten neben Polidocanol künftig auch Menthol Anwendung finden würde. Darüber hinaus wurde die

Differenz zu den Kosten bei aktuell standardmäßiger Verwendung von Polidocanol berechnet.

2.2.6 Statistische Methoden

Im Folgenden werden die im Rahmen vorliegender Forschungsarbeit eingesetzten statistischen Methoden genauer erläutert. Alle erhobenen Daten wurden GCP konform in einem Trail Masterfile gespeichert. Dabei handelte es sich um eine passwortgesicherte, pseudoanonymisierte Datei des Tabellenkalkulationsprogramms MS Excel. Die im Datensatz erfassten Patienten erfüllten alle Einschlusskriterien der Studie. Wenn einzelne Daten zu Patienten fehlten, wurden diese in der Tabelle durch eine gesonderte Codierung entsprechend gekennzeichnet. Fehlende Werte wurden bei der statistischen Auswertung berücksichtigt. Die statistischen Analysen wurden mit SPSS Statistics (IBM®, Version 28.0) durchgeführt.

Nominale, ordinale und metrisch skalierte Studienvariablen wurden durch Mittelwerte, Medianwerte sowie Prozentwerte beschrieben und gegebenenfalls zusammengefasst. Auch die Daten zur zentralen Fragestellung dieser Studie zeigten sich nominal skaliert. Daher wurde der Anteil der Patienten, die Polidocanol-haltige oder Menthol-haltige Externa bevorzugten, als Prozentwert dargestellt. Die Prozentberechnung erfolgte dabei jeweils in Bezug auf die Gesamtzahl der validen Daten.

Je nach den zu vergleichenden Daten und Skalenniveaus wurden unterschiedliche statistische Tests in SPSS durchgeführt. Der Chi-Quadrat-Test wurde verwendet, um nominale Variablen oder bis zu zwei ordinale Variablen zwischen zwei ungepaarten Gruppen zu vergleichen. So wurde er beispielsweise zur Signifikanztestung der Therapiepräferenz gegenüber Menthol und Polidocanol (nominal) sowie zum Geschlecht (nominal) eingesetzt.

Unterschied die zu erwartende Häufigkeit einer Zelle der Kreuztabelle die Anzahl von fünf (< 5), wurde stattdessen der exakte Test nach Fisher für die Analyse gewählt. Dies erfolgte zum Beispiel für Einzel- oder Diagnosegruppen, bei denen für beide Präferenzgruppen keine Anzahl von über fünf Patienten erreicht werden konnte. Folgerichtig erfolgte dieser Test bei den Signifikanztestungen zu Prurigo Simplex chronica, Lichen planus und den Hand- und Fuß Ekzemen.

Der dritte Signifikanztest, der in dieser Forschungsarbeit zur Anwendung kommt, ist der Mann-Whitney-U-Test. Er wurde beim Vergleich von über zwei (> 2) ordinalen Variablen oder nicht-normalverteilten metrischen Variablen zweier ungepaarter Gruppen eingesetzt. Beispiele sind die Signifikanztests zum Alter und zur Pruritusstärke (NRS).

Der ungepaarte t-Test wurde hingegen verwendet, um normalverteilte, metrische Unterschiede zwischen zwei ungepaarten Gruppen, wie beim Test zum DLQI, zu vergleichen. Um die Normalverteilung der Daten für alle untersuchten Gruppen und Untergruppen zu prüfen, erfolgten im Vorfeld grafische Analysen von Histogrammen und Quantil-Quantil-Diagrammen.

Die jeweils verwendeten statistischen Hypothesentests werden unter den jeweiligen Tabellen als Kommentar angegeben. Ein zweiseitiger P-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

Da vor Studienbeginn keine Erfahrungswerte vorlagen, wie groß der zu messende Effekt geschätzt werden könnte, wurde eine Anzahl von 100 Patienten als ausreichend angenommen, um mögliche Unterschiede zur Erreichung des Studienziels zu erfassen.

3. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse vorliegender Studie detailliert beschrieben. In einem ersten Schritt erfolgt die deskriptive Vorstellung der Studienpopulation. Die induktive Analyse der Patientenpräferenz hinsichtlich der beiden topischen Antipruriginosa Menthol und Polidocanol, bezogen auf die Parameter Geschlecht, Patientenalter sowie Diagnose, bildet den nächsten Teil dieser Arbeit. Zugeordnet erfolgt die Auswertung der Fragebogen zur Lebensqualität, Pruritusintensität (NRS) und der Pruritusqualität (Eppendorfer Juckreizfragebogens). Im Weiteren wird die Pruritusprävalenzberechnung in der dermatologischen Klinik am Biederstein München für die Jahre 2019 und 2020 aufgeführt. Zuletzt erfolgt die Kombination der Pruritusprävalenz mit den Präferenzergebnissen für Polidocanol und Menthol, um im Rahmen einer Modellrechnung den wirtschaftlichen Aspekt der Studienergebnisse zur topischen Pruritus therapie zu objektivieren.

3.1. Beschreibung der Studienpopulation

Insgesamt konnten 110 Patienten in vorliegende Studie zur topischen Therapie von chronischem Pruritus eingeschlossen werden. Die Fragebögen zu Therapiepräferenz, Intensität (NRS) und Lebensqualität wurden von allen Patienten zurückgegeben. Vollständige Daten lagen auch für Einzeldiagnosen und Diagnosegruppen vor. Zur Pruritusqualität (Eppendorfer Juckreizfragebogen) lagen zum Ende der Studie 92 Datensätze vor. Von 18 Patienten wurde dieser Fragebogen nicht zurückgegeben oder unzureichend ausgefüllt. Bezogen auf die Gesamtkohorte ergab sich für die Pruritusqualität somit eine Teilnehmerquote von 83,6 %. An den Messungen der Hautbarriere (TEWL) nahmen 15 Patienten teil. Die Ausgangslage zur Studienstichprobe wird in Tabelle 7 detailliert dargestellt. Die Studienpopulation umfasste 57 Frauen und 53 Männer. Dies entspricht einem Verhältnis von 51,8 % weiblichen zu 48,2 % männlicher Studienpatienten (Abbildung 4).

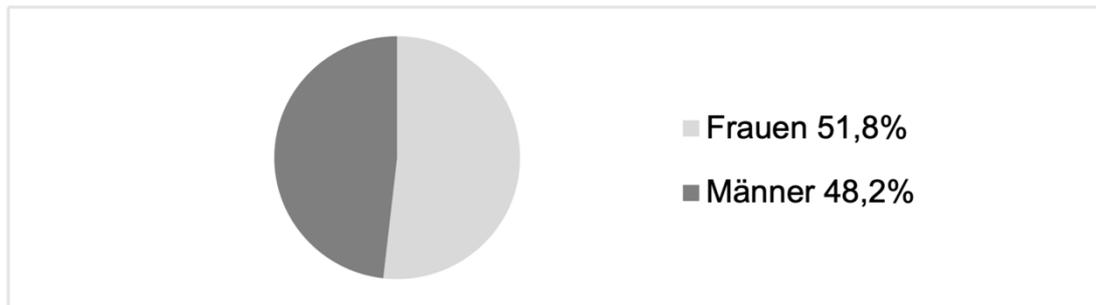


Abbildung 4: Geschlechterverteilung im Studienkollektiv

Das Patientenalter zum Studienzeitpunkt wurde anhand des Geburtsdatums berechnet. Die Studie umfasste Patienten im Alter zwischen 20 und 92 Jahren. Der Altersmittelwert lag bei 54,6 (+/- 21,4) Jahren. Der Altersmedian betrug 56,5 Jahre. 30,9 % (n = 34) der Patienten gehörten der Altersgruppe der 20- bis 40-Jährigen, 29,1 % (n = 32) der Gruppe der 40- bis 65-Jährigen und 40 % (n = 44) der Gruppe der über 65-Jährigen an.

Die dermatologischen Erkrankungen der 110 Studienpatienten entsprachen 27 verschiedenen Einzeldiagnosen. 15 der 27 dermatologischen pruritogenen Erkrankungen wurden mehrfach diagnostiziert, während 12 Diagnosen jeweils nur einmalig in der Studienkohorte vorkamen. Die häufigste Pruritus auslösende Erkrankung stellte in dieser Studie die atopische Dermatitis (20,0 %, n = 22) dar. Mit absteigender Häufigkeit folgten die Psoriasis vulgaris (12,7 %, n = 14), das nummuläre Ekzem (10,9 %, n = 12), die Prurigo simplex (n = 9), der Lichen planus (6,4 %, n = 7) sowie das Hand- und Fußekzem (5,5 %, n = 6).

Um bei kleinen Stichprobengrößen für einige Erkrankungen die klinische Relevanz und statistische Auswertbarkeit der Daten zu erhöhen, erfolgte für die Zusammenfassung der 27 oben genannten Diagnosen in 10 Gruppen.

Die meisten pruritogenen Grunderkrankungen der Studienpatienten konnten den Dermatitisen mit einem prozentualen Anteil von 45,5 % (n = 50) zugerechnet werden. Die atopische Dermatitis (n = 22) war die häufigste Diagnose in der Gruppe der Dermatitisen. Darüber hinaus zählten Erkrankungen wie die allergische und die Airborne Kontaktdermatitis, das

prurigoforme Ekzem, das dyshidrotische Ekzem und das Exsikkationsekzem sowie das nummuläre Ekzem und das Hand- und Fußekzem in diese Gruppe. In der zweiten Gruppe wurden Erkrankungen aus dem Formenkreis der Psoriasis zusammengefasst (n = 14). Lichen planus, Pruritus auf primär unveränderter Haut und die Arzneimittelreaktion wurden als eigenständige Gruppen untersucht. Die vierte Gruppe bildeten die Autoimmunerkrankungen, zu denen das Bullöse Pemphigoid, der Pemphigus foliaceus und das Rowell Syndrom zählten (n = 6). Zur Prurigo-Gruppe zählten die Prurigo simplex und Prurigo nodularis (n = 10). In der Skabies-Gruppe wurden sowohl die akute parasitäre Besiedlung als auch das postskabiöse Ekzem zusammengefasst (n = 6). Die letzte spezifische Gruppe umfasste die urtikarielle Dermatitis und die chronisch spontane Urtikaria (n = 2). Das Sweet-Syndrom, Iktus Reaktionen, Hämatome, die Mycosis fungoides sowie das Virusexanthem und der Dermatozoenwahn konnten keiner der genannten Gruppen zugeordnet werden und bildeten folglich die Gruppe „unklassifiziert“ (n = 8). Die vollständige Auflistung der Diagnosen, die genaue Zusammensetzung der Diagnosegruppen sowie deren Häufigkeitsverteilung erfolgt in Tabelle 7.

Tabelle 7: Studienpopulation

CHARAKTERISIERUNG DER STUDIENPATIENTEN (N = 110)

	Studienpatienten (n = 110)
GESCHLECHT, N (%)	
WEIBLICH	57 (51,8)
MÄNNLICH	53 (48,2)
ALTER, JAHRE	
MITTELWERT (STANDARDABWEICHUNG)	54,6 (21,4)
MEDIAN (SPANNWEITE)	56,5 (20-92)
20 BIS < 40 JAHRE, N (%)	34 (30,9)
40 BIS < 65 JAHRE, N (%)	32 (29,1)
≥ 65 JAHRE, N (%)	44 (40,0)
ART DER PRURIGINÖSEN DERMATOSE, N (%)	
ATOPIC DERMATITIS	22 (20,0)
PSORIASIS VULGARIS	14 (12,7)
NUMMULAR ECZEMA	12 (10,9)
PRURIGO SIMPLEX CHRONICA	9 (8,2)
LICHEN PLANUS	7 (6,4)
HAND AND FOOT ECZEMA	6 (5,5)
SCABIES	5 (4,5)
BULLOUS PEMPHIGOID	4 (3,6)
PRURITUS ON PRIMARILY UNCHANGED SKIN	4 (3,6)
EXANTHEMATOUS DRUG ERUPTION	3 (2,7)
ASTEATOTIC ECZEMA	3 (2,7)
PRURIGIFORM ECZEMA	3 (2,7)
DELUSIONS OF PARASITOSIS	2 (1,8)
ALLERGIC CONTACT DERMATITIS	2 (1,8)
VIRAL EXANTHEM	2 (1,8)
AIRBORNE CONTACT DERMATITIS	1 (0,9)
DYSHIDROTIC ECZEMA	1 (0,9)
CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA	1 (0,9)
HEMATOMA	1 (0,9)
ICTUS REACTION	1 (0,9)
MYCOSIS FUNGOIDES	1 (0,9)
PEMPHIGUS FOLIACEUS	1 (0,9)
POST-SCABIOUS ECZEMA	1 (0,9)
PRURIGO NODULARIS	1 (0,9)
ROWELL-SYNDROM	1 (0,9)
SWEET SYNDROME	1 (0,9)
URTICARIAL DERMATITIS	1 (0,9)
GRUPPIERTE PRURIGINÖSE DERMATOSEN, N (%)	
DERMATITIS ^A	50 (45,5)
PSORIASIS	14 (12,7)
PRURIGO GROUP ^B	10 (9,1)
UNCLASSIFIED ^C	8 (7,3)
LICHEN PLANUS	7 (6,4)
AUTOIMMUNE DISEASE ^D	6 (5,5)
SCABIES ^E	6 (5,5)

PRURITUS ON PRIMARILY UNCHANGED SKIN	4 (3,6)
DRUG REACTION	3 (2,7)
URTICARIA ^F	2 (1,8)
NRS (T = 0)^G	
MITTELWERT (STANDARDABWEICHUNG)	6,71 (2,49)
MEDIAN (SPANNWEITE)	7 (1-10)
NRS (T = 3)^G	
MITTELWERT (STANDARDABWEICHUNG)	2,06 (1,95)
MEDIAN (SPANNWEITE)	2 (0-9)
DLQI (T = 0)^H	
MITTELWERT (STANDARDABWEICHUNG)	13,20 (6,75)
MEDIAN (SPANNWEITE)	12 (1-30)
^A DERMATITIS BEINHALTET PATIENTEN MIT: ATOPIC DERMATITIS, NUMMULAR ECZEMA, HAND AND FOOT ECZEMA, ASTEATOTIC ECZEMA, PRURIGIFORM ECZEMA, ALLERGIC CONTACT DERMATITIS, AIRBORNE CONTACT DERMATITIS, DYSHIDROTIC ECZEMA.	
^B PRURIGO GROUP BEINHALTET PATIENTEN MIT: PRURIGO NODULARIS, PRURIGO SIMPLEX CHRONICA	
^C UNCLASSIFIED BEINHALTET PATIENTEN MIT: DELUSIONS OF PARASITOSIS, HEMATOMA, ICTUS REACTION, MYCOSIS FUNGOIDES, SWEET SYNDROME, VIRAL EXANTHEM	
^D AUTOIMMUNE DISEASE BEINHALTET PATIENTEN MIT: BULLOUS PEMPHIGOID, PEMPHIGUS FOLIACEUS, ROWELL-SYNDROM	
^E SCABIES BEINHALTET PATIENTEN MIT: POST-SCABIOUS ECZEMA, SCABIES	
^F URTICARIA BEINHALTET PATIENTEN MIT: CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA, URTICARIAL DERMATITIS	
^G FÜR STUDIENPOPULATION N = 109. ^H FÜR STUDIENPOPULATION N = 104.	

3.2. Favorisierte topische Therapie

3.2.1 Studienpopulation

Nach drei Tagen präferierten 55,5 % (n = 62) der gesamten Studienpatienten die Menthol-haltige Creme und 44,5 % (n = 49) die Polidocanol-haltige Creme. Die Patienten, die Menthol präferierten, werden im weiteren Verlauf dieser Forschungsarbeit Mentholgruppe genannt. Die Patienten, die am Ende der Studie Polidocanol als bevorzugtes Externum wählten, werden als Polidocanolgruppe bezeichnet.

Wird die Präferenz der antipruritischen Therapie geschlechterspezifisch betrachtet, präferierten 54,4 % (n = 31) der Frauen Menthol und 45,6 % (n = 26) Polidocanol. Von den Männern wählten 56,7 % (n = 30) Menthol und 43,3 % (n = 23) Polidocanol. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen

den beiden Geschlechtern bezogen auf die Therapiepräferenz konnte wie in Tabelle 8 dargestellt, nicht nachgewiesen werden ($p = 0.815$).

Tabelle 8: Präferenz nach Geschlecht und Alter

**STUDIENPOPULATION (N = 110):
PRÄFERENZEN DER ANTIPRURITISCHEN THERAPIE NACH GESCHLECHT UND
ALTER.**

THERAPIEPRÄFERENZ	Polidocanol n = 49 (44,5 %)	Menthol n = 61 (55,5 %)	P- Wert	Totale Studienpopulation n = 110 (100 %)
GESCHLECHT, N (%)				
WEIBLICH	26 (45,6)	31 (54,4)	0,815 ^A	57 (51,8)
MÄNNLICH	23 (43,3)	30 (56,7)		53 (48,2)
ALTER, JAHRE				
MITTELWERT (STANDARDABWEICHUNG)	55,0 (22,3)	54,3 (20,8)	0,780 ^B	54,6 (21,4)
20 BIS < 40 JAHRE, N (%)	15 (30,6)	20 (32,8)	0,742 ^B	35 (31,8)
40 BIS < 65 JAHRE, N (%)	14 (28,6)	18 (29,5)		32 (29,1)
≥ 65 JAHRE, N (%)	20 (40,8)	23 (37,7)		43 (39,1)

^A CHI-QUADRAT TEST WURDE ANGEWANDT.

^B MANN-WHITNEY-U-TEST WURDE ANGEWANDT.

Der Altersmittelwert lag in der Mentholgruppe bei 54,3 (+/- 20,8) und in der Polidocanolgruppe etwas darüber bei 55 (+/- 22,3) Jahren. Einen signifikanten Unterschied des Durchschnittsalters bezüglich der Therapiepräferenz ergab sich nicht ($p = 0,780$).

Zur deskriptiven Darstellung der altersspezifischen Unterschiede bezogen auf die topische Therapiepräferenz erfolgte eine Altersgruppenbildung anhand von Lebensdekaden, wie in Abbildung 5 dargestellt. Es stellte sich heraus, dass die jüngste Altersgruppe (Patienten zwischen 20 und 30 Jahren) sowie Patienten der Altersgruppen zwischen 51 und 80 Jahren Menthol gegenüber Polidocanol bevorzugten. Im Patientenkollektiv zwischen 81 und 90 Jahren tendierten die Patienten hingegen in Richtung Polidocanol. Für Patienten mit

einem Alter zwischen dem 31. und dem 50. Lebensjahr ergaben sich mehrheitlich ausgeglichene Präferenzergebnisse mit leichter Tendenz in Richtung Polidocanol.

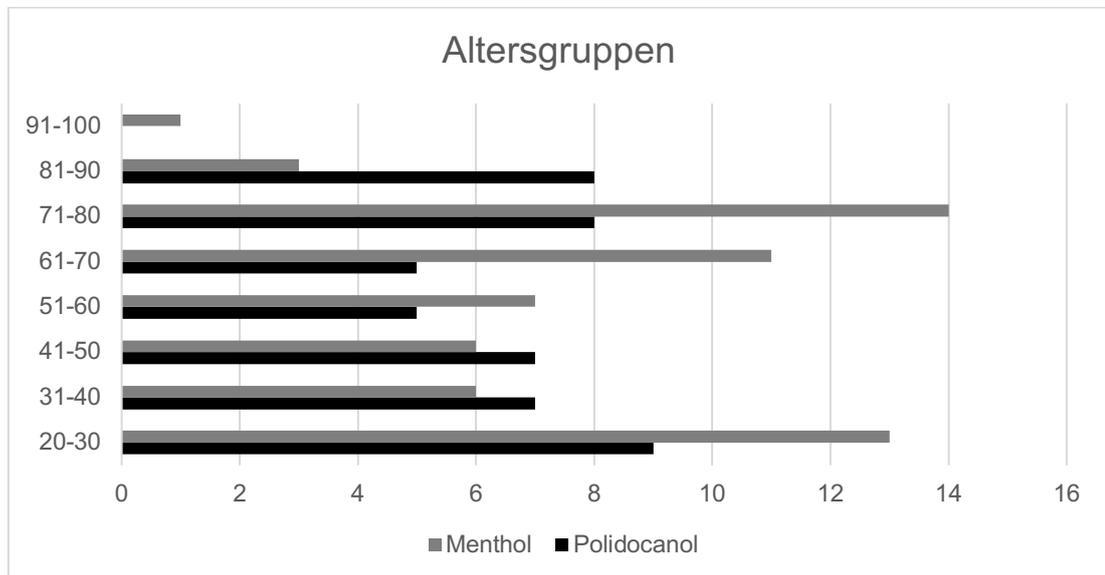


Abbildung 5: Altersabhängige Therapiepräferenz

Um die Therapiepräferenz in unterschiedlichen Altersgruppen in Hinblick auf statistisch signifikante Unterschiede zu untersuchen, erfolgte eine weitere Altersgruppenbildung (Tabelle 8). Die Studienteilnehmer wurden in drei Altersgruppen mit ausgeglichenen Teilnehmerstärken ($n_1 = 35$, $n_2 = 32$, $n_3 = 43$) aufgeteilt. Die erste Gruppe ($n_1 = 35$; 31,8 % der Gesamtteilnehmer) beinhaltet alle Patienten im Alter zwischen 20 und 40 Jahren. Von diesen bevorzugten 57,1 % Menthol und 42,9 % Polidocanol. 29,1 % ($n_2 = 32$) der Teilnehmer wurden der Altersgruppe der 40 bis < 65-jährigen zugerechnet. In dieser Gruppe entschieden sich 56,3 % Patienten für Menthol und 43,7 % für Polidocanol. Die letzte Gruppe wurde von allen Patienten über 65 Jahren ($n_3 = 43$; 39,1 %) gebildet. Diese Patienten favorisierten zu 53,5 % Menthol und zu 46,5 % Polidocanol. Bei den genannten drei Altersgruppen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Therapieentscheidung ($p = 0,742$).

3.2.2 Diagnosen und Diagnosegruppen



Abbildung 6: Diagnosebezogene Therapiepräferenz

Im nächsten Schritt erfolgte die Auswertung der Therapiepräferenz in Bezug auf die Pruritus auslösende Grunderkrankung. Die vollständige grafische Darstellung der Diagnosen-spezifischen Präferenzen ist in Abbildung 6 umgesetzt.

Für Signifikanztestungen wurden der Chi-Quadrat-Test und der exakte Fisher-Test eingesetzt (siehe Tabelle 9). Es erfolgte jeweils die Signifikanztestung der Patienten mit einer spezifischen Diagnose (z. B. Patienten mit atopischer

Dermatitis) gegenüber der gesamten Studienkohorte (alle Patienten ohne atopische Dermatitis). 59 % der Studienpatienten mit der Diagnose Atopische Dermatitis (n = 22) präferierten nach drei Tagen eine topische Therapie mit Menthol (n = 13). Neun (41 %) der 22 Patienten mit atopischer Dermatitis bevorzugten hingegen Polidocanol. Eine statistische Signifikanz ließ sich nicht nachweisen ($p = 0,701$). Eine noch etwas stärkere Tendenz in Richtung Menthol zeigte sich für die zweithäufigste Diagnose in der Studienpopulation. Zehn (71,4 %) der 14 Psoriasis Patienten zogen Menthol gegenüber Polidocanol vor. Lediglich 28,6 % (n = 4) der Patienten mit Psoriasis vulgaris wählten zum Ende der Studie Polidocanol als die bevorzugte Therapie. Eine statistische Signifikanz ließ sich auch hier nicht feststellen ($p = 0,198$).

Ähnliche Ergebnisse ergaben sich auch für das nummuläre Ekzem (n = 12). Im Rahmen dieser Grunderkrankung entschieden sich 75 % (n = 9) der Patienten für das Menthol-haltige Präparat ($p = 0,149$).

Sowohl die Studienpatienten mit der Diagnose Prurigo simplex als auch mit Lichen planus und Skabies hielten in der persönlichen Prurituskontrolle mehrheitlich Polidocanol gegenüber Menthol für überlegen. Zwei Drittel (66,6 %, n = 9) der Patienten mit Prurigo simplex präferierten Polidocanol ($p = 0,183$), während es im Rahmen von Lichen planus mehr als 70 % (n = 5) waren ($p = 0,238$). Beim Hand- und Fußekzem (n = 6) wählten fünf Patienten Menthol und ein Patient Polidocanol ($p = 0,223$). 100 % der Studienpatienten mit der parasitären Erkrankung Skabies präferierten nach ausgiebiger Testung eine Lokalthherapie mit Polidocanol. Keiner der fünf Patienten entschied sich für Menthol ($p = 0,016$).

Im Vergleich dazu war bei Patienten mit Pruritus auf primär unveränderter Haut die Präferenz der topischen antipruritischen Therapie ausgeglichen. Menthol und Polidocanol wurden zu jeweils 50 % von den Studienpatienten (n = 4) gewählt.

Tabelle 9: Therapiepräferenz nach Diagnosen

STUDIENPOPULATION (N = 110): PRÄFERENZEN DER ANTIPRURITISCHEN THERAPIE NACH EINZELDIAGNOSE UND DIAGNOSE-GRUPPEN.

THERAPIEPRÄFERENZ	Polidocanol n = 49 (44,5 %)	Menthol n = 61 (55,5 %)	P-Wert	Totale Studienpopulation n = 110 (100.0 %)
ART DER PRURIGINÖSEN DERMATOSE, N				
ATOPIC DERMATITIS (VS. NICHT-ATOPISCHE DERMATITIS)	9 (vs. 40)	13 (vs. 48)	0,701 ^A	22 (vs. 88)
PSORIASIS VULGARIS	4 (vs. 45)	10 (vs. 51)	0,198 ^A	14 (vs. 96)
NUMMULAR ECZEMA	3 (vs. 46)	9 (vs. 52)	0,149 ^A	12 (vs. 98)
PRURIGO SIMPLEX CHRONICA	6 (vs. 43)	3 (vs. 58)	0,183 ^B	9 (vs. 101)
LICHEN PLANUS	5 (vs. 44)	2 (vs. 59)	0,238 ^B	7 (vs. 103)
HAND AND FOOT ECZEMA	1 (vs. 48)	5 (vs. 56)	0,223 ^B	6 (vs. 104)
SCABIES	5 (vs. 44)	0 (vs. 61)	0,016 ^B	5 (vs. 105)
GRUPPIERTE PRURIGINÖSE DERMATOSEN, N (%)				
DERMATITIS ^C	19 (vs. 30)	31 (vs. 30)	0,207 ^B	50 (vs. 60)
PSORIASIS	4 (vs. 45)	10 (vs. 51)	0,198 ^B	14 (vs. 96)
PRURIGO GROUP ^D	6 (vs. 43)	4 (vs. 57)	0,302 ^B	10 (vs. 100)
UNCLASSIFIED ^E	5 (vs. 44)	3 (vs. 58)	0,463 ^B	8 (vs. 102)
LICHEN PLANUS	5 (vs. 44)	2 (vs. 59)	0,238 ^B	7 (vs. 103)
AUTOIMMUNE DISEASE ^F	3 (vs. 46)	3 (vs. 58)	1,000 ^B	6 (vs. 104)
SCABIES ^G	5 (vs. 44)	1 (vs. 60)	0,087 ^B	6 (vs. 104)

^A CHI-QUADRAT TEST WURDE ANGEWANDT.^B EXAKTER TEST NACH FISHER WURDE ANGEWANDT.^C DERMATITIS BEINHALTET PATIENTEN MIT: ATOPIC DERMATITIS, NUMMULAR ECZEMA, HAND AND FOOT ECZEMA, ASTEATOTIC ECZEMA, PRURIGIFORM ECZEMA, ALLERGIC CONTACT DERMATITIS, AIRBORNE CONTACT DERMATITIS, DYSHIDROTIC ECZEMA.^D PRURIGO GROUP BEINHALTET PATIENTEN MIT PRURIGO NODULARIS, PRURIGO SIMPLEX CHRONICA^E UNCLASSIFIED BEINHALTET PATIENTEN MIT DELUSIONS OF PARASITOSIS, HEMATOMA, ICTUS REACTION, MYCOSIS FUNGOIDES, SWEET SYNDROME, VIRAL EXANTHEM^F AUTOIMMUNE DISEASE BEINHALTET PATIENTEN MIT BULLOUS PEMPHIGOID, PEMPHIGUS FOLIACEUS, ROWELL-SYNDROM^G SCABIES BEINHALTET PATIENTEN MIT POST-SCABIOUS ECZEMA, SCABIES GETESTET WURDEN EINZELDIAGNOSEN BZW. DIAGNOSE-GRUPPEN MIT MINDESTENS N = 5 PATIENTEN.

Wie im unteren Teil von Tabelle 9 dargestellt, erfolgte zusätzlich eine Bildung von den sieben Diagnosegruppen Dermatitis, Psoriasis vulgaris, Prurigo-Gruppe, Unklassifiziert, Lichen Planus, Autoimmunerkrankungen und Scabies. Bei der Auswertung der Medikamentenpräferenz innerhalb der genannten Gruppen dominierte in der gesamten Gruppe der Dermatitis eine Präferenz für Menthol, wie sie bereits bei der atopischen Dermatitis und der

Psoriasis vulgaris detektiert werden konnte. 62 % der Patienten mit diversen Dermatitiden (n = 50) präferierten Menthol (n = 31) gegenüber Polidocanol (n = 19) (p = 0,207). Dagegen präferierten Patienten mit Prurigo- (n = 10; p = 0,302) und Skabies-assoziierten Erkrankungen (n = 6; p = 0,087) mit einer Mehrheit von 60 % und 83,3 % Polidocanol gegenüber Menthol. In der Urtikaria-Gruppe und der Gruppe der autoimmun-bedingten Erkrankungen konnte keine Tendenz für eines der beiden topischen Präparate gesehen werden. Alle für diese Gruppen berechneten P-Werte ergaben keine Hinweise auf eine statistische Signifikanz der Ergebnisse.

In folgender Abbildung (Abbildung 7) werden die Diagnosegruppen in Form einer Grafik dargestellt. Zur besseren Übersichtlichkeit der Häufigkeitsverteilung wurde die Dermatitis Gruppe in Atopische Dermatitis und andere Dermatitiden aufgesplittet.

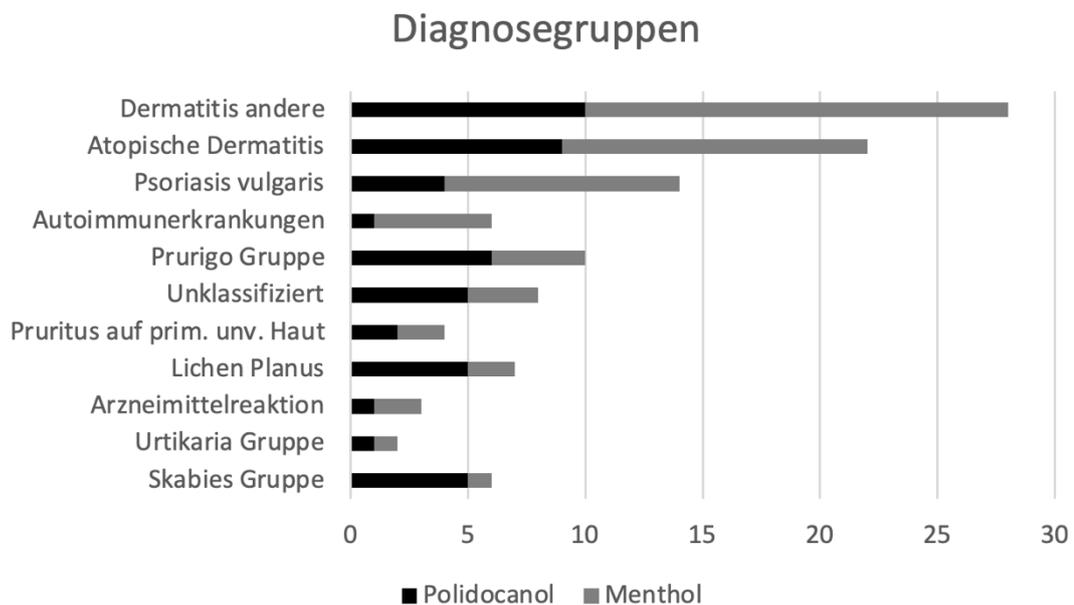


Abbildung 7: Therapiepräferenz in Diagnosegruppen

3.2.3 Pruritusintensität und Lebensqualität

Tabelle 10: Therapiepräferenz nach NRS und DLQI

**STUDIENPOPULATION (N = 110):
PRÄFERENZEN DER ANTIPRURITISCHEN THERAPIE NACH NRS UND DLQI.**

THERAPIEPRÄFERENZ	Polidocanol n = 49 (44,5 %)	Menthol n = 61 (55,5 %)	P-Wert	Totale Studienpopulation n = 110 (100.0 %)
NRS (T = 0)^A, MITTELWERT (STANDARDABWEICHUNG)	6,75 (2,52)	6,67 (2,49)	0,808 ^B	6,71 (2,49)
NRS (T = 3)^A, MITTELWERT (STANDARDABWEICHUNG)	2,00 (1,86)	2,12 (2,03)	0,948 ^B	2,06 (1,95)
NRS (T = 0) - NRS (T = 3)^C, MITTELWERT (STANDARDABWEICHUNG)	4,73 (2,66)	4,58 (2,45)	0,558 ^B	4,65 (2,53)
DLQI (T = 0)^D, MITTELWERT (STANDARDABWEICHUNG)	13,44 (6,52)	13,00 (6,99)	0,744 ^E	13,20 (6,75)

^A FÜR STUDIENPOPULATION N = 109.

^B MANN-WHITNEY-U-TEST WURDE ANGEWANDT.

^C FÜR STUDIENPOPULATION N = 108.

^D FÜR STUDIENPOPULATION N = 104.

^E UNGEPAARTER T-TEST WURDE ANGEWANDT.

Zur Standortbestimmung vor Therapiebeginn und zur Verlaufskontrolle gaben alle Patienten an Tag null und Tag drei der Anwendungsbeobachtung die Pruritusintensität auf einer Numerischen Rating-Skala an (Abbildung 8 und 9). Die Pruritusintensität betrug unter den teilnehmenden Patienten (n = 110) vor Therapiebeginn durchschnittlich 6,71 (+/- 2,49). Wird die Studienkohorte anhand der späteren Medikamentenwahl in zwei Gruppen aufgeteilt, ergibt sich für die Menthol-Gruppe ein Ausgangswert der Pruritusintensität von 6,67 (+/- 2,49) und für die Polidocanol-Gruppe von 6,75 (+/- 2,52) (p = 0,558). Die entsprechenden Standardabweichungen sind in Tabelle 10 aufgeführt. An Tag drei konnten für beide Patientengruppen mit 2,12 (+/- 2,03) für Polidocanol und 2,00 (+/- 1,86) für Menthol deutlich geringere Durchschnittswerte auf der NRS detektiert werden (p = 0,948) (Tabelle 10).

In Hinblick auf das Delta zwischen Tag null ergab sich eine Abnahme von 4,65 (+/- 2,53) bezogen auf alle Patienten (n = 110). Es zeigt sich eine durchschnittliche Abnahme des NRS-Scores um 4,73 (+/- 2,66) für Patienten, die das Polidocanol- und 4,58 (+/- 2,45) für Patienten, die das Menthol-haltige Präparat präferierten. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den

beiden Gruppen ergaben sich nicht ($p = 0,558$). In den folgenden Grafiken sind die Ergebnisse nach absoluten Häufigkeiten dargestellt (Abbildung 8 und 9).

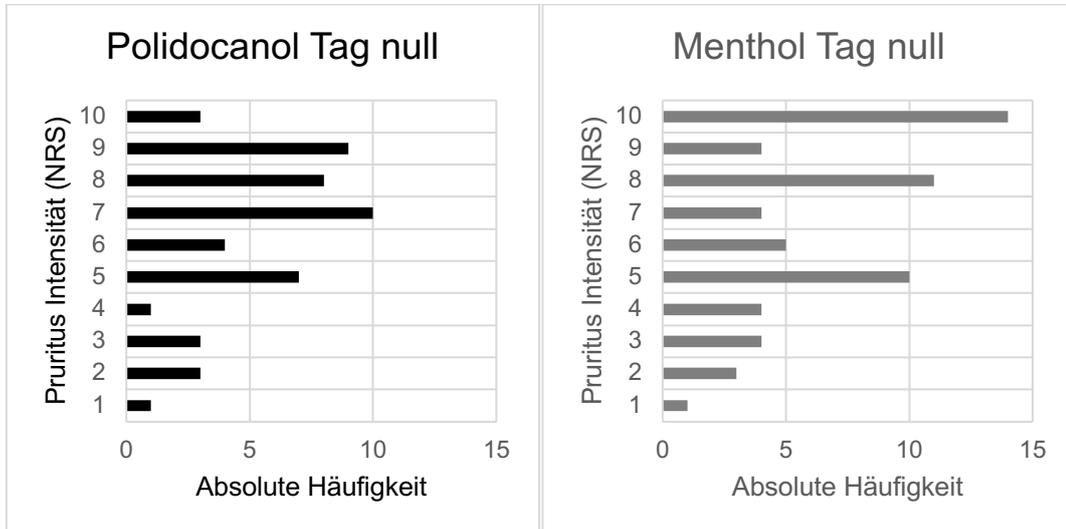


Abbildung 8: Pruritusintensität bei Studienbeginn

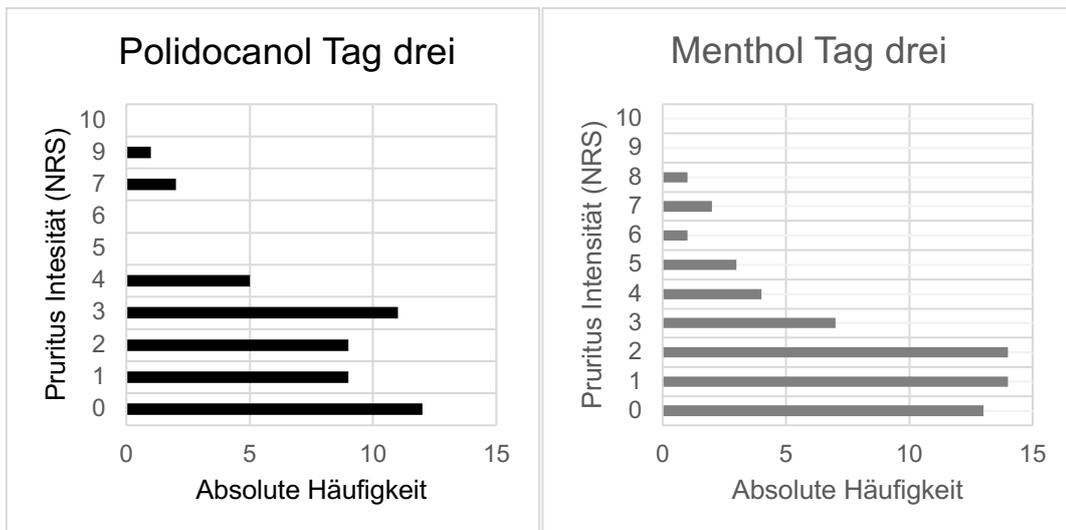


Abbildung 9: Pruritusintensität bei Studienende

Der von allen Studienpatienten ausgefüllte DLQI-Fragebogen zur Lebensqualität ergab Punktwerte zwischen null und 30. Niedrige Punktwerte weisen auf eine geringe, hohe Punktwerte auf eine größere Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die entsprechende Erkrankung hin. In diesem Teil der Arbeit wurden die Patientenangaben zur Lebensqualität am Studientag null retrospektiv in Bezug auf die spätere Wahl des topischen Antipruriginosa an Studientag drei ausgewertet.

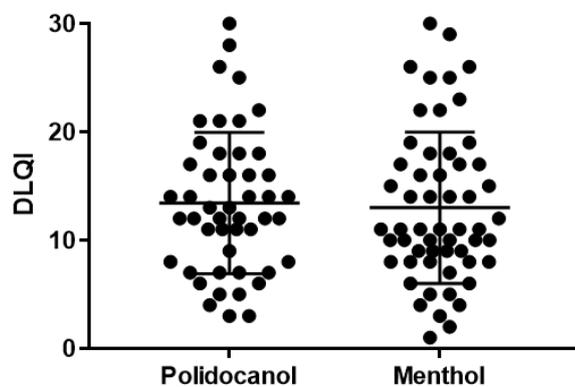


Abbildung 10: DLQI nach präferiertem Externum

Der Mittelwert des DLQI-Werts der Patienten, die sich später für Menthol aussprachen, betrug 13,44 ($\pm 6,52$). Der Wert für Polidocanol lag mit 13,00 ($\pm 6,99$) nur leicht darunter. Auch die Standardabweichungen zeigten sich mit ($\pm 6,52$) und ($\pm 6,99$) in einer sehr ähnlichen Größenordnung. Auch in der grafischen Darstellung mit Hilfe eines Boxplots (Abbildung 10) zeigt sich die deutliche Ähnlichkeit der beiden Verteilungen. Zudem ließ sich kein statistisch signifikanter Effekt bezogen auf die Wirkstoffpräferenz und den DLQI nachweisen ($p = 0,744$).

3.2.4 Pruritusqualität

Tabelle 11: Therapiepräferenz nach Pruritusqualität

**STUDIENPOPULATION (N = 110):
PRÄFERENZEN DER ANTIPRURITISCHEN THERAPIE NACH EPPENDORFER
FRAGEBOGEN. (SKALA VON 0-4)**

THERAPIEPRÄFERENZ	Polidocanol (n = 44) MW(SD)	Menthol (n = 48) MW(SD)	P-Wert^A	Studienpopulatio n mit Eppendorfer Fragebogen (n = 92) MW(SD)
SENSORISCHE ITEMS				
SCHARF	0,64 (1,35)	0,66 (1,34) ^B	0,942	0,65 (1,34) ^C
STECHEND	1,45 (1,64)	1,06 (1,58)	0,212	1,25 (1,61)
KRIBBELND	1,59 (1,69)	1,69 (1,72)	0,868	1,64 (1,69)
ZWICKEND	0,95 (1,43)	0,96 (1,54)	0,699	0,96 (1,48)
MARK UND BEIN	1,02 (1,56)	0,81 (1,48)	0,387	0,91 (1,52)
BEISSEND	1,52 (1,58)	1,15 (1,64)	0,173	1,33 (1,61)
AMEISEN	0,91 (1,46)	1,04 (1,52)	0,606	0,98 (1,48)
DURCHDRINGEND	1,14 (1,61)	1,71 (1,74)	0,092	1,43 (1,69)
SPITZ	0,66 (1,31)	0,48 (1,03)	0,703	0,57 (1,17)
NADEL	0,98 (1,53)	1,13 (1,61)	0,490	1,05 (1,56)
STREICHEND	0,20 (0,67)	0,33 (0,95)	0,821	0,27 (0,83)
AFFEKTIVE ITEMS				
GRAUSAM	1,30 (1,76)	1,48 (1,82)	0,838	1,39 (1,79)
AUFWÜHLEND	1,39 (1,63)	1,21 (1,64)	0,463	1,29 (1,63)
QUALVOLL	1,30 (1,71)	1,58 (1,86)	0,675	1,45 (1,78)
PEINIGEND	0,86 (1,44)	1,27 (1,59)	0,216	1,08 (1,53)
MATERND	0,84 (1,43)	0,69 (1,26)	0,593	0,76 (1,34)
HARTNÄCKIG	1,82 (1,72)	2,35 (1,68)	0,149	2,10 (1,71)
HEFTIG	1,48 (1,58)	1,85 (1,79)	0,348	1,67 (1,69)
GEMEIN	1,23 (1,63)	1,29 (1,66)	0,881	1,26 (1,64)
SCHRECKLICH	1,20 (1,56)	1,23 (1,69)	0,765	1,22 (1,62)
GNADENLOS	0,91 (1,49)	0,98 (1,58)	0,939	0,95 (1,53)
ENTSETZLICH	0,75 (1,35)	1,04 (1,61)	0,518	0,90 (1,49)
UNBEHERRSCHBAR	1,25 (1,59)	1,50 (1,68)	0,458	1,38 (1,63)
EMPFINDE NUR JUCKEN	1,18 (1,60)	1,00 (1,49)	0,493	1,09 (1,54)
DRÜCKEND	0,59 (1,06)	0,58 (1,09)	0,871	0,59 (1,07)
EINDRINGLICH	0,86 (1,36)	1,00 (1,43)	0,765	0,93 (1,39)
ZEITLICHE KOMPONENTE				
ABENDS	2,05 (1,60)	2,40 (1,66)	0,261	2,23 (1,63)
NACHTS	1,59 (1,68)	1,88 (1,78)	0,360	1,74 (1,73)
IN BETTWÄRME STÄRKER	1,34 (1,64)	2,00 (1,73)	0,068	1,68 (1,71)
LOKALISATION				
LOKALISIERBAR	1,43 (1,73)	2,08 (1,81)	0,055	1,77 (1,79)
TIEF INNEN	1,18 (1,45)	1,02 (1,56)	0,485	1,10 (1,51)
VON AUßEN	1,61 (1,81)	2,10 (1,83)	0,194	1,87 (1,82)

AUF EXTREMITÄTEN BESCHRÄNKT KRATZVERHALTEN	0,52 (1,15)	0,65 (1,47)	0,668	0,59 (1,32)
STÄNDIGER ZWANG ZU KRATZEN	1,98 (1,59)	2,33 (1,46)	0,289	2,16 (1,53)
STEIGERUNG BIS ZU ENTSPANNUNG	1,23 (1,51)	1,73 (1,77)	0,218	1,49 (1,66)
BEFRIEDIGUNG	0,84 (1,29)	1,42 (1,72)	0,156	1,14 (1,55)
RAUSCHHAFT	0,75 (1,38)	1,04 (1,53)	0,235	0,90 (1,46)
TRIEBHAF	0,75 (1,40)	0,88 (1,41)	0,590	0,82 (1,40)
UMGANG MIT JUCKREIZ				
GESELLSCHAFT	0,45 (1,04)	0,58 (1,20)	0,577	0,52 (1,12)
SCHEUERN	1,20 (1,61)	1,19 (1,54)	0,983	1,20 (1,56)
KRATZEN	2,09 (1,74)	2,29 (1,83)	0,515	2,20 (1,78)
KNETEN	0,43 (0,97)	0,85 (1,46)	0,223	0,65 (1,26)
EINCREMEN	2,07 (1,77)	2,25 (1,79)	0,582	2,16 (1,78)
KRATZEN, BIS DIE HAUT BLUTET	1,43 (1,69)	1,58 (1,67)	0,639	1,51 (1,67)
HEBELN	0,09 (0,36)	0,33 (0,95)	0,310	0,22 (0,74)
RUBBELN	1,14 (1,46)	0,90 (1,43)	0,281	1,01 (1,44)
FINGERNAGEL	0,82 (1,33)	0,77 (1,23)	0,996	0,79 (1,27)
^A MANN-WHITNEY-U-TEST WURDE ANGEWANDT.				
^B FÜR N = 47 PATIENTEN.				
^C FÜR N = 91 PATIENTEN.				

Zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen Pruritusqualität und Wirkstoffpräferenz wurde der Eppendorfer Juckreizfragebogen eingesetzt. Es stellte sich die Frage, ob die Art der Pruritusempfindung der Patienten die Präferenz hinsichtlich der topischen Pruritustherapie beeinflussen würde. In Tabelle 11 sind die jeweiligen Mittelwerte, Standardabweichungen und P-Werte für einzelne im Fragebogen erfassten Items aufgelistet. Die insgesamt 47 genannten Items wurden von den Autoren des Fragebogens mittels sechs Überkategorien (siehe Tabelle 11) thematisch geordnet. Im Folgenden werden die Items mit den höchsten Mittelwerten in jeder Kategorie besonders hervorgehoben. Den höchsten Mittelwert unter den sensorischen Items erreichte „durchdringend“ mit 1,43 (+/- 1,69). Für Polidocanol zeigte sich ein Wert von 1,14 (+/- 1,61) und für Menthol von 1,71 (+/- 1,74). Ein signifikanter Unterschied zwischen der Mentholgruppe und der Polidocanolgruppe konnte nicht festgestellt werden ($p = 0,092$). Bei den affektiven Items war für „hartnäckig“ 2,10 (+/- 1,71) der höchste Mittelwert auszumachen. In der Polidocanolgruppe betrug der Mittelwert 1,82 (+/- 1,72) und in der Mentholgruppe 2,35 (+/- 1,68) ($p = 0,149$).

Zur Beschreibung der zeitlichen Komponente zeigte das Item „abends“ mit einem Mittelwert von 2,23 (+/- 1,63) die höchste Ausprägung (Polidocanol 2,05 (+/- 1,60), Menthol 2,40 (+/- 1,66), $p = 0,261$). Beim Kratzverhalten war „ständiger Zwang zu kratzen“ mit einem Wert von 2,16 (+/- 11,53) am ausgeprägtesten (Polidocanol 1,98 (+/- 11,59), Menthol 2,33 (+/- 11,46), $p = 0,289$). In der Kategorie „Umgang mit Juckreiz“ wurde das Item „Kratzen“ mit einem Wert von 2,20 (+/- 1,78) am häufigsten von den Patienten genannt (Polidocanol 2,09 (+/- 1,74), Menthol 2,29 (+/- 1,83) $p = 0,515$). Allerdings folgte mit einem Mittelwert von 2,16 (+/- 1,78) dicht dahinter das Item „eincremen“ auf Platz zwei dieser Kategorie (Polidocanol 2,07 (+/- 1,77), Menthol 2,25 (+/- 1,79) $p = 0,582$).

In der statistischen Auswertung mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Test zeigte sich sowohl für die Polidocanol- als auch die Menthol-Präferenz bei keinem der untersuchten Items eine statistische Signifikanz. Das Item „lokalisierbar“ war mit $p = 0,055$ am nächsten am Signifikanzniveau ($p < 0,05$), konnte dies allerdings knapp nicht erreichen. Für dieses Item betrug der Mittelwert in der Mentholgruppe 2,08 (+/- 1,81) und der der Polidocanolgruppe 1,43 (+/- 1,73). Mit einem P-Wert von 0,068 konnte sich zudem das Item „in Bettwärme stärker“ deutlicher dem Signifikanzniveau annähern als die anderen untersuchten Items.

3.2.5 Schädigungsgrad der Hautbarriere

Bei ausgewählten Studienpatienten ($n = 15$) wurde vor Therapiebeginn mit Menthol und Polidocanol eine TEWL-Messung durchgeführt, um anhand des transdermalen Wasserverlusts Informationen über die Funktion der Hautbarriere zu erhalten. Acht der 15 untersuchten Patienten bevorzugten an Tag drei der Studie Polidocanol und sieben Menthol. Bei allen Patienten wurden Messungen sowohl auf läsionaler als auch auf nicht läsionaler Haut durchgeführt. Für die nicht läsionalen Hautstellen konnte ein transepidermaler Wasserverlust von im Mittel $21,07$ ($\pm 13,18$) $\text{g/cm}^2/\text{h}$ gemessen werden. Im Vergleich dazu zeigten sich die läsionalen Messwerte deutlich erhöht. Es ergab sich ein läsionaler Mittelwert von $48,13$ ($\pm 20,26$) $\text{g/cm}^2/\text{h}$. Zur Signifikanztestung wurde der Mann-Whitney-U-Test herangezogen, welcher mit einem P-Wert von unter 0.001 ein klar signifikantes Ergebnis erreichte.

Zur besseren Visualisierung wurden die Daten in Form von vier Boxplots organisiert (Abbildung 11). Höhere Werte auf der Y-Achse gehen mit einem höheren Schädigungsgrad der Hautbarriere einher. Die Skalierung der Y-Achse ist zu beachten, da die zwei Plots zu läsionaler Haut auf deutlich höherem Messniveau liegen als die zwei zu nicht läsionaler Haut. Für jeden Hautzustand bildet jeweils ein Plot die Menthol- und eine Polidocanoltherapie ab.

Der Mittelwert unter Polidocanoltherapie in der läsionalen Gruppe lag bei $48,75$ $\text{g/cm}^2/\text{h}$ mit einer Standardabweichung von ($\pm 22,89$) $\text{g/cm}^2/\text{h}$. Der Mittelwert unter Mentholtherapie bei $47,43$ $\text{g/cm}^2/\text{h}$ mit einer Standardabweichung von ($\pm 18,59$) $\text{g/cm}^2/\text{h}$. Zur Signifikanztestung wurde erneut der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Es zeigte sich kein signifikantes Ergebnis im Vergleich der beiden Präparate ($p = 0,817$)

In der nicht läsionalen Gruppe ließ sich ein Mittelwert für die Polidocanolgruppe von $20,00$ ($\pm 13,10$) $\text{g/cm}^2/\text{h}$ gegenüber $22,29$ $\text{g/cm}^2/\text{h}$ ($\pm 14,21$) für Menthol errechnen. Ein signifikanter Unterschied

bezüglich der Therapieentscheidung konnte nicht festgestellt werden ($p = 0,907$). Auch Trends waren nicht ersichtlich.

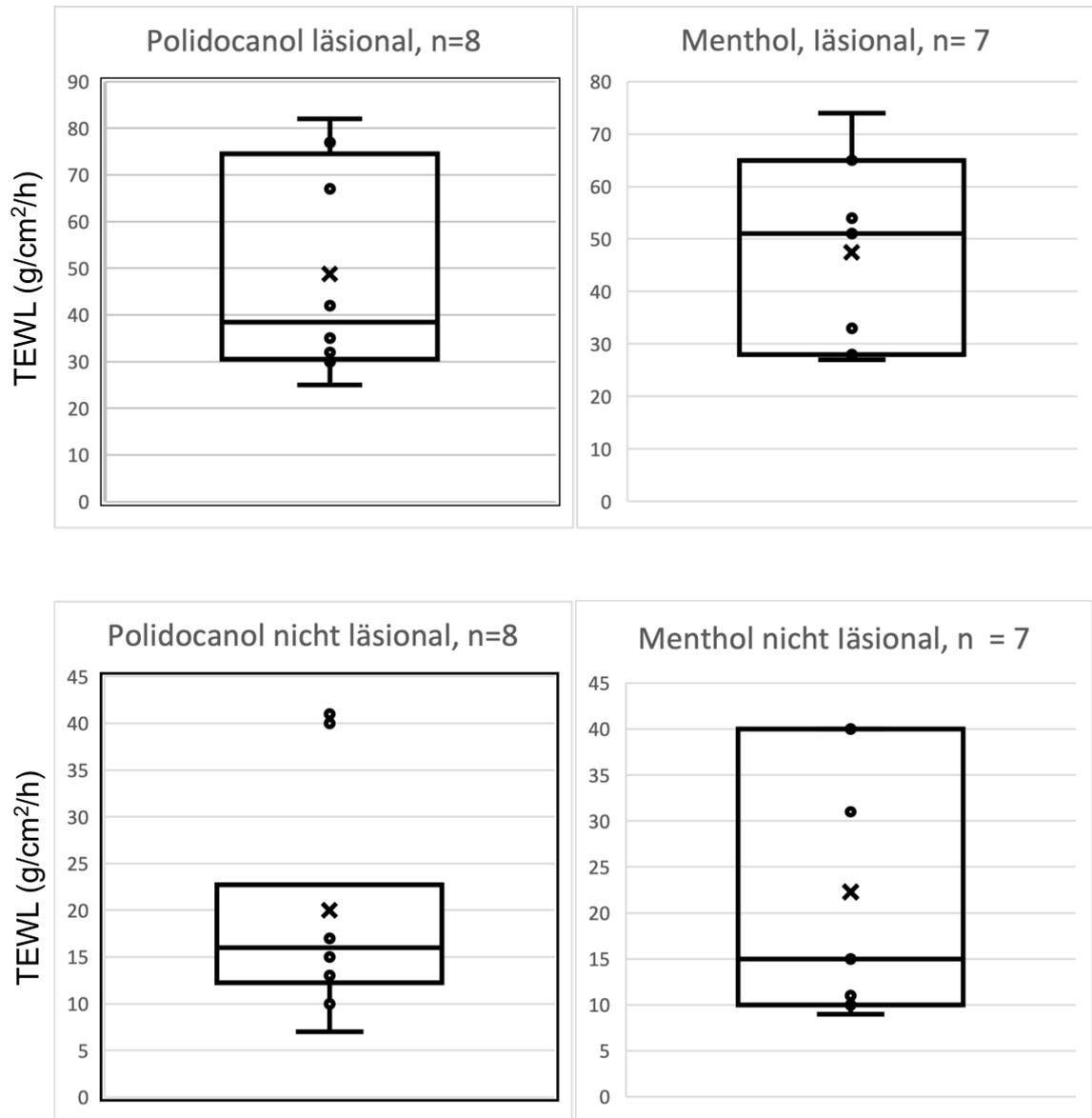


Abbildung 11: Hautbarriere-Messung mittels TEWL

3.3. Pruritusprävalenz

3.3.1 Prävalenzerhebung 2019

Zwischen dem 27. Mai und 28. August 2019 konnten 310 hospitalisierte Patienten im Klinikum am Biederstein München erfasst werden. Bei 153 der 310 Patienten wurde in diesem Rahmen das Symptom Pruritus in der Patientenakte dokumentiert. Dies entspricht einer Pruritusprävalenz von 49,4 % unter hospitalisierten Patienten (Tabelle 12).

Tabelle 12: Pruritusprävalenz Gesamtkollektiv 2019

Pruritus	153	49,4 %
Kein Pruritus	157	50,6 %
Gesamt	310	100 %

In der statistischen Auswertung zeigte sich, dass keiner der 53 Patienten, die im Rahmen einer allergologischen Behandlung hospitalisiert waren, unter Pruritus litt (Tabelle 13). Dies stand auch damit im Zusammenhang, dass diese Patienten für ihre Behandlung größtenteils elektiv einbestellt waren.

Tabelle 13: Patientenkollektiv ohne Pruritus 2019

Kein Pruritus	104	66,2 %
Allergiepationen	53	33,8 %
Gesamt	157	100 %

Um an dieser Stelle Datenverfälschungen zu vermeiden, wurde entschieden, in der weiteren Auswertung alle Patienten, die aufgrund einer Allergietestung oder Desensibilisierungsbehandlung hospitalisiert wurden, in der Berechnung nicht zu berücksichtigen. Nach Korrektur resultiert eine Pruritusprävalenz von 59,5 % für hospitalisierte dermatologische Patienten (Tabelle 14).

Tabelle 14: Pruritusprävalenz ohne Allergie-Patienten 2019

Pruritus	153	59,5 %
Kein Pruritus	104	40,5 %
Gesamt	257	100 %

3.3.2 Prävalenzerhebung 2020

In der zweiten Datenerhebungsepisode zwischen dem 12. Juni und 30. September 2020 wurden insgesamt 895 hospitalisierte Patienten im Klinikum am Biederstein München erfasst.

277 der 895 Patienten wurden aufgrund einer Erkrankung hospitalisiert, die gemäß aktuellem dermatologischem Konsens mit Pruritus assoziiert sind. Zu den Erkrankungen zählten unter anderem Dermatitisen, Autoimmunerkrankungen, Arzneimittelreaktionen sowie Prurigo-Erkrankungen und parasitäre Besiedlungen. Eine vollständige Auflistung erfolgt in Tabelle 15. Dieses Patientenkollektiv mit potenziell bestehendem Pruritus bildete in der weiteren statistischen Analyse die Gruppe 1.

Tabelle 15: Als pruritogen klassifizierte Erkrankungen

GRUPPE 1	ERKRANKUNGEN	ANZAHL
Atopische Dermatitis	Atopische Dermatitis, Prurigo Besnier	40
Dermatitis andere	Dyshidrosis, Nummuläres Ekzem, Pityriasis rubra pilaris, Hyperkeratotisch-rhagadiformes Ekzem, Erythema exsudativum multiforme, Ekzema herpeticatum	56
Autoimmun	Bullöses Pemphigoid, Pemphigus vulgaris, Dermatomyosits, Lupus erythematodes	45
Skabies	Skabies, Skabies crustosa	36
Psoriasis	Psoriasis vulgaris, Psoriasis guttata,	30

	Psoriasis inversa, Psoriasis palmoplantaris	
Arzneimittel	Arzneimittlexanthem	21
Prurigo Gruppe	Prurigo simplex, Prurigo nodularis, generalisierter Pruritus	14
Urtikaria	Chronisch rezidivierende Urtikaria, Urtikarielles Ekzem	5
Lichen planus	Lichen planus	4
Andere	Morbus Darrier, Morbus Grover, Tinea corporis, Dorfman-Chanarin Krankheit,	26

Insgesamt wurden 189 Patienten hospitalisiert, bei denen hauptsächlich Erkrankungen vorlagen, die nicht als pruritogen gelten. Häufige Krankheitsbilder stellten unter anderem virale und bakterielle Infektionen, diverse Vaskulitiden und Alopezien dar (Tabelle 16). Dieses Patientenkollektiv bildeten im Folgenden die Gruppe zwei.

Tabelle 16: Als nicht pruritogen klassifizierte Erkrankungen

GRUPPE 2	ERKRANKUNG	N = 189
Viral	Herpes Zoster, Herpes simplex, Varizellen	
Bakteriell	Erysipel, Phlegmone,	
Alopezie	Alopezia areata	
Akut allergisch	Angioneurotisches Ödem	
Vaskulitiden	Leukozytoklasische Vaskulits, Livedo	
Autoimmun	Pyoderma gangraenosum	
Andere	Chronische Hautulcera, Stauungsekzem Photodermatitis	

Eine Sonderstellung nahmen alle die Patienten ein, die aufgrund einer allergologischen Behandlung hospitalisiert wurden, siehe auch Prävalenzbestimmung des Jahre 2019. Bei 139 der 895 hospitalisierten Patienten wurde eine Allergietestung oder Desensibilisierungsbehandlung durchgeführt. Diese Patienten bildeten die Gruppe 0.

Neben genannten allergologischen Patienten wurden auch Patienten der Gruppe 0 zugeführt, die eine stationäre operative Therapie erhielten. Eine häufige dermatologische Operationsindikation stellt die Exzision oder Nachresektion von Hauttumoren dar. Neben histologisch bestätigten malignen Tumoren wie spinozellulären Karzinomen, Basalzellkarzinomen und malignen Melanomen wurden auch Malignom verdächtige Naevi reseziert.

Weitere Indikationen für chirurgische Interventionen stellen Abszess- und Dekubitusbehandlungen dar (Tabelle 17). 290 Patienten wurden im Erhebungszeitraum aufgrund einer operativen Therapie hospitalisiert und gehörten folglich der Gruppe 0 an. Zusammenfassend ergibt sich ein Gruppenumfang von 423 Patienten. Die genaue Diagnosenverteilung wird in Abbildung 12 dargestellt.

Tabelle 17: OP- und Allergie-Patienten

OPERATION	N = 290	ALLERGIE	N = 139
Exzision Hauttumor		Testung	
Akne inversa		Hyposensibilisierung	
Abszess			
Dekubitus			

Anhand der Datenerhebung 2020 ergibt sich ein Anteil von 30,9 % für Patienten mit potenziell bestehendem chronischem Pruritus am Gesamtkollektiv aller hospitalisierten Patienten (Tabelle 18, Abbildung 12).

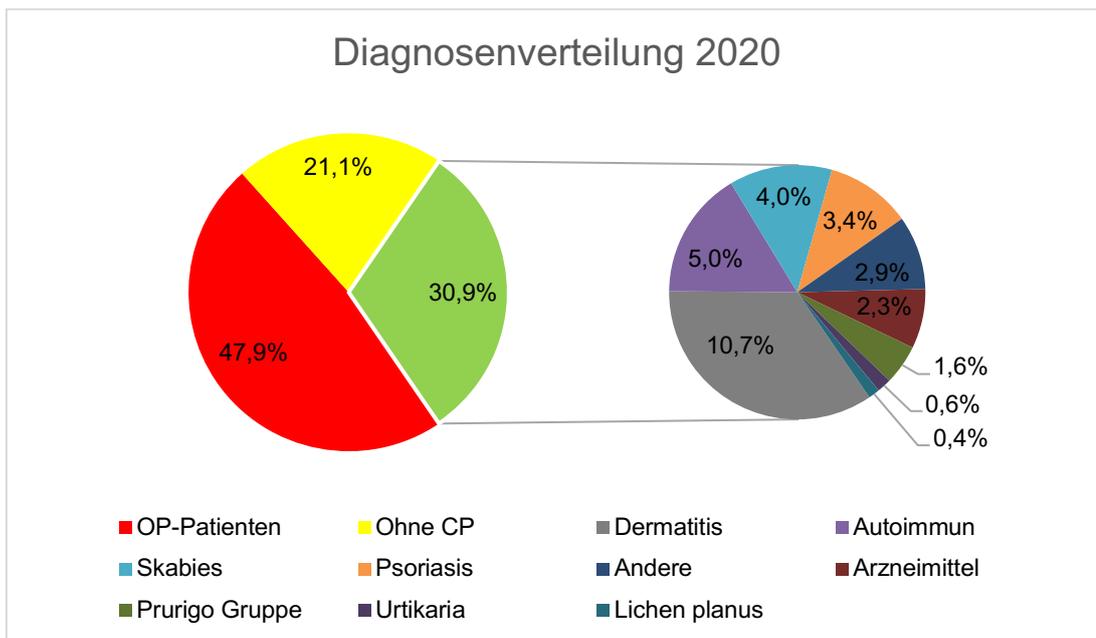


Abbildung 12: Diagnoseverteilung 2020

Hellgrün: Patienten mit Pruritus; rechter Kreis: Aufschlüsselung nach Diagnosen

Nach Bereinigung der Daten durch die Entfernung der Patientengruppe 0 steigt die Pruritusprävalenz bei hospitalisierten dermatologischen Patienten im Jahre 2020 auf 59,4 % (Tabelle 18).

Tabelle 18: Patientenkollektiv 2020

GRUPPE	HÄUFIGKEIT	REL. HÄUFIGKEIT
PRURITUS	277	30,9 %
OP / ALLERGIE	429	47,9 %
- DAVON OP	290	32,4 %
- DAVON ALLERGIE	139	15,5 %
KEIN PRURITUS	189	21,1 %
GESAMT	895	100 %

Tabelle 19: Potenzielle Pruritushäufigkeit ohne Allergie und OP 2020

GRUPPE	HÄUFIGKEIT	REL. HÄUFIGKEIT
PRURITUS	277	59,4 %
KEIN PRURITUS	189	40,6 %
GESAMT	466	100 %

a	47,9% Allergie / Operation n = 429	30,9% Pruritus n = 277	21,1% Kein Pruritus n = 189
		b	
		59,4 % Pruritus n = 277	40,6% Kein Pruritus n = 189

Abbildung 13: Potenzielle Patientenverteilung Pruritus

(a) Relative und absolute Wahrscheinlichkeit Gesamtkollektiv

(b) Relative und absolute Wahrscheinlichkeit ohne Allergie/Operationen

3.4. Kostenkalkulation der favorisierten Therapie

Die Kosten für 100 g der beiden topischen Antipruriginosa Menthol und Polidocanol werden beispielhaft anhand der Preise der Internetapotheke „mein Pharmaversand“ kalkuliert (meinpharmaversand.de, 2021).

Bei einem Einkaufspreis von 51,00 € für 100 g des Wirkstoffs Menthol sowie einer gängigen Wirkstoffkonzentration von 2 % ergeben sich Wirkstoffkosten von 1,02 € pro 100 g Mixtur (Tabelle 20). Nach Addition der Kosten für die benötigte Menge der Grundsubstanz DAC-Basiscreme (Tabelle 21) resultieren Gesamtkosten von 2,21 € für 100 g Menthol-haltige Creme (Tabelle 22) (meinpharmaversand.de, 2021).

Polidocanol-haltige Cremes enthalten in der Regel zu 10 % den genannten Wirkstoff. Bei einem Einkaufspreis von 84,00 € für 100 g Polidocanol betragen die Wirkstoffkosten für 100 g der Mixtur 8,40 € (Tabelle 20). Wird auch an dieser Stelle die adäquate Menge der Grundsubstanz DAC-Basiscreme ergänzt (Tabelle 21), belaufen sich die Endkosten für 100 g dieses Polidocanol-haltigen Präparats auf 9,50 € (Tabelle 22).

Tabelle 20: Wirkstoffkosten für 100 g Mixtur

	MENTHOL	POLIDOCANOL
KOSTEN PRO 100 GRAMM	51,00 €	84,00 €
KOSTEN 1 GRAMM	0,51 €	0,84 €
WIRKSTOFFMENGE IN MIXTUR	2 g	10 g
WIRKSTOFFKOSTEN FÜR MIXTUR	1,02 €	8,40 €

Tabelle 21: Kosten Grundsubstanz DAC-Basiscreme in 100 g

	MENTHOL	POLIDOCANOL
KILOGRAMMKOSTEN	12,18 €	12,18 €
GRAMMKOSTEN	0,01218 €	0,01218 €
SUBSTANZ IN 100 G MIXTUR	98 g	90 g
KOSTEN FÜR 100 G MIXTUR	1,19 €	1,10 €

Tabelle 22: Kosten für 100 g Mixtur Wirkstoff in DAC-Basiscreme

	MENTHOL	POLIDOCANOL
WIRKSTOFFKOSTEN IN 100G	1,02 €	8,40 €
GRUNDSUBSTANZKOSTEN	1,19 €	1,10 €
MIXTURKOSTEN 100G	2,21 €	9,50 €
PREISDIFFERENZ	- 7,29 €	+ 7,29 €

Unter Berücksichtigung der Kosten aller Einzelkomponenten zur Herstellung einer Menthol- und Polidocanol-haltigen Creme ergibt sich eine Kostendifferenz von 7,29 € für beide Präparate (Tabelle 22). Die genannte Differenz zugunsten von Menthol ergibt sich durch die geringere Wirkstoffkonzentration bei geringeren Einkaufspreisen. Die Kosten einer Wirkstoffmenge betragen für Menthol weniger als ein Viertel im Vergleich zu Polidocanol ($2,21 \text{ €} / 9,50 \text{ €} = 23 \%$).

Im Rahmen der Datenerhebung im Jahr 2020 konnten 277 Patienten detektiert werden, die binnen des dreimonatigen Beobachtungszeitraums im Klinikum am Biederstein aufgrund einer pruritogenen Erkrankung hospitalisiert wurden. Um die jährlichen Gesamtkosten der topischen Pruritustherapie für eine

dermatologische Klinik in Deutschland beispielhaft zu berechnen, erfolgte eine Hochrechnung der detektierten Patientenzahlen auf ein Jahr. Im Weiteren wird daher von einer jährlichen Fallzahl von 1108 Patienten ausgegangen, die eine topische antipruritische Therapie erhalten (Tabelle 23).

Tabelle 23: Kalkulation Prurituspatienten pro Jahr

	GESAMT	PRURITUS
3 MONATE	895	277
1 JAHR (ERRECHNET)	3580	1108

Da häufig nur Polidocanol-haltige Cremes im stationären Setting angeboten werden, ergeben sich gemäß der näherungsweise bestimmten jährlichen Fallzahl von 1108 Patienten und einem geschätzten Verbrauch von 100 g Mixtur pro Patienten während des stationären Aufenthaltes jährliche Gesamtkosten von 10.526,00 € (Tabelle 24).

Tabelle 24: Kosten Menthol und Polidocanol

ANTEIL	PATIENTEN	POLIDOCANOL	MENTHOL	GESAMT
	1	9,50 €	2,21 €	
100 %	1108	10.526,00 €	2.449,00 €	
55,5 %	615		1.359,15 €	
44,5 %	493	4.683,50 €		
100 % (55,5% + 44,5 %)	1108	4.683,50 €	1.359,15 €	6.042,65 €

Ein Wechsel auf die standardmäßige Verwendung des topischen Antipruriginosums Menthol würde gemäß Tabelle 24 die jährlichen Kosten auf 2.449,00 € reduzieren. Es ergibt sich eine Kostenersparnis von 76,7 % (8.077,00 €) pro Jahr (siehe Tabelle 25).

Tabelle 25: Kostenersparnis bei Umstieg auf Menthol

100 % Polidocanol	10.526,00 €
100 % Menthol	2.449,00 €
Kostenersparnis	8.077,00 € (76,7 %)

Als drittes Modell wurde zudem die Kostenersparnis bei Umstellung der topischen Therapie gemäß den Präferenzergebnissen dieser Studie kalkuliert. Wird von einer Verwendung von Menthol in 55,5 % und Polidocanol in 44,5 % der Fälle ausgegangen, resultieren jährliche Therapiekosten von 6.042,65 €. Eine Umstellung der standardmäßigen Verwendung von Polidocanol auf dieses patientenorientierte Therapiekonzept kann eine Kostenersparnis von 4.483,35 € erreichen. (Tabelle 26). Dies entspricht einer prozentualen Kosteneinsparung von 42,3 %.

Tabelle 26: Kostenersparnis Behandlung nach Präferenz Einmaldosis

100 % Polidocanol	10.526,00 € (100 %)
55,5 % Menthol / 44,5 % Polidocanol	6.042,65 €
Kostenersparnis	4.483,35 € (42,3 %)

4. Diskussion

Die vorliegende Studie beschäftigte sich erstmalig mit einem direkten Vergleich von Polidocanol- und Menthol-haltigen Externa. Es wurde untersucht, welches der beiden Arzneimittel von den 110 Studienteilnehmern hinsichtlich dessen prurituslindernden Effekts präferiert wurde. Es erfolgte eine Einteilung in Untergruppen anhand der Charakteristika Geschlecht, Alter, Einzeldiagnosen, Diagnosegruppen, Pruritusintensität, Lebensqualitätsbeeinträchtigung, Pruritusqualität und Schädigung der Hautbarriere. Aufgrund des Studiendesigns und der größtenteils fehlenden Signifikanz der Studienergebnisse können aus diesen keine eindeutigen Aussagen oder Therapieempfehlungen abgeleitet werden. Es wurden allerdings Trends und Tendenzen beobachtet, deren potenzieller Einfluss auf künftige Handlungsempfehlungen im Folgenden ausführlich diskutiert werden. Nachfolgend wird die erfolgte Pruritusprävalenzerhebung hinsichtlich ihrer Methodik und Ergebnisse für die Jahre 2019 und 2020 genauer betrachtet und in den Kontext anderer Studien gestellt, um ihre Bedeutung besser einordnen zu können. Abschließend sollen die Ergebnisse des Wirtschaftlichkeitsvergleichs von Menthol- und Polidocanol-haltigen Externa genauer analysiert werden. Die vorliegende Studie kann als Pilotstudie betrachtet werden und zeigt interessante Forschungsmöglichkeiten auf, die in zukünftigen Studien genauer untersucht werden sollten.

4.1. Studieninterpretation

4.1.1 Studienpopulation

Primäres Ziel dieser Studie war die Beantwortung der Frage, welcher der getesteten Wirkstoffe Menthol oder Polidocanol von den Teilnehmern präferiert wird. Im Gesamtkollektiv bevorzugte eine knappe Mehrheit (55,5 %) eine topische Therapie mit Menthol gegenüber Polidocanol (44,5 %). Vereinfacht bedeutet das, dass von 20 untersuchten Patienten im Durchschnitt elf Menthol und nur neun Patienten Polidocanol wählten. Rückschlüsse über eine statistische Signifikanz dieses Einzelergebnisses lässt das Studiendesign

nicht zu, da für eine Signifikanzprüfung mindestens zwei Variablen notwendig gewesen wären.

Aussagen über die generelle Wirksamkeit der beiden Wirkstoffe können durch die durchgeführte Studie nicht getroffen werden, da hierfür kontrollierte Studien notwendig gewesen wären. Wie in der Einleitung beschrieben, wird für beide Wirkstoffe von einer Wirksamkeit in der Pruritus-therapie ausgegangen. Das in dieser Studie tendenziell ausgeglichene Präferenzergebnis nahe der 50 % gibt uns keinen Grund, an einer bestimmten Berechtigung beider Präparate in der Pruritus-therapie zu zweifeln.

Vorliegende Studie zeigt ein ausgeglichenes Verhältnis von weiblichen zu männlichen Teilnehmern. Ein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied im Hinblick auf die Präferenz zu Menthol oder Polidocanol konnte nicht festgestellt werden. Der relative Mittelwert bewegte sowohl für weibliche (Menthol 54,4 %, Polidocanol 45,6 %) als auch männliche (Menthol 56,7 %, Polidocanol 43,3 %) Patienten sehr nahe der Gesamtpräferenzen (Menthol 55,5 %, Polidocanol 44,5 %).

Die Analyse des Patientenalters ergab, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Altersgruppen "18-40 Jahre", "40-65 Jahre" und "> 65 Jahre" festgestellt wurden, und es wurden auch keine eindeutigen altersspezifischen Trends beobachtet. Nur bei der Einteilung in Altersdekaden konnten leichte Tendenzen erkannt werden, insbesondere bei den 50-80-Jährigen, die eine leichte Präferenz für Menthol zeigten. Von den über 80-Jährigen wurde hingegen vorwiegend Polidocanol bevorzugt. Die Tatsache, dass die Untersuchung des Patientenalters keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Altersgruppen aufzeigte, deutet darauf hin, dass das Alter möglicherweise nicht der wichtigste Faktor bei der Entscheidung für eine prurituslindernde Therapie ist. Es ist jedoch sinnvoll, das Merkmal Alter in zukünftigen Studien erneut zu untersuchen, da es einfach zu erheben ist und möglicherweise einen Einfluss auf die Präferenz von prurituslindernden Therapien hat.

4.1.2 Diagnosen und Diagnosegruppen

Die Stichprobe von 110 Patienten zeichnete sich bezüglich der pruritogenen dermatologischen Diagnosen durch eine große Heterogenität aus. So litten die Patienten unter 27 verschiedenen Einzeldiagnosen. Für einzelne Diagnosegruppen ergaben sich dadurch teilweise sehr kleine Patientenkohorten (siehe Abbildung 6). Obwohl die Tendenz in Richtung Menthol oder Polidocanol bei Einzelerkrankungen deutlicher ausfiel als für die Gesamtgruppe, konnte aufgrund der geringeren Stichprobengröße kein signifikantes Ergebnis erzielt werden.

Für Folgestudien ergeben sich daraus verschiedene Möglichkeiten. Eine Option wäre, Randdiagnosen von vornherein auszuschließen, wie zum Beispiel die 12 Erkrankungen, die in dieser Studie nur einmal aufgetreten sind. Alternativ könnte sich die Untersuchung auf häufige Einzeldiagnosen wie atopische Dermatitis oder Psoriasis vulgaris beschränken. Allerdings würde dies die Möglichkeit einschränken, Aussagen über das gesamte dermatologische Patientengut zu treffen. Eine andere sinnvolle Maßnahme könnte darin bestehen, die Anzahl der Studienteilnehmer über die bisherigen 110 hinaus zu erweitern, insbesondere für häufig auftretende Krankheitsbilder, um möglicherweise das statistische Signifikanzniveau zu erreichen.

Die vorliegenden Ergebnisse könnten bei der Schätzung einer angemessenen Ziel-Stichprobengröße für zukünftige Studien genutzt werden. Dadurch könnte die Zuverlässigkeit und Validität zukünftiger Studienergebnisse erhöht werden.

Auch wenn Patienten mit atopischer Dermatitis (59 %) und Psoriasis vulgaris zu (71 %) zu einem höheren Prozentsatz Menthol bevorzugten, konnte in der statistischen Analyse kein signifikanter Trend Unterschied der Präferenz gegenüber Menthol oder Polidocanol detektiert werden (atopische Dermatitis: $p = 0,701$; Psoriasis vulgaris: $p = 0,198$). Es ist offensichtlich, dass die Stichprobengröße für die Untergruppen atopische Dermatitis ($n = 22$) und

Psoriasis vulgaris (n = 13) klein war. Um gegebenenfalls doch einen Signifikanznachweis für Diagnosegruppen zu erreichen, empfehlen wir weitere Studien mit umfangreicheren Stichproben.

Im Gegensatz zur Leitlinienempfehlung zu chronischem Pruritus, in der sowohl Polidocanol als auch Menthol empfohlen werden, finden die genannten Wirkstoffe in den spezifischen Leitlinien zu einigen häufigen pruritogenen Erkrankungen keine Erwähnung (Nast et al., 2021, Ständer et al., 2022, S. 16, Werfel et al., 2014, S. 47).

Bereits Mitte der 80er-Jahre des 20. Jahrhunderts wurde Menthol als „traditioneller“ Wirkstoff zur Behandlung der atopischen Dermatitis bezeichnet (Millikan, 1984). Obwohl Menthol eine potenzielle prurituslindernde Wirkung bei dieser Erkrankung hat, wird es in der aktuellen deutschen Leitlinie zur Therapie von atopischer Dermatitis im Gegensatz zu Polidocanol nicht erwähnt. Polidocanol kann gemäß den Leitlinien-Autoren auf Basis klinischer Erfahrungsberichte und offenen Studien eine ergänzende antipruritische topische Therapie bei der atopischen Dermatitis „erwogen werden“ (Werfel et al., 2014, S. 47).

Angelova-Fischer et al. verglichen in ihrer Studie aus dem Jahr 2014 die Wirksamkeit des Mentholderivats „Menthoxipropanediol“ mit jener von topischem Hydrocortison bei Patienten mit atopischer Dermatitis. Wenngleich das Studiendesign keine eindeutigen Rückschlüsse auf die Wirksamkeit des Mentholderivats zuließ, konnte keine Unterlegenheit gegenüber der antiinflammatorischen Hydrocortisonverbindung herausgestellt werden (Angelova-Fischer et al., 2014). Auch wenn ein Wirksamkeitsbeweis von Menthol mittels kontrollierter Studien für die atopische Dermatitis pendent ist, könnte auf Basis zukünftiger Studien dieser Art erwogen werden, neben Polidocanol auch Menthol als additive topische Therapie in die Leitlinie der atopischen Dermatitis aufzunehmen.

In der aktuellen deutschen Leitlinie zur Psoriasis vulgaris findet sich für keine der beiden topischen Therapeutika Menthol und Polidocanol eine Anwendungsempfehlung (Nast et al., 2021). Bereits in diversen Studien konnte eine hohe Pruritusprävalenz in diesem Patientenkollektiv herausgestellt werden. Yosipovitch et al. ermittelten in ihrer Studie um die Jahrtausendwende eine Pruritusprävalenz von ca. 85 % unter Psoriasis-Patienten (Yosipovitch et al., 2000). In einem Review aus dem Jahr 2016 geben die Autoren nach Auswertung zahlreicher Studien eine Pruritusprävalenz von 60 % bis 90 % unter Patienten mit Psoriasis vulgaris an (Szepietowski et al., 2016). Ein Grund für die fehlende Empfehlung einer topischen antipruritischen Therapie könnte unserer Meinung nach die breite Verfügbarkeit systemischer Therapien mit Biologika zur zielgerichteten Therapie der Psoriasis vulgaris darstellen. Dennoch halten wir eine topische symptomatische Therapie für Patienten bei Pruritusspitzen für wichtig und sinnvoll.

Auch für die Leitlinie der Psoriasis vulgaris könnte anhand der Ergebnisse vorliegender Studie und weiterer kontrollierter Studien die Nennung von Menthol und Polidocanol als additive und symptomatische topische Therapie erwogen werden. Eine Nennung dieser Therapieoption könnte in ähnlicher Weise zu der Empfehlung von Polidocanol im Rahmen der atopischen Dermatitis erfolgen.

4.1.3 Pruritusintensität und Lebensqualität

Im Rahmen der dreitägigen Behandlung im Klinikum am Biederstein wurde den Patienten zusätzlich zu der geplanten Therapie nach der medizinischen Routine Menthol und Polidocanol zur Verfügung gestellt. Die NRS-Skala ermöglicht eine Wertangabe von null bis zehn. Unter Auswertung der an Tag null und Tag drei abgegebenen NRS-Werte zeigte sich für die gesamte Studienpopulation (n = 110) eine Abnahme der Pruritusintensität um 4,65 von 6,71 auf 2,06. Diese Reduktion um 69,3 % ($4,65 / 6,71$) wurde als deutlicher Rückgang der Pruritusintensität gewertet. Bezogen auf die Fragestellung

vorliegender Forschungsarbeit gilt es allerdings den Unterschied in den beiden Subgruppen Menthol und Polidocanol zu betrachten. Sowohl die Ausgangswerte (Menthol: 6,67; Polidocanol: 6,75) als auch die Endwerte (Menthol: 2,12; Polidocanol: 2,00) lagen genauso wie das Delta (Menthol: 4,58, Reduktion um 68,7 %; Polidocanol: 4,73, Reduktion um 70,0 %) nahe beieinander und zeigten nachvollziehbar für keinen der Werte in der statistischen Analyse einen signifikanten Unterschied zueinander. In vorliegender Studie ergaben sich somit keine Hinweise auf eine stärkere Pruritusreduktion durch Menthol oder durch Polidocanol.

Der Einfluss anderer therapeutischer oder medizinischer Maßnahmen muss bei der Interpretation der Pruritusreduktion im Zeitverlauf berücksichtigt werden. Welchen genauen Anteil die Studienmedikation an der insgesamten NRS-Abnahme von 69,3 % (n = 110) hatte, lässt sich anhand der Studiendaten nicht bestimmen. Während der Hospitalisierung erhielten die Patienten zielgerichtete Therapien der Grund- und Begleiterkrankungen gemäß der medizinischen Routine. Dazu gehören auch in der gängigen Praxis angewandte systemische Therapieformen für chronischen Pruritus, welche meist off-label erfolgen und beispielsweise hoch dosierte Antihistaminika, Antidepressiva und Antikonvulsiva umfassen. Diese Confounder wurden im Rahmen der Studienplanung bewusst in Kauf genommen, da ein alternatives Studienprotokoll aus ethischen Gründen bei vorliegendem Studiendesign nicht vertretbar gewesen wäre. Eine vollständig aufgeschlüsselte Dokumentation aller verordneter Begleittherapien wird für künftige Studien empfohlen.

Ob die beobachtete NRS-Abnahme von 69,3 % (n = 110) binnen dreitägiger Hospitalisierung als allgemeines Qualitätsmerkmal für den gesamten Behandlungserfolg des dermatologischen Klinikums am Biederstein München gesehen werden kann, wird durch diese Studie nicht beantwortet. Für eine Signifikanztestung und damit einer Validierung der zugrunde liegenden These wäre ein Studiendesign mit einer Kontrollgruppe notwendig.

Für weitere Studien zu topischen Therapien bei chronischem Pruritus wäre ein ähnliches Studiendesign im ambulanten Setting interessant, in dem lediglich Patienten ausgewählt werden, für die zum Studienzeitpunkt, keine weiteren Therapien ihrer pruritogenen Grunderkrankung vorgesehen sind.

Der DLQI-Fragebogen zur Erhebung des Einflusses dermatologischer Erkrankungen auf die allgemeine Lebensqualität der Patienten ist ein häufig verwendetes Tool in der dermatologischen Forschung (Basra et al., 2008), weshalb er auch in dieser Studie Anwendung fand. Die DLQI-Werte vor Studienbeginn betragen durchschnittlich 13,2 (n = 110). Auch dessen Ergebnisse lagen in den beiden Studiengruppen mit 13,0 in der Mentholgruppe und 13,44 in der Polidocanolgruppe nahe beieinander. Die Hypothese, dass die Lebensqualitätsbeeinträchtigung einen signifikanten Einfluss auf die spätere Therapiewahl von Menthol oder Polidocanol hat, konnte weder bestätigt noch verworfen werden. In vorliegender Studie wurde der DLQI nur einmalig zu Beginn der Studie erfasst. Eine Aussage über den Verlauf oder eine eventuelle Verbesserung der Lebensqualität über den Zeitverlauf von drei Tagen ist daher nicht möglich. In weiteren Studien könnten diese Daten für den Vorher-Nachher-Vergleich zusätzlich erhoben werden.

4.1.4 Pruritusqualität und Therapiepräferenz

Bezogen auf die Gesamtkohorte ergab sich für den Eppendorfer Juckreizfragebogen eine geringere Rücklaufquote (83,6 %) als für die restlichen erhobenen Daten (100 %). Eine systematische Analyse der Ursachen wurde im Rahmen dieser Studie nicht durchgeführt. Bei einigen Patienten gelang es allerdings, sie auf die Gründe der nicht oder nur unzureichenden Beantwortung des Fragebogens anzusprechen. Eine häufige Rückmeldung der Patienten war, dass der Fragebogen zu ausführlich oder zu kompliziert gewesen sei. Die Patienten beschrieben zudem eine Verunsicherung durch die zahlreichen Adjektive im Fragebogen. Die eigene Körperwahrnehmung sei aufgrund der fluktuierenden Symptomatik schwer mit der starren Skala von 0 - 4 zu beschreiben. Obwohl diese Tatsache nicht

systematisch untersucht wurde, wird sie in dieser Arbeit nicht unerwähnt gelassen, um zur Erklärung der geringen Rücklaufquote beizutragen.

Zur Beantwortung der Hypothese, ob es unterschiedliche Präferenzen gegenüber Menthol und Polidocanol für einzelne Pruritusqualitäten gab, wurden statistische Auswertungen mittels Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Es konnte für kein Item ein Signifikanzniveau mit einem p Wert von unter 0,05 erreicht werden. Es zeigten sich allerdings zwei Items, bei denen die statistische Signifikanz nur knapp nicht erreicht wurde. Dies waren die Items „lokalisierbar“ ($p = 0,55$) und „unter Bettwärme verstärkt“ ($p = 0,68$). Für beide Items wurde Menthol von den Patienten gegenüber Polidocanol vorgezogen.

Selbst wenn die Assoziation zu lokalisierbar unklar bleibt, finden sich in der Literatur passende Assoziationen zum zweiten auffallenden Item. So ist Menthol für den kühlenden Effekt auf der Haut bekannt. Eine zu unseren Studienergebnissen passende ähnliche Beobachtung bildeten den zentralen Aspekt einer Fallstudie aus dem Jahr 2009. Frölich et al. berichteten in ihrer Publikation von der starken Wirksamkeit Menthols bei einem Patienten mit Lichen Amyloidosis. Durch denselben Patienten wurde darüber hinaus der prurituslindernde Effekt von kalten Duschen beschrieben (Frölich et al., 2009). Als weiteren Aspekt ist an dieser Stelle die vermutete pathophysiologische Wirkungsweise von Menthol zu nennen. Gemäß aktueller Studienlage wird unter anderem eine Wirkung von Menthol auf den TRPM8-Rezeptor angenommen. Peier et al. konnten den TRPM8-Rezeptor in ihrer Studie sowohl durch Kälte als auch durch Menthol aktivieren (Peier et al., 2002). Eine eng verknüpfte antipruritische Wirkung von Menthol und lokaler Kälteeinwirkung wird an dieser Stelle geschlussfolgert.

Es könnte lohnend sein, die Hypothese genauer zu prüfen, ob Patienten, die einen Zusammenhang zwischen Pruritus und Temperatur angeben, möglicherweise stärker von der lindernden Wirkung von Menthol profitieren als von einer topischen Therapie mit Polidocanol. Dies könnte ein spannendes Forschungsfeld für zukünftige Untersuchungen sein. Aufgrund der zuvor

beschriebenen Beobachtung bezüglich der unvollständigen Rücklaufquote des Eppendorfer Juckreizfragebogen könnte in zukünftigen Studien eine fokussierte Fragestellung anhand der hier erhobenen Daten diskutiert werden.

4.1.5 Transepidermaler Wasserverlust

In einem Nebenprojekt konnten 15 Patienten für TEWL-Messungen rekrutiert werden. Ziel war es, die durch Fragebögen erzielten Studienergebnisse durch objektiv erhobene Daten zu ergänzen. Wie zu erwarten, zeigten sich Unterschiede der Messergebnisse zwischen den läsional und nicht läsionalen Hautarealen der Patienten. Bezüglich der Hypothese, dass Patienten mit einer stärker geschädigten Hautbarriere Menthol oder Polidocanol bevorzugen, konnten weder anhand der Daten zu läsionaler Haut (Polidocanol 48,75 +/- 22,89 g/cm²/h; Menthol 47,43 +/- 18,59 g/cm²/h) noch der zu nicht läsionaler Haut (Polidocanol: 20,00 +/- 13,10 g/cm²/h; Menthol 22,29 +/- 14,21 g/cm²/h) Aussagen getroffen werden. Aufgrund der ausgeglichenen Ergebnisse war es nicht möglich, Trends oder Tendenzen auszumachen oder signifikante Unterschiede festzustellen. Trotz der aufwendigen Erhebung ergaben sich keine Hinweise darauf, dass TEWL-Messungen in Hinblick auf die Fragestellung dieser Studie einen Mehrwert liefern könnten. Aufgrund dieser Beobachtung ist es nicht möglich, eine Empfehlung für die Verwendung von TEWL-Messungen im Rahmen von zukünftigen Vergleichsstudien von Menthol und Polidocanol auszusprechen.

4.1.6 Beispiel für eine klinische Handlungsempfehlung

Weitere vergleichbare klinische Studien könnten dazu beitragen, Handlungsempfehlungen zu entwerfen, welche sowohl Dermatologen als auch Ärzte in der allgemeinen Patientenversorgung bei der Verschreibung Menthol- oder Polidocanol-haltiger Externa unterstützen können. Statistisch signifikante Charakteristika, welche zu konkreten Handlungsempfehlungen zur Therapie mit Menthol oder Polidocanol führen, konnten in dieser Studie nicht ermittelt werden. Trotzdem wird im Folgenden ein Beispiel für eine Empfehlung anhand spezifischer Charakteristika in einer Grafik dargestellt.

Anhand des Charakteristikums Einzeldiagnose wird ein Entscheidungsbaum mit dem entsprechenden Handlungsablauf abgebildet. Während bei der atopischen Dermatitis, der Psoriasis vulgaris, Autoimmunerkrankungen und Arzneimittelreaktionen primär eine Mentholtherapie etabliert werden könnte, wird gemäß der Tendenz der Studienergebnisse im Rahmen von Prurigo-Erkrankungen, Lichen planus und Skabies eher Polidocanol empfohlen. Sollte die primär offerierte topische Therapie keine adäquate Prurituslinderung bewirken, wird versuchsweise das Alternativpräparat ausprobiert. Für alle weiteren hier nicht namentlich aufgeführten pruritogenen Erkrankungen kann auch aufgrund der kleinen Stichproben keine Tendenz hin zu einem der beiden Antipruriginosa gesehen werden. Ähnlich dem vorgelegten Studiendesign könnten diesen Patienten geringe Mengen beider Präparate zur eigenständigen Präferenztestung offeriert werden, um so die weitere topische Therapie adäquat festzulegen.

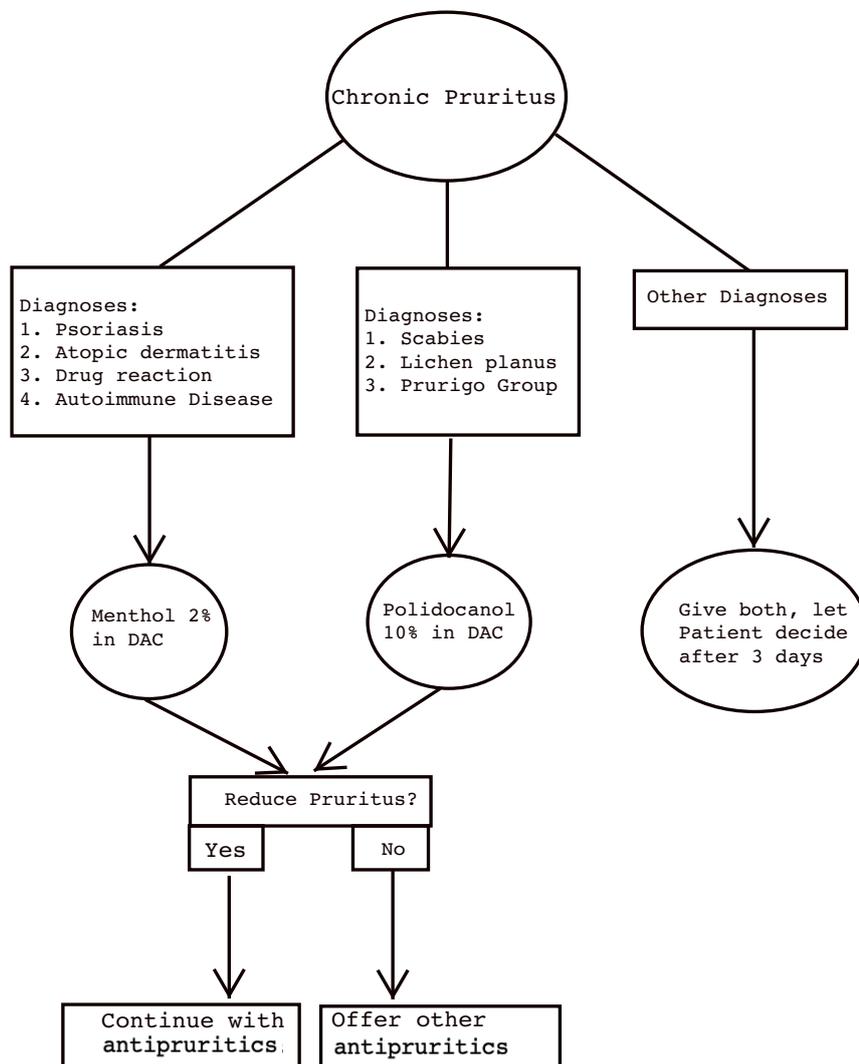


Abbildung 14: Beispiel einer Handlungsempfehlung

4.2. Prävalenzinterpretation

Zur Berechnung des Wirtschaftlichkeitsvergleichs im Folgeschritt wurden in vorliegender Forschungsarbeit Daten zur Pruritusprävalenz erhoben. Nachfolgend werden diese mit Daten aus anderen Studien verglichen. Zuvor wird die Bedeutung von Allergie- und OP-Patienten für die Datenerhebung

beleuchtet. Es handelt sich hierbei hauptsächlich um elektiv einbestellte Patienten, die größtenteils nicht unter Pruritus leiden.

Es erfolgte die Erhebung der Pruritusprävalenz in einer dermatologischen Klinik in zwei aufeinanderfolgenden Jahren anhand abweichender Verfahren. So war es möglich, die 2019 durch Befragung von 310 Patienten erhobenen Daten im Folgejahr einer Plausibilitätsprüfung zu unterziehen. Zudem gelang es, verschiedene Erhebungsmethoden zu erproben und miteinander zu vergleichen. Die weniger aufwendige Methode aus dem Jahr 2020 (Patienten mit potenziell Pruritus anhand der Diagnose) ermöglichte so den Einschluss von circa dreimal so vielen Patienten ($n = 895$) wie im Jahr 2019 ($n = 310$).

Im Jahr 2019 konnte anhand der aus der Patientenakte erhobenen Daten eine Pruritusprävalenz von 30,9 % ermittelt werden. Im Jahr 2020 ergab sich ein potenzieller Prurituswert von 49,4 % anhand der nach der Diagnose vermuteten Prurituswahrscheinlichkeit. Als ursächlich für diese stark differierenden Ergebnisse vermuteten wir unter anderem den abweichenden prozentualen Anteil an Allergie- und OP-Patienten in beiden Jahren, weshalb eine rechnerische Korrektur vorgenommen wurde. Während 2019 nur knapp 17 % des Studienkollektivs diesen beiden Patientengruppen zugeordnet wurde, lag der Anteil im Jahr 2020 bei 47,9 % und umfasste damit einen deutlich größeren Anteil an der Gesamtpatientenzahl. Während im Jahr 2020 das gesamte Patientenkollektiv der Klinik am Biederstein miteingeschlossen wurde, basierte die Erhebung im Jahr 2019 lediglich auf den beiden gemischten dermatologischen Bettenstationen. Damit wurde die Privatstation, aber viel entscheidender, auch die operativ ausgelegte Bettenstation nicht berücksichtigt. Dies könnte als möglicher Faktor für die abweichenden Ergebnisse in Betracht gezogen werden.

Um diese Verfälschung zu korrigieren, wurden alle Patienten, die aufgrund einer operativen Intervention oder für eine Allergietestung bzw. Desensibilisierungstherapie hospitalisiert wurden, in der weiteren Auswertung gesondert betrachtet. Interessanterweise resultierten nach der

vorgenommenen Korrektur für beide Erhebungszeiträume vergleichbare Prävalenzdaten für chronischen Pruritus von ca. 60 % (2019: 59,5 %; 2020: 59,4 %).

Eine weitere in diesem Zusammenhang zu betrachtende Tatsache ist, dass Allergiepationen im internationalen Kontext häufig separat von der Dermatologie betrachtet werden. In Deutschland ist Allergologie eine Zusatzbezeichnung, die neben einer anderen Facharztausbildung erworben werden kann. Die meisten allergologischen Behandlungen in Deutschland werden von Dermatologen durchgeführt (Fyhrquist et al., 2019, SIWF, 2022). Im internationalen Vergleich stellt Deutschland mit diesem Konzept einen Sonderfall dar. 19 der 28 Staaten der Europäischen Union (EU) sowie die Vereinigten Staaten von Amerika (USA) führen das Konzept eines eigenständigen Facharztes für Allergologie und Immunologie. Neben Deutschland etablierten noch drei weitere EU-Staaten die Zusatzqualifikation Allergologie. In fünf EU-Staaten existiert weder eine Facharztausbildung noch eine Zusatzausbildung (Fyhrquist et al., 2019). Zusammenfassend erfolgt die Versorgung allergologischer Patienten weltweit zum Großteil nicht durch die Dermatologie. In Europa und den USA werden Dermatologie, Allergologie und Immunologie durch separate Fachgesellschaften vertreten, die wiederum unabhängige Kongresse organisieren (AAAAI, 2022, DGAKI, 2022, EAACI, 2022). Um die internationale Vergleichbarkeit vorgelegter Prävalenzdaten zu gewährleisten, ist es somit sinnvoll, Allergiepationen, wie in dieser Studie erfolgt, gesondert auszuweisen und bei der Präferenzfassung separat zu dokumentieren.

Vergleichbare Studien über die Pruritusprävalenz unter hospitalisierten dermatologischen Patienten lagen uns nicht vor. Verglichen mit Studien über die Pruritusprävalenz in der Allgemeinbevölkerung oder unter ambulanten dermatologischen Patienten ergeben sich deutlich geringere Prävalenzdaten als in dieser Studie berechnet (Abbildung 15). Diese Tatsache erscheint unter Berücksichtigung der abweichenden Zusammensetzung des Studienkollektivs plausibel.

Die Daten vorliegender Studie basieren auf dem Patientenkollektiv einer dermatologischen Universitätsklinik und umfassen daher gegebenenfalls Patienten, bei denen weder durch den Allgemeinarzt noch durch den ambulanten Facharzt eine ausreichende Symptomkontrolle erreicht werden konnte. Zudem gilt es zu beachten, dass, wie zuvor erwähnt, es sich bei der Präferenz von 59,4 % wie in Abbildung 15 ausgewiesen, explizit um Patienten handelt, die weder OP- noch Allergiepatienten sind.

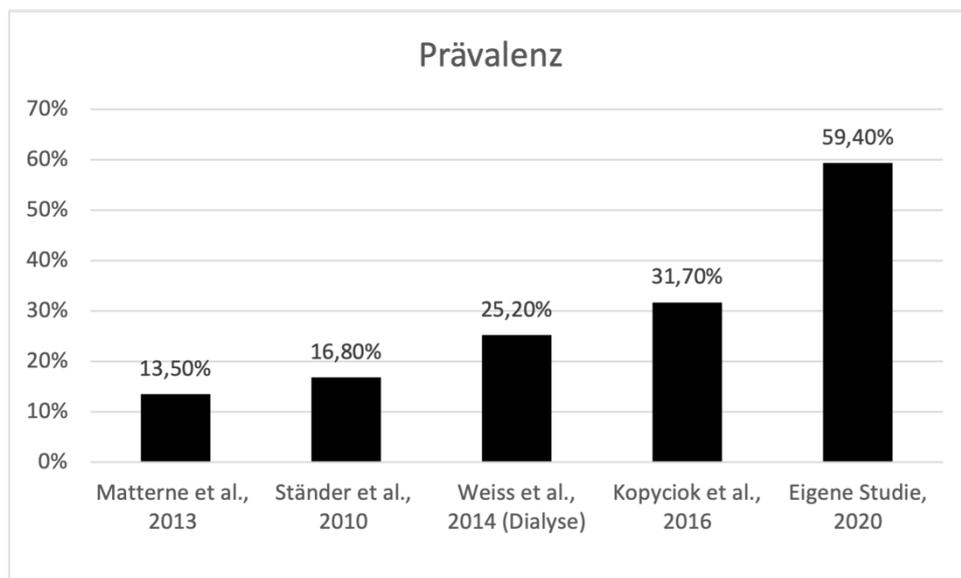


Abbildung 15: Studienvergleich von Punktprävalenzen

Mattered et al. konnten im Jahr 2013 für die Gesamtbevölkerung in Deutschland eine Prurituspunktprävalenz von 13,5 % ermitteln. Ständer et al. fokussierten sich 2010 auf die berufstätige Bevölkerung in Deutschland. In diesem Rahmen konnte eine Pruritusprävalenz von 16,8 % nachgewiesen werden. Unter speziellen Patientengruppen mit pruritogenen Grunderkrankungen war gemäß den Erwartungen eine deutlich höhere Pruritusprävalenz zu verzeichnen. So ermittelten Weiss et al. im Jahre 2014 beispielsweise eine Pruritusprävalenz von 25,2 % unter Dialysepatienten (Abbildung 15).

Kopyciok et al. erhoben 2016 in ihrer Studie eine Pruritusprävalenz von 31,7 % bei ambulanten dermatologischen Patienten. Bei detaillierter Betrachtung der

Studienergebnisse von Kopyciok et al. entspricht der Anteil von Allergie- und OP-Patienten an der Studienkohorte 32,2 %. Zur exakten Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen vorgelegter Studie wäre eine Bereinigung der Daten von Kopyciok et al. um Allergie- und OP-Patienten notwendig. In der Folge könnte auch in deren Studie eine deutlich höhere Pruritusprävalenz als die angegebenen 31,7 % resultieren.

4.3. Wirtschaftlichkeit

Aufgrund des Preisunterschieds der Wirkstoffe Menthol und Polidocanol wurde in vorliegender Studie der Frage nach möglichen Einsparpotenzialen durch die primäre Verwendung eines der beiden Wirkstoffe nachgegangen. Anhand der erhobenen Daten zur Pruritusprävalenz im Klinikum am Biederstein wurden prozentuale Einsparpotenziale kalkuliert. Die durchgeführten Modellkalkulationen konnten ein Kosteneinsparpotenzial von 42 % - 76,7 % aufzeigen. Die in dieser Studie erhobenen Daten geben daher Hinweise auf ein deutliches Kosteneinsparpotenzial durch die Verwendung des günstigeren Menthols an Stelle von Polidocanol.

Zur Berechnung möglicher Kostenreduktionen wurden zwei Modelle hinzugezogen. Die erste Modellrechnung zeigte eine mögliche Kostenreduktion um - 76,7 % und bezog sich auf den vollständigen Ersatz von Polidocanol durch Menthol. Im zweiten Modell wurden die Kosten anhand der in dieser Studie festgestellten Präferenzen gegenüber Menthol (55,5 %) oder Polidocanol (45,5 %) anteilig berechnet. Die zweite Berechnung, welche eine mögliche Kostenreduktion von - 42,3 % zeigte, scheint eher dem realistischen Patientennutzen zu entsprechen, weshalb sie besonders hervorgehoben wird.

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Modellkalkulationen weichen von den tatsächlichen Kosten ab, da nur die Materialkosten und nicht die gesamten Herstellungskosten berücksichtigt wurden. Auch muss erwähnt werden, dass es sich bei den beiden Externa Menthol und Polidocanol um günstige

Wirkstoffe im Vergleich zu anderen in der Dermatologie eingesetzten Medikamenten, wie beispielsweise den Biologika, handelt.

In vorliegender Studie wurden potenzielle Kosteneinsparungen berechnet, die durch eine Umstellung der topischen Pruritus­therapie bei einmaliger Medikamentenabgabe im stationären Aufenthalt realisiert werden könnten. Ein deutlich größeres Kosteneinsparpotenzial wird bei regelmäßigen, kontinuierlichen oder wiederholten topischen Behandlungen von Patienten mit chronischem Pruritus erwartet. Aus diesem Grund wird das Einsparpotenzial dieser Studie in Prozent angegeben. Bei einer Punktprävalenz von 13,5 % bis 16,8 % (Matterne et al., 2011, Ständer et al., 2010) in der Allgemeinbevölkerung könnten durch die Etablierung von konkreten Handlungsempfehlungen wie im vorherigen Abschnitt beispielhaft vorgestellt noch deutlich höhere Einsparungen als die hier aufgezeigten erreicht werden. Bei nachfolgenden Forschungsvorhaben könnte zudem der These nachgegangen werden, ob durch die im Rahmen einer spezifischen Empfehlung für Menthol oder Polidocanol eine bessere Symptomkontrolle erreicht werden kann.

Fraglich ist, ob durch eine individualisierte Pruritus­therapie zusätzlich noch weitere Medikamente eingespart werden könnten. Ein solcher Zusammenhang konnte zum Beispiel von Schommer et al. aus dem Jahr 2014 nachgewiesen werden. Der Studie wurden Daten von 911 Patienten mit xerotischen, pruriginösen Hauterkrankungen zugrunde gelegt, die mit einer topischen Polidocanol-Harnstoff-Kombination behandelt wurden (Schommer et al., 2007). Die Forschungsgruppe konnte durch eine adäquate topische antipruritische Therapie die Einsparung von Glukokortikoiden und Antihistaminika nachweisen. Die Etablierung einer Diagnose-spezifischen topischen Therapie kann gemäß dieser Studie zu einer verbesserten Symptomkontrolle beitragen und damit auch die sekundären Kosten für Therapieeskalationen, rezidivierende Arzt­konsultationen und Hospitalisierungen reduzieren. Auch indirekte volkswirtschaftliche Kosten durch Arbeitsausfall oder Produktivitätsminderung können durch eine gute

Symptomkontrolle reduziert werden. Beide Aspekte würden das Gesundheitssystem zusätzlich entlasten (Schommer et al., 2007).

Der Zusammenhang zwischen gesellschaftlichen Kosten und Lebensqualität wurde bereits in zahlreichen Studien erforscht. Auch in dieser Studie wurde auch eine statistische Auswertung der Fragebögen zur Lebensqualität durchgeführt, die keine Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen aufzeigte. Wie zu erwarten, ergaben die DLQI-Scores jedoch eine negative Beeinträchtigung der Lebensqualität durch chronischen Pruritus. Für eine Kosten-Nutzwert-Analyse bei der Erfassung und Evaluation von Therapieentscheidungen wurde das gesundheitsökonomische Konzept der qualitätskorrigierten Lebensjahre (quality-adjusted life year; QALY) etabliert. Das QALY-Konzept basiert auf der Annahme, dass durch Erkrankungen die Lebensqualität der Betroffenen gemindert wird. Anhand der Erkrankungsschwere wird die Einschränkung in Form eines Prozentsatzes angegeben, um in einem weiteren Schritt die Beeinträchtigung der Lebensqualität monetär zu bewerten (Fanshel et al., 1970, Whitehead et al., 2010).

Kosten im Zusammenhang mit chronischem Pruritus wurden von Whang et al. untersucht. Die Forscher berechneten in ihrer Studie aus dem Jahr 2021 durchschnittliche insgesamt gesellschaftliche Kosten pro Patienten von 274.921 \$ (entspricht ca. 254.700 €, Umrechnungskurs April 2022) für Patienten mit chronischem Pruritus in Nordamerika (Whang et al., 2021). Für detaillierte Berechnungen müsste dieser Betrag aufgrund unterschiedlicher Gesellschaftsstrukturen in Nordamerika, vor allem in Bezug auf Pro-Kopf-Einkommen und Gesundheitskosten, für Deutschland sicherlich nach unten korrigiert werden. Trotzdem kann anhand der Größenordnung von gesamtgesellschaftlichen Kosten durch chronischen Pruritus von Neuem die Wichtigkeit der Etablierung eines suffizienten Therapiekonzepts für chronischen Pruritus aufgezeigt werden.

Wie bisher in der Klinik am Biederstein üblich, wurden keine Handelspräparate, sondern von der Klinik Apotheke hergestellte Magistralrezepturen verwendet. Darüber hinaus ermöglicht die Verwendung identischer Grundsubstanzen und fehlende Zusätze einen unverfälschten Vergleich der beiden Wirkstoffe. Die durchgeführten Kostenkalkulationen erfolgten unter Zuhilfenahme von im Internet frei verfügbaren Einkaufspreisen der Einzelsubstanzen Menthol, Polidocanol und DAC-Creme. Dieses Vorgehen sollte der besseren Vergleichbarkeit dienlich sein, ist allerdings dahingehend fehleranfällig, da es die Datenlage zu einem bestimmten Zeitpunkt abbildet. In Folgestudien könnten daher alternative Methoden zur Preiserhebung evaluiert werden.

Anhand vorgelegter Berechnungen betragen die Kosten der Menthol-haltigen Magistralrezeptur nur knapp ein Viertel (23 %) der Kosten des äquivalenten Polidocanol-haltigen Präparats. In der allgemeinen Patientenversorgung wird häufig auf die Verwendung von Handelspräparaten zurückgegriffen, welche im Klinikum am Biederstein grundsätzlich nicht verwendet wurden und daher in dieser Studie keine Berücksichtigung fanden.

Beispielhaft soll hier das bekannte Polidocanol-haltige Handelspräparat Thesit[®] genannt werden. Die unverbindliche Preisempfehlung (UVP), die in der Regel den Kosten des Endverbrauchers entspricht, beträgt 24,70 € pro 100 g (meinpharmaversand.de, 2021). Obwohl im Rahmen der Skaleneffekte durch automatisierte Herstellungsprozesse und der daraus resultierenden Kostenvorteile geringere Kosten zu erwarten gewesen wären, lag der Handelspreis deutlich über den in vorliegender Studie kalkulierten Kosten von 9,50 € für die entsprechende Polidocanol-haltige Magistralrezeptur. In der Kostenkalkulation dieser Studie blieben jedoch die Fertigungskosten, die unter anderem auch die Personalkosten beinhalten, unberücksichtigt. Auch aus diesem Grund ist keine exakte Vergleichbarkeit der beiden Preise möglich.

Es wird sich zeigen, ob durch neue Empfehlungen für eine topische Therapie mit Menthol in der Leitlinie zu chronischem Pruritus aus dem Jahre 2022

(Ständer et al., 2022) die Verschreibung Menthol-haltiger Präparate verändert und sich dies auf deren Preisgestaltung auswirkt. Eine Einführung Menthol-haltiger Handelspräparate würde gegebenenfalls die Möglichkeit eröffnen, durch Skaleneffekte künftig weitere Kosten einzusparen.

4.4. Limitationen

Es ist zu beachten, dass in der vorliegenden Studie bestimmte Einschränkungen hinsichtlich des Studiendesigns berücksichtigt werden müssen, die Auswirkungen auf die Aussagekraft der Ergebnisse haben.

Eine Randomisierung der Studienkohorte wurde nicht vorgenommen. Die Durchführung einer randomisierten, kontrollierten und doppelverblindeten Studie stellt den Goldstandard für Medikamententestungen dar und sollte in Zukunft auch für Menthol und Polidocanol zur Verbesserung der topischen Therapie von chronischem Pruritus evaluiert werden.

Die Datenerhebung wurde in Form einer Single-Center-Studie durchgeführt. Im Vergleich zu Multi-Center-Studien ergibt sich bei der Interpretation von Single-Center-Datensätzen die Gefahr, dass positive Behandlungseffekte überschätzt werden (Unverzagt et al., 2013). Dieser Effekt kann auch in vorgelegter Studie nicht ausgeschlossen werden. Außerdem wurden nur hospitalisierte Patienten in die Studienkohorte eingeschlossen, obwohl der Großteil dermatologischer Patienten im Rahmen des ambulanten Gesundheitssektors behandelt wird (Augustin et al., 2021).

Um die Patientencompliance bei der detaillierten Beantwortung der Fragebögen und damit die Validität der Ergebnisse nicht zu gefährden, wurde nur eine Auswahl, der in der Leitlinie zu chronischem Pruritus empfohlenen Fragebögen verwendet. Nach ausgiebiger Evaluation wurde auf die Datenerhebung zur Depressivität und Ängstlichkeit (Hospital Anxiety and Depression Scale), allgemeiner Gesundheit und Vorerkrankungen (Patient Health Questionnaire) sowie zu persönlichen Behandlungszielen der Patienten

(Patient need questionnaire) verzichtet (Ständer et al., 2022). Auch blieben tageszeitliche Pruritus Schwankungen und Dynamiken sowie aktuelle psychosoziale Belastungssituationen in vorgelegter Studie unberücksichtigt (Weisshaar et al., 2011).

Allen Studienpatienten wurden an Tag null beide Präparate zur selbstständigen Anwendung ausgehändigt. An Tag drei wurde von jedem Patienten eine Präferenz für Menthol oder für Polidocanol abgegeben. Dabei mussten sich die Patienten für eine Antwort entscheiden. Eine Gleichstellung der Präparate ließ der Fragebogen am Ende der Studie nicht zu. Dieser Aspekt sollte als möglicher Confounder bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Darüber hinaus beschränkt sich vorgelegte Studie auf einen kurzen Beobachtungszeitraum von drei Tagen. Zur Bestätigung vorgelegter Ergebnisse sind längere Studienverläufe oder Follow-up-Studien empfehlenswert.

Die Bestimmung der Pruritusprävalenz erfolgte näherungsweise anhand zuvor festgelegter Kriterien, sodass Ungenauigkeiten in Kauf genommen werden mussten. Eine exakte Abgrenzung zwischen akutem und chronischem Pruritus wurde bei beiden Prävalenzdatenerhebungen nicht realisiert. Um im Jahr 2020 eine größere Patientenkohorte der Prävalenzmessung zugrunde legen zu können, wurde anhand der dermatologischen Grunderkrankung auf ein Vorhandensein von Pruritus bei dem jeweiligen Patienten geschlossen. Es erfolgte keine separate Erhebung für jeden einzelnen Patienten. Aufgrund dieser Methodik kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Pruritusprävalenz überschätzt wurde.

Zur Berechnung des Einsparpotenzials durch Anpassung der topischen Therapie von chronischem Pruritus wurde in der vorgenommenen Kostenkalkulation auf Preise einer Online-Apotheke zurückgegriffen. Sowohl die Einkaufspreise als auch die Gewinnmargen sind an dieser Stelle nicht bekannt. Rasche Preisveränderungen sind, genauso wie Mengenrabatte in einer dynamischen Marktwirtschaft üblich, weshalb die Kalkulation als

Momentaufnahme gesehen werden muss. In der Kostenkalkulation wurden Personalkosten für die Zubereitung der Magistralrezepturen in der Apotheke vernachlässigt.

5. Zusammenfassung

In vorliegender prospektiver Kohortenstudie mit 110 Teilnehmern an einer deutschen dermatologischen Universitätsklinik wurde der Einsatz der beiden topischen Antipruriginosa Menthol und Polidocanol untersucht. Die Ergebnisse betonen die Äquivalenz beider Therapien, wobei die Patienten eine leicht höhere Präferenz von 55,5 % zugunsten von Menthol angaben. Obwohl die Studie ausführlich die Intensität und Qualität des Pruritus sowie die Lebensqualität der Patienten untersuchte, konnte kein eindeutiger Prädiktor für eine Präferenzentscheidung detektiert werden. Es wurden jedoch Hinweise darauf gefunden, dass bei bestimmten Grunderkrankungen wie der Psoriasis vulgaris und der atopischen Dermatitis, Menthol gegenüber Polidocanol bevorzugt werden könnte. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde eine Handlungsempfehlung für eine gezielte topische Therapie entwickelt, die in zukünftigen Studien evaluiert werden muss.

Die in zahlreichen Studien nachgewiesene hohe epidemiologische Relevanz von chronischem Pruritus und die damit verbundenen hohen individuellen und gesellschaftlichen Kosten konnten nach Analyse zweier stationärer Kohorten aus den Jahren 2019 (n = 310) und 2020 (n = 895) durch hohe Pruritusprävalenzraten in dieser Studie bestätigt werden. Es gelang eine Verbesserung der Wirtschaftlichkeit durch eine zielgerichtete Pruritustherapie darzulegen, welche der gesetzlichen Vorgabe nach einer kosteneffizienten Versorgung im Gesundheitswesen entspricht. Unter der Annahme, dass bisher Polidocanol verschrieben wurde, ergaben Beispielkalkulationen, dass durch einen gezielteren Einsatz der Wirkstoffe Menthol und Polidocanol Kosten von 42% bis 76,7% eingespart werden können.

Vorliegende klinische Studie könnte zur Entwicklung personalisierter Behandlungsstrategien für Patienten mit chronischem Pruritus beitragen. Dies könnte nicht nur die Patientenversorgung und -zufriedenheit verbessern, sondern auch eine Kostensenkung im Gesundheitssystem ermöglichen.

6. Literaturverzeichnis

Uncategorized References

- American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (2022) (Zugriff. <https://www.aaaai.org>)
- Akiyama T, Carstens E (2013) Neural processing of itch. *Neuroscience* 250:697-714
- Angelova-Fischer I, Neufang G, Jung K, Fischer TW, Zillikens D (2014) A randomized, investigator-blinded efficacy assessment study of stand-alone emollient use in mild to moderately severe atopic dermatitis flares. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 28:9-15
- Augustin M, Girbig G, Kis A, Bechara FG, Hertl M, Hischke S, Kaufmann R, Löffler H, Müller CS, Simon JC, Strömer K, Welzel J et al. (2021) Stationäre Versorgung von Hautkrankheiten in Deutschland: Multi-Source-Analyse zum aktuellen und zukünftigen Bedarf. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 19:25-54
- Basra MKA, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY (2008) The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *British Journal of Dermatology*
- Bautista DM, Wilson S, Hoon M (2014) Why we scratch an itch: the molecules, cells and circuits of itch. *Nature Neuroscience* 17:175-182
- Bernhard JD (2005) Itch and pruritus: what are they, and how should itches be classified? *Dermatologic Therapy* 18:288-291
- Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L (2018) *Dermatology*
- Bromma B, Scharein E, Darsow U, Ring J (1995) Effects of menthol and cold on histamine-induced itch and skin reactions in man. *Neuroscience Letters* 187:157-160
- Brune A, Metze D, Luger TA, Ständer S (2004) Antipruritische therapie mit dem oralen opiatrezeptorantagonisten Naltrexon. *Der Hautarzt* 55:1130-1136
- Cevikbas F, Wang X, Akiyama T, Kempkes C, Savinko T, Antal A, Kukova G, Buhl T, Ikoma A, Buddenkotte J, Soumelis V, Feld M et al. (2014) A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: Involvement of TRPV1 and TRPA1. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 133:448-460.e447
- Darsow U, Mautner VF, Bromm B, Scharein E, Ring J (1997) Der Eppendorfer Juckreizfragebogen. *Der Hautarzt* 48:730-733
- Darsow U, Ripphoff E, Ring J (2004) Differences in itch perception between atopic eczema and chronic urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 113:S296
- Davidson S, Zhang X, Yoon CH, Khasabov SG, Simone DA, Giesler GJ (2007) The Itch-Producing Agents Histamine and Cowhage Activate Separate Populations of Primate Spinothalamic Tract Neurons. *Journal of Neuroscience* 27:10007-10014
- Davis MP, Frandsen JL, Walsh D, Andresen S, Taylor S (2003) Mirtazapine for Pruritus. *Journal of Pain and Symptom Management* 25:288-291

- Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) e. V. (2022) (Zugriff vom 07.04.2022). <https://dgaki.de/links/internationale-allergieverbände/>
- Dvorak M, Watkinson A, Mcglone F, Rukwied R (2003) Histamine induced responses are attenuated by a cannabinoid receptor agonist in human skin. *Inflammation Research* 52:238-245
- European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) (2022) (Zugriff vom 07.04.2022). <https://www.eaaci.org>
- Fanshel S, Bush JW (1970) A Health-Status Index and its Application to Health-Services Outcomes. *Operations Research* 18:1021-1066
- Finlay AY, Khan GK (1994) Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and Experimental Dermatology* 19:210-216
- Freitag G, Höppner T (1997) Results of a post marketing drug monitoring survey with a polidocanol-urea preparation for dry, itching skin. *Current Medical Research and Opinion* 13:529-537
- Frölich M, Enk A, Diepgen TL, Weisshaar E (2009) Successful treatment of therapy-resistant pruritus in lichen amyloidosis with menthol. *Acta Derm Venereol* 89:524-526
- Fyhrquist N, Werfel T, Bilò MB, Mülleneisen N, Gerth Van Wijk R (2019) The roadmap for the Allergology specialty and allergy care in Europe and adjacent countries. An EAACI position paper. *Clinical and Translational Allergy* 9
- Gloor M (2000) Antipruriginosa, Lokalanästhetika, Antihidrotika und Lichtschutz. In: Gloor M, Fluhr J, Thoma K (Hrsg) *Dermatologische Externotherapie: Unter besonderer Berücksichtigung der Magistralrezeptur*. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 395-419
- Gooding SMD, Canter PH, Coelho HF, Boddy K, Ernst E (2010) Systematic review of topical capsaicin in the treatment of pruritus. *International Journal of Dermatology* 49:858-865
- Green B, Schoen K (2007) Thermal and nociceptive sensations from menthol and their suppression by dynamic contact. *Behavioural Brain Research* 176:284-291
- Hafenreffer S (1660) *De Pruritus, in Nosodochium, in quo cutis, eique adhaerentium partium, affectus omnes, singulari methodo, et cognoscendi et curandi fidelissime traduntur. Typis & expensis Balthasar Kühnen, Ulm:98–102*
- Hawro T, Fluhr JW, Mengeaud V, Redoules D, Church MK, Maurer M, Metz M (2014) Polidocanol inhibits cowhage - but not histamine-induced itch in humans. *Exp Dermatol* 23:922-923
- Hay RJ, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ, Marks R, Naldi L, Weinstock MA, Wulf SK, Michaud C, Murray Christopher JL et al. (2014) The Global Burden of Skin Disease in 2010: An Analysis of the Prevalence and Impact of Skin Conditions. *Journal of Investigative Dermatology* 134:1527-1534
- Hayes MHS, Patterson DG (1921) Experimental development of the graphic rating method. *Psychological Bulletin* 18:98–99

- Ikoma A, Steinhoff M, Ständer S, Yosipovitch G, Schmelz M (2006) The neurobiology of itch. *Nature Reviews Neuroscience* 7:535-547
- Inagaki N, Nakamura N, Nagao M, Musoh K, Kawasaki H, Nagai H (1999) Participation of histamine H1 and H2 receptors in passive cutaneous anaphylaxis-induced scratching behavior in ICR mice. *European Journal of Pharmacology* 367:361-371
- Johanek LM, Meyer RA, Hartke T, Hobelmann JG, Maine DN, Lamotte RH, Ringkamp M (2007) Psychophysical and Physiological Evidence for Parallel Afferent Pathways Mediating the Sensation of Itch. *Journal of Neuroscience* 27:7490-7497
- Jones EA, Bergasa NV (1999) The pruritus of cholestasis. *Hepatology* 29:1003-1006
- Kardon A, Polgár E, Hachisuka J, Snyder L, Cameron D, Savage S, Cai X, Karnup S, Fan C, Hemenway G, Bernard C, Schwartz E et al. (2014) Dynorphin Acts as a Neuromodulator to Inhibit Itch in the Dorsal Horn of the Spinal Cord. *Neuron* 82:573-586
- Krause L, Shuster S (1983) Mechanism of action of antipruritic drugs. *BMJ* 287:1199-1200
- Matterne U, Apfelbacher C, Loerbroks A, Schwarzer T, Büttner M, Ofenloch R, Diepgen T, Weisshaar E (2011) Prevalence, correlates and characteristics of chronic pruritus: a population-based cross-sectional study. *Acta Dermato Venereologica* 91:674-679
- Matterne U, Apfelbacher C, Vogelgsang L, Loerbroks A, Weisshaar E (2013) Incidence and Determinants of Chronic Pruritus: A Population-based Cohort Study. *Acta Dermato Venereologica* 93:532-537
- Mein Pharmaversand (2021): Preis Menthol, Polidocanol (2021) (Zugriff vom 11.04.2021). <https://www.meinpharmaversand.de/menthol-a8566505.html?tracking=fDkzMHwyMDIxLTA0LTEXKzEwJTNBNDQIM0ExOA==> <https://www.meinpharmaversand.de/polidocanol-a8581634.html>
- Mein Pharmaversand (2021): Preis Polidocanol (2021) (Zugriff vom 11.04.2021). <https://www.meinpharmaversand.de/polidocanol-a8581634.html>
- Millikan LE (1984) Atopic dermatitis. *Postgraduate Medicine* 76:139-146
- Misery L, Ständer S (2016) Pruritus. Springer, London
- Mollanazar NK, Koch SD, Yosipovitch G (2015) Epidemiology of Chronic Pruritus: Where Have We Been and Where Are We Going? *Current Dermatology Reports* 4:20-29
- Murota H, Kitaba S, Tani M, Wataya-Kaneda M, Azukizawa H, Tanemura A, Umegaki N, Terao M, Kotobuki Y, Katayama I (2010) Impact of Sedative and Non-Sedative Antihistamines on the Impaired Productivity and Quality of Life in Patients with Pruritic Skin Diseases. *Allergology International* 59:345-354
- Nast A, Altenburg A, Augustin M, Boehncke W-H, Härle P, Klaus J, Koza J, Mrowietz U, Ockenfels H-M, Philipp S, Reich K, Rosenbach T et al. (2021) S3-Leitlinie, Therapie der Psoriasis vulgaris
- Papoiu ADP, Coghill RC, Kraft RA, Wang H, Yosipovitch G (2012) A tale of two itches. Common features and notable differences in brain activation

- evoked by cowhage and histamine induced itch. *NeuroImage* 59:3611-3623
- Patel T, Ishiiji Y, Yosipovitch G (2007) Menthol: A refreshing look at this ancient compound. *Journal of the American Academy of Dermatology* 57:873-878
- Peier AM, Moqrich A, Hergarden AC, Reeve AJ, Andersson DA, Story GM, Earley TJ, Dragoni I, McIntyre P, Bevan S, Patapoutian A (2002) A TRP Channel that Senses Cold Stimuli and Menthol. *Cell* 108:705-715
- Pfab F, Valet M, Sprenger T, Huss-Marp J, Athanasiadis GI, Baurecht HJ, Konstantinow A, Zimmer C, Behrendt H, Ring J, Toelle TR, Darsow U (2010) Temperature modulated histamine-itch in lesional and nonlesional skin in atopic eczema a combined psychophysical and neuroimaging study. *Allergy* 65:84-94
- Phan NQ, Blome C, Fritz F, Gerss J, Reich A, Ebata T, Augustin M, Szepietowski JC, Ständer S (2012) Assessment of Pruritus Intensity: Prospective Study on Validity and Reliability of the Visual Analogue Scale, Numerical Rating Scale and Verbal Rating Scale in 471 Patients with Chronic Pruritus. *Acta Dermato Venereologica* 92:502-507
- Pisoni RL, Wikstrom B, Elder SJ, Akizawa T, Asano Y, Keen ML, Saran R, Mendelssohn DC, Young EW, Port FK (2006) Pruritus in haemodialysis patients: international results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrology Dialysis Transplantation* 21:3495-3505
- Plessis JD, Stefaniak A, Eloff F, John S, Agner T, Chou TC, Nixon R, Steiner M, Franken A, Kudla I, Holness L (2013) International guidelines for the in vivo assessment of skin properties in non-clinical settings: Part 2. transepidermal water loss and skin hydration. *Skin Research and Technology* 19:265-278
- Puschmann M, Melzer A, Welzel J (2003) Großflächige Behandlung juckender, seborrhischer Dermatosen mit einer Polidocanol-Urea-Kombination. *Aktuelle Dermatologie* 29:77-81
- Raap U, Ständer S, Metz M (2011) Pathophysiology of itch and new treatments. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 11:420-427
- Reddy VB, Iuga AO, Shimada SG, Lamotte RH, Lerner EA (2008) Cowhage-Evoked Itch Is Mediated by a Novel Cysteine Protease: A Ligand of Protease-Activated Receptors. *Journal of Neuroscience* 28:4331-4335
- Roßbach K, Wendorff S, Sander K, Stark H, Gutzmer R, Werfel T, Kietzmann M, Bäumer W (2009) Histamine H4receptor antagonism reduces hapten-induced scratching behaviour but not inflammation. *Experimental Dermatology* 18:57-63
- Savin J (1998) How should we define itching? *Journal of the American Academy of Dermatology* 39:268-269
- Schommer A, Matthies C, Petersen I, Augustin M (2007) Effektivität einer Polidocanol-Harnstoff-Kombination bei trockener, juckender Haut. *Aktuelle Dermatologie* 33:33-38
- Shelley WB, Arthur RP (1955) Mucunain, the Active Pruritogenic Proteinase of Cowhage. *Science* 122:469-470

- Siepmann D, Luger TA, Ständer S (2008) Antipruritic effect of cyclosporine microemulsion in prurigo nodularis: Results of a case series. JDDG 0:080428234308719
- Sikand P, Shimada SG, Green BG, Lamotte RH (2009) Similar itch and nociceptive sensations evoked by punctate cutaneous application of capsaicin, histamine and cowhage. Pain 144:66-75
- SIWF Schweizerisches Institut für ärztliche Weiter- und Fortbildung (2022) (Zugriff vom 07.04.2022). <https://www.siwf.ch/weiterbildung/facharzttitel-und-schwerpunkte/allergologie-und-klinische-imm.cfm>
- Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, Pivarcsi A, Soto H, Kemeny L, Alenius H, Dieu-Nosjean M-C, Meller S, Rieker J, Steinhoff M, Hoffmann TK et al. (2006) IL-31: A new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. Journal of Allergy and Clinical Immunology 117:411-417
- Ständer S, Augustin M, Roggenkamp D, Blome C, Heitkemper T, Worthmann AC, Neufang G (2017) Novel TRPM8 agonist cooling compound against chronic itch: results from a randomized, double-blind, controlled, pilot study in dry skin. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 31:1064-1068
- Ständer S, Blome C, Breil B, Bruland P, Darsow U, Dugas M, Evers A, Fritz F, Metz M, Phan NQ, Raap U, Reich A et al. (2012) Erfassung von Pruritus – aktuelle Standards und Implikationen für die Praxis. Der Hautarzt 63:521-531
- Ständer S, Luger TA (2003) Antipruritic effects of pimecrolimus and tacrolimus. Hautarzt 54:413-417
- Ständer S, Schäfer I, Phan NQ, Blome C, Herberger K, Heigel H, Augustin M (2010) Prevalence of Chronic Pruritus in Germany: Results of a Cross-Sectional Study in a Sample Working Population of 11,730. Dermatology 221:229-235
- Ständer S, Streit M, Darsow U, Niemeier V, Vogelgsang M, Stander H, Gieler U, Gollnick H, Metze D, Weisshaar E (2006) Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei chronischem Pruritus. JDDG 4:350-370
- Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, Szepletowski J, Carstens E, Ikoma A, Bergasa N, Gieler U, Misery L, Wallengren J, Darsow U, Streit M et al. (2007) Clinical Classification of Itch: a Position Paper of the International Forum for the Study of Itch. Acta Dermato-Venereologica 87:291-294
- Ständer S, Yosipovitch G, Legat FJ, Lacour J-P, Paul C, Narbutt J, Bieber T, Misery L, Wollenberg A, Reich A, Ahmad F, Piketty C (2020) Trial of Nemolizumab in Moderate-to-Severe Prurigo Nodularis. New England Journal of Medicine 382:706-716
- Ständer S, Zeidler C, Magnolo N, Raap U, Mettang T, Kremer AE, Weisshaar E, Augustin M (2015) Klinisches Management bei Pruritus. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 13:101-116
- Ständer S, Zeidler S, Augustin M (2022) S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus. 2022
- Steinhoff M, Neisius U, Ikoma A, Fartasch M, Heyer G, Skov PS, Luger TA, Schmelz M (2003) Proteinase-Activated Receptor-2 Mediates Itch: A

- Novel Pathway for Pruritus in Human Skin. *The Journal of Neuroscience* 23:6176-6180
- Steinhoff M, Vergnolle N, Young SH, Tognetto M, Amadesi S, Ennes HS, Trevisani M, Hollenberg MD, Wallace JL, Caughey GH, Mitchell SE, Williams LM et al. (2000) Agonists of proteinase-activated receptor 2 induce inflammation by a neurogenic mechanism. *Nature Medicine* 6:151-158
- Streit M, Von Felbert V, Braathen LR (2002) Pruritus sine materia. *Der Hautarzt* 53:830-849
- Szepietowski JC, Reich A (2016) Pruritus in psoriasis: An update. *European Journal of Pain* 20:41-46
- Tarikci N, Kocatürk E, Güngör S, Topal I, Pelin ÜC, Singer R (2015) Pruritus in Systemic Diseases: A Review of Etiological Factors and New Treatment Modalities. *The Scientific World Journal* 2015:8
- Tomi NS, Luger TA (2003) The treatment of atopic dermatitis with topical immunomodulators. *Clinics in Dermatology* 21:215-224
- Twycross R, Greaves MW, Handwerker H, Jones EA, Libretto SE, Szepietowski JC, Zylicz Z (2003) Itch: scratching more than the surface. *QJM* 96:7-26
- Unverzagt S, Prondzinsky R, Peinemann F (2013) Single-center trials tend to provide larger treatment effects than multicenter trials: a systematic review. *Journal of Clinical Epidemiology* 66:1271-1280
- Wahlgren CF, Scheynius A, Hägermark O (1990) Antipruritic effect of oral cyclosporin A in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 70:323-329
- Weiss M, Mettang T, Tschulena U, Passlick-Deetjen J, Weisshaar E (2014) Prevalence of Chronic Itch and Associated Factors in Haemodialysis Patients: A Representative Cross-sectional Study. *Acta Dermato Venereologica*:0
- Weisshaar E, Ständer S, Gieler U, Mattered U, Darsow U (2011) Entwicklung eines deutschsprachigen Fragebogens zur Erfassung von chronischem Pruritus (AGP-Fragebogen). *Der Hautarzt* 62:914-927
- Weisshaar E, Szepietowski J, Dalgard F, Garcovitch S, Gieler U, Gimenez-Arnau A, Lambert J, Leslie T, Mettang T, Misery L, Savk E, Markus S et al. (2022) European Guideline on Chronic Pruritus. *European Dermatology Forum*
- Weisshaar E, Ziethen B, Gollnick H (1997) Can a serotonin type 3 (5-HT₃) receptor antagonist reduce experimentally-induced itch? *Inflammation Research* 46:412-416
- Werfel T, Aberer W, al. e (2014) S2k Leitlinie Neurodermitis
- Whang KA, Khanna R, Williams KA, Mahadevan V, Semenov Y, Kwatra SG (2021) Health-Related QOL and Economic Burden of Chronic Pruritus. *J Invest Dermatol* 141:754-760.e751
- Whitehead SJ, Ali S (2010) Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. *British Medical Bulletin* 96:5-21
- Wilson SR, Gerhold K, Bifulck-Fisher A, Liu Q, Patel KN, Dong X, Bautista DM (2011) TRPA1 is required for histamine-independent, Mas-related G protein-coupled receptor-mediated itch. *Nature Neuroscience* 14:595-602

- Wilson SR, Thé L, Batia L, Beattie K, Katibah G, McClain S, Pellegrino M, Estandian D, Bautista DM (2013) The Epithelial Cell-Derived Atopic Dermatitis Cytokine TSLP Activates Neurons to Induce Itch. *Cell* 155:285-295
- Yosipovitch G, Goon A, Wee J, Chan YH, Goh CL (2000) The prevalence and clinical characteristics of pruritus among patients with extensive psoriasis. *British Journal of Dermatology* 143:969-973
- Yosipovitch G, Greaves MW, Schmelz M (2003) Itch. *The Lancet* 361:690-694
- Yosipovitch G, Mollanazar N, Ständer S, Kwatra SG, Kim BS, Laws E, Mannent LP, Amin N, Akinlade B, Staudinger HW, Patel N, Yancopoulos GD et al. (2023) Dupilumab in patients with prurigo nodularis: two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Nature Medicine* 29:1180-1190
- Yosipovitch G, Szolar C, Hui XY, Maibach H (1996) Effect of topically applied menthol on thermal, pain and itch sensations and biophysical properties of the skin. *Archives of Dermatological Research* 288:245-248
- Zhang Q, Putheti P, Zhou Q, Liu Q, Gao W (2008) Structures and biological functions of IL-31 and IL-31 receptors. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 19:347-356

7. Anhang

Patienteninformation und Einverständniserklärung

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein

Technische Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. T. Biedermann

Patienteninformation

zur wissenschaftlichen Studie:

Prospektive Kohortenstudie von Patienten mit chronischem Juckreiz zur Erfassung der favorisierten topischen Therapie

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie werden aktuell als Patientin/Patient in der Klinik für Dermatologie am Biederstein behandelt und leiden unter langanhaltendem (chronischem) Juckreiz. Wir führen aktuell eine Studie durch, die den individuellen juckreizlindernden Effekt von zwei unterschiedlichen Cremes erfasst. Im Folgenden möchten wir Sie über die geplante Studie umfassend informieren.

Warum wird diese Studie durchgeführt?

Juckreiz ist eines der häufigsten Symptome bei Patienten in der Hautklinik. Viele Patienten leiden sehr stark unter diesem Symptom. Besteht der Juckreiz länger als 6 Monate, spricht man von chronischem Juckreiz. Die Behandlungsmöglichkeiten für chronischen Juckreiz sind aktuell noch nicht zufriedenstellend. Eingesetzt werden vor allem Medikamente die Histaminrezeptoren blockieren. Es gibt jedoch auch Cremes, denen ein juckreizlindernder Effekt zugeschrieben wird. Hierzu zählen Cremes, die Polidocanol- oder Menthol enthalten. Wie auch Ihnen, bieten wir beide Cremes unseren Patienten mit chronischem Juckreiz im Rahmen eines stationären Aufenthalts routinemäßig an. Wir haben den Eindruck, dass manche Patienten die eine Creme und andere Patienten die andere Creme bevorzugen. Im Rahmen dieser Studie möchten wir Sie zu den juckreizlindernden Effekten dieser zwei Cremes befragen.

Wie läuft diese Studie ab?

Sollten Sie der Teilnahme an der Studie zustimmen, werden wir Ihnen zwei Fragebögen aushändigen. Hier bitten wir Sie anzukreuzen, welche Creme für Sie persönlich die bessere juckreizlindernde Creme darstellt und wie stark Sie den Juckreiz aktuell empfinden. Dies dauert etwa 10 Minuten. Des Weiteren werden wir Daten aus Ihrer Krankenakte auswerten, wie z.B. Ihr Alter, Geschlecht, medizinische Vorgeschichte und Meidkamente.

Was passiert mit den erhobenen Daten?

Alle Daten werden ausschließlich pseudonymisiert (das heißt mit einem Zahlen- oder Nummerncode anstelle des Namens) gespeichert und analysiert. Die Aufbewahrung der Daten erfolgt gemäß den gesetzlichen Bestimmungen. Außer den Studienleitern hat niemand Zugriff auf die erhobenen Daten. Es erfolgt keine Weitergabe der Daten, außer wenn dies durch gesetzliche Bestimmungen oder Weisungen der zuständige Ethikkommission notwendig sein sollte. In diesem Fall erfolgt die Weitergabe ausschließlich pseudonymisiert. Sollten die Ergebnisse der

wissenschaftlichen Studie publiziert werden, so wird gewährleistet, dass Ihr Name nicht genannt wird und dass kein Rückschluss auf Ihren Namen möglich ist.

Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Studie?

Sie haben durch die Teilnahme an der Studie keinen direkten persönlichen Nutzen. Die Erkenntnisse die in dieser Studie gewonnen werden können aber womöglich zukünftig helfen, betroffene Patienten besser beraten zu können.

Freiwilligkeit der Teilnahme

Ihre Zustimmung zu dieser Studie ist freiwillig. Sie können Ihre Zustimmung jeder Zeit ohne Angabe von Gründen und ohne dass sich daraus Nachteile für Sie ergeben, widerrufen. Bitte richten Sie Ihren Widerruf an:

Dr. Felix Lauffer
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein
Biedersteinerstraße 29, 80802 München,
Telefonnummer 089 4140 3195
Email: felix.lauffer@mri.tum.de

Haben Sie och weitere Fragen?

Bitte zögern Sie nicht uns zu kontaktieren, falls Sie weitere Fragen zu dieser wissenschaftlichen Studie haben.

Für Rückfragen stehen Ihnen folgende Personen zur Verfügung:
Dr. Felix Lauffer, Telefonnummer 089 4140 3195, Email: felix.lauffer@mri.tum.de
Dr. Natalie Garzorz-Stark, Telefonnummer 089 4140 3195,
Email: natalie.garzorz@mri.tum.de

**Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein
Technische Universität München**

Direktor: Prof. Dr. med. T. Biedermann

Einverständniserklärung

zur Teilnahme an der wissenschaftlichen Studie:

**Prospektive Kohortenstudie von Patienten mit chronischem Juckreiz zur
Erfassung der favorisierten topischen Therapie**

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am Teilnehmer-Nr.....

Ich bin in einem persönlichen Gespräch mit.....
Name der Ärztin/des Arztes

am
Datum

ausführlich und verständlich über die Studie sowie über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte ausreichend Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der Studie zu sprechen und Fragen zu stellen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile für meine medizinische Behandlung entstehen.

Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, München aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) im Falle unerwünschter Ereignisse an die zuständige Ethikkommission weitergegeben werden.

2. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

3. Ich bin über folgende gesetzliche Regelung informiert: Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten für die genannten Zwecke noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.

Ich erkläre mich bereit, an der oben genannten Studie freiwillig teilzunehmen.

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben

.....
Ort, Datum Unterschrift des **Patienten/in**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

.....
Name des Prüfarztes/der Prüferin in Druckbuchstaben

.....
Ort, Datum Unterschrift des aufklärenden **Prüfarztes/der Prüferin**

Abstract und Poster EADV Kongress 2021

Introduction

Pruritus is amongst the most common symptoms in numerous dermatological diseases. At the moment, there are limited possibilities to provide sufficient symptom control. Chronic pruritus is treated with different therapeutic options, including topical agents such as polidocanol and menthol and systemic agents such as antihistamines, opioid receptor antagonists and antidepressants. While there are several studies evaluating systemic antipruritics, there is little evidence for the efficacy of topical agents.

Material and Methods

In this study, we evaluate patient satisfaction and pruritus reduction with two of the most common topical antipruritic drugs, polidocanol and menthol. Patients (n = 110) with pruritus suffering from 27 distinct dermatological diseases that were classified into 10 disease groups were included and offered polidocanol 5-10 % and menthol 1-2 % for alternating self-administered application on their skin. After three days, patients were asked which agent they preferred and how pruritus on a numeric rating scale (NRS) has developed.

Results

Overall, 55.5 % of all patients preferred menthol over polidocanol. The majority of patients suffering from psoriasis vulgaris (n = 14), autoimmune disorders (n = 6), atopic dermatitis (n = 22) and other type of dermatitis (n = 28) preferred menthol. In contrast, the majority of patients with lichen planus (n = 7), prurigo simplex/nodularis (n = 10), and scabies (n = 5) preferred polidocanol.

Discussion

Polidocanol, being the gold standard of topical antipruritics, is more expensive than menthol. Therefore, potential economic savings for the healthcare system were calculated by analyzing two inpatient cohorts in a German university hospital in 2019 (n = 310) and 2020 (n = 895). Assuming similar preference distribution as shown in our study cohort amongst patients suffering from pruritus, 42.6 % of the costs for topical antipruritic agents could be saved.

This study contributes to personalized treatment strategies of chronic pruritus patients. In addition to increasing patient satisfaction, this may also reduce costs for the healthcare system

Patient satisfaction with topical anti-pruritics and its economic consequences for the health care system

Pohl B², Seiringer P^{1,2}, Eyerich K², Darsow U¹, Biedermann T¹, Lauffer F^{1,2} and Garzorz-Stark N^{1,2}

¹Department of Dermatology and Allergy, Technical University of Munich, Munich, Germany

²ZAUM – Center of Allergy and Environment, Technical University of Munich and Helmholtz Center Munich, Member of the German Center for Lung Research (DZL), Munich, Germany

Purpose	Results
<p>Pruritus is amongst the most common symptoms in numerous dermatological diseases. At the moment, there are limited possibilities to provide sufficient symptom control. Chronic pruritus is treated with different therapeutic options, including topical agents such as polidocanol and menthol, and systemic agents such as antihistamines, opioid receptor antagonists and antidepressants. While there are several studies evaluating systemic antipruritics, there is little evidence for the efficacy of topical agents. In this study, we aim to investigate patient satisfaction with menthol and polidocanol. In addition, we will demonstrate the potential for cost savings through targeted use of these agents.</p>	<p>FAVORED THERAPY ACCORDING TO DIAGNOSES</p>
<p>Methods & Study Design</p> <p>Day 0</p> <ul style="list-style-type: none"> Pruritus NRS Histology Immunohistochemistry DLQI transepidermal water loss Eppendorf pruritus questionnaire <p>Day 3</p> <ul style="list-style-type: none"> Pruritus NRS Inquiry of favored topical agent (menthol/polidocanol) <p>Menthol 2% in DAC Polidocanol 10% in DAC</p> <p>Figure 1: Study design SOP After informed consent, 110 hospitalized patients were given menthol 2% in Basiscreme DAC and Polidocanol 10% in Basiscreme DAC at day 0 for application on itchy skin areas for three days. Standard treatment was not altered due to study participation. At day 0 all patients filled out a pruritus numeric rating scale (NRS; 0-10; 0=no pruritus, 10=maximum pruritus), dermatology life quality index (DLQI) questionnaire and the Eppendorf pruritus questionnaire. Furthermore, transepidermal water loss (TEWL) analysis and histology/immunohistochemistry (data not shown) was performed in a random selection of patients.</p>	<p>Figure 4: Diagnose-related overview of favored topical agent The majority of patients suffering from psoriasis vulgaris (n=14), atopic dermatitis (n=22), other type of dermatitis (n=28) and autoimmune disorders (n=6) preferred menthol. In contrast, the majority of patients with Prurigo simplex/nodularis (n=10), lichen planus (n=7), and scabies (n=5) preferred polidocanol. Diagnoses grouped under unclassified are airborne dermatitis, chronic spontaneous urticaria, hematoma, ictus reaction, mycosis fungoides, perfolliculitis, palmoplantar pustulosis, and acute febrile neutrophilic dermatosis.</p>
<p>Results</p> <p>OVERALL PREFERRED</p> <p>COSTS PER DOSE</p> <p>Figure 2a: Percentage of patients preferring menthol and polidocanol After three days of application of both polidocanol and menthol on itchy skin areas, patients (n=110) were asked which agent they prefer. Overall, 55.5% of all patients preferred menthol over polidocanol.</p> <p>Figure 2b: Cost of polidocanol and menthol compared to each other in percent per dose Polidocanol, being the gold-standard of topical antipruritics, is more expensive than menthol.</p>	<p>CLINICAL MANAGEMENT - SOP</p> <p>Figure 5: Saving costs and personalising treatment SOP Based on the findings of this study, we present a draft Standard operating procedure (SOP) for further discussion. It needs to be validated in future trials.</p>
<p>Discussion</p> <ul style="list-style-type: none"> This is a single centre study with a limited number of participants. Only stationary patients were included and not outpatients. 	<p>Discussion</p> <ul style="list-style-type: none"> Menthol is preferred by 55,5% of the patients over polidocanol (45,5%). Menthol is favoured by the majority of patients. It costs less than a quarter of the price of polidocanol in DAC. In addition to increasing patient satisfaction, this may also reduce costs for the healthcare system. This study contributes to personalized treatment strategies of chronic pruritus patients.
<p>PRURITUS PREVALENCE AND SAVING POTENTIAL</p> <p>a 47,9% Allergy / OR n = 429</p> <p>b 59,4% Pruritus n = 277</p> <p>36,9% Pruritus n = 277</p> <p>21,1% No Pruritus n = 189</p> <p>40,6% No Pruritus n = 189</p> <p>Figure 3a: Prevalence in total Potential economic savings for the healthcare system were calculated by analyzing a 3-month cohort in a German university hospital (n=895) in 2020.</p> <p>Figure 3b: Pruritus prevalence without allergy and surgery department 59.4 % of these patients reported itching. Extrapolated to all patients in one year who receive once 100mg Menthol 2% in DAC instead of Polidocanol 10% in DAC in an inpatient setting, this would save € 8077 €. With a distribution of 55.5% to 45.5%, it would still be a saving of 4378 €.</p>	<p>Conclusion & Outlook</p> <ul style="list-style-type: none"> Menthol is preferred by 55,5% of the patients over polidocanol (45,5%). Menthol is favoured by the majority of patients. It costs less than a quarter of the price of polidocanol in DAC. In addition to increasing patient satisfaction, this may also reduce costs for the healthcare system. This study contributes to personalized treatment strategies of chronic pruritus patients. <p>References</p> <ol style="list-style-type: none"> Kamatou, G. P., Vermaak, I., Viljoen, A. M., & Lawrence, B. M. (2013). Menthol: a simple monoterpene with remarkable biological properties. <i>Phytochemistry</i>, 96, 15-25. Simon, D., Nobbe, S., Nägeli, M., Barysch, M., Kunz, M., Borelli, S., ... & Gasser, U. E. (2018). Short- and long-term effects of two emollients on itching and skin restoration in xerotic eczema. <i>Dermatologic therapy</i>, 31(6), e12692.

Eppendorfer Juckreizfragebogen

Formblatt

Eppendorfer Juckreizfragebogen Kurzversion



Eppendorfer Juckreizfragebogen Kurzversion für Patienten mit chronischem Juckreiz

Patientenetikett

Datum:

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,
Bitte kreuzen Sie auf den folgenden Seiten an welche Beschreibungen für den Juckreiz, den Sie empfinden, mehr oder weniger zutreffen.

Wie empfinden Sie den Juckreiz? (Sensorische Items)

	nein 0	1	2	3	ja 4
scharf					
stechend					
kribbelnd					
zwickend					
durch Mark und Bein					
beissend					
Ameisenlaufen					
durchdringend					
spitz					
nadelstichtartig					
streichelnd					

Wie empfinden Sie den Juckreiz (Affektive Items)

	nein 0	1	2	3	ja 4
grausam					
aufwühlend					
qualvoll					
peinigend					
marternd					
hartnäckig					
heftig					
gemein					
schrecklich					
gnadenlos					
entsetzlich					
unbeherrschbar					
Empfinde nur noch Jucken					
drückend					
eindringlich					

**Eppendorfer Juckreizfragebogen
Kurzversion**

Wann empfinden Sie den Juckreiz?

	nein	1	2	3	ja
	0				4
abends					
nachts					
In Bettwärme stärker					

Lokalisation des Juckreizes:

	nein	1	2	3	ja
	0				4
lokalisierbar					
Tief innen					
von außen					
auf Extremitäten beschränkt					

Aussagen zum Kratzen:

	nein	1	2	3	ja
	0				4
Ständiger Zwang zu kratzen					
Steigerung bis zur Entspannung					
Befriedigung					
rauschhaft					
triebhaft					

Wie gehen Sie gegen den Juckreiz vor?

	nein	1	2	3	ja
	0				4
Gesellschaft scheuern					
kratzen					
kneten					
eincremen					
Kratzen bis die Haut blutet					
hebeln					
rubbeln					
mit dem Fingernagel einkerben					

Quellen: Hautarzt. 1997 Oct;48(10):730-3. The Eppendorf Pruritus Questionnaire. Darsow U, Mautner VF, Bromm B, Scharein E, Ring J.
Allergy 2008 Manstein, P; Pfab, F; Ripphoff, E; Huss-Marp, J; Behrendt, H; Ring, J; Darsow, U. Analysis of internal consistency and development of a short-version of the Eppendorf Itch Questionnaire.

Fragebogen favorisierte Therapie

Beobachtungsstudie des juckreizlindernden Effekts von Polidocanol- und Menthol-haltiger
Creme
Anlage 1 (Fragebogen 1)

Name	
Geburtsdatum	
Teilnehmer Nummer	

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie haben in den letzten 3 Tagen zwei unterschiedliche Präparate (Polidocanol Creme und Menthol Creme) zur Linderung des Juckreizes angewendet.

Welches Präparat hat Ihrer Meinung nach für Sie persönlich eine bessere juckreizlindernde Wirkung? Bitte markieren Sie die zutreffende Antwort mit einem Kreuz!

Polidocanol-haltige Creme

Menthol-haltige Creme

Fragebogen Juckreizintensität NRS

Beobachtungsstudie des juckreizlindernden Effekts von Polidocanol- und Menthol-haltiger
Creme
Anlage 2 (Fragebogen 2)

Name	
Geburtsdatum	
Teilnehmer Nummer	

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Bitte kreuzen Sie auf der Linie an wie stark Sie den Juckreiz aktuell empfinden!
0 bedeutet kein Juckreiz 10 bedeutet stärkster Juckreiz.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
kein Juckreiz stärkster Juckreiz

Fragebogen DLQI

Formblatt
Lebensqualität Patienten



Name, Vorname: Geboren am:

Tag der Untersuchung:

Fragebogen an Patienten mit chronischen Hauterkrankungen

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,
bevor wir Sie untersuchen, würden wir Ihnen gerne vorab einige Fragen stellen, um das Ausmaß Ihrer
Hauterkrankung besser abschätzen zu können:

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. Hatten Sie in den letzten Monaten mindestens einmal über mehrere Wochen bestehende Schmerzen in den Gelenken oder der Wirbelsäule?2. Haben Sie nach dem Aufwachen häufig eine Morgensteifigkeit in den Gelenken, die über mindestens 15 Minuten anhält?3. Nehmen Sie regelmäßig Schmerzmittel ein?4. Leiden Sie häufiger unter schmerzhaften, geröteten Augen, oder sind Sie sehr lichtempfindlich? |
|---|

1. Wie juckend, schmerzhaft, wund oder brennend war Ihre Haut in der letzten Woche?
 Sehr stark [3] stark [2] etwas [1] gar nicht [0] Frage betrifft mich nicht
2. Wie sehr haben Sie sich in der letzten Woche wegen Ihrer Haut geschämt oder verunsichert gefühlt?
 Sehr stark [3] stark [2] etwas [1] gar nicht [0] Frage betrifft mich nicht
3. Wie sehr hat Ihr Hautzustand Sie in der letzten Woche beim Einkaufen oder bei der Haus- und Gartenarbeit gestört?
 Sehr stark [3] stark [2] etwas [1] gar nicht [0] Frage betrifft mich nicht
4. Wie stark hat Ihre Haut in der letzten Woche die Auswahl Ihrer Kleidung beeinflusst?
 Sehr stark [3] stark [2] etwas [1] gar nicht [0] Frage betrifft mich nicht
5. Wie stark hat Ihre Haut in der letzten Woche Ihre sozialen Kontakte oder Freizeitaktivitäten beeinflusst?
 Sehr stark [3] stark [2] etwas [1] gar nicht [0] Frage betrifft mich nicht
6. Wie sehr hat Ihre Haut Ihnen in der letzten Woche die Ausübung von Sport erschwert?
 Sehr stark [3] stark [2] etwas [1] gar nicht [0] Frage betrifft mich nicht
7. Hat Ihre Haut Sie in der letzten Woche davon abgehalten zu arbeiten oder zu studieren?
 ja [3] nein [0]
Falls nein: Wie stark hat Ihre Haut Sie in der letzten Woche beim Arbeiten oder Studieren gestört?
 Sehr stark [3] stark [2] etwas [1] gar nicht [0] Frage betrifft mich nicht
8. Wie sehr hatten Sie in der letzten Woche Probleme mit Ihrem Partner, Freunden, Verwandten?
 Sehr stark [3] stark [2] etwas [1] gar nicht [0] Frage betrifft mich nicht
9. Wie sehr hat Ihre Haut Ihnen in der letzten Woche Probleme im Liebesleben bereitet?
 Sehr stark [3] stark [2] etwas [1] gar nicht [0] Frage betrifft mich nicht
10. Inwieweit war die Behandlung Ihrer Haut in der letzten Woche ein Problem, z.B. durch Verunreinigung von Wäsche und Gegenständen oder durch den Zeitaufwand?
 Sehr stark [3] stark [2] etwas [1] gar nicht [0] Frage betrifft mich nicht

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Erstellt von:
Prof. K. Eyerich

MDE_FB_PatientenLebensqualität_150324

Seite 1 von 1

8. Danksagung

Meiner Partnerin, meinen Eltern und Geschwistern gewidmet