



# KLINISCHE PRÄSENTATION UND PATHOPHYSIOLOGIE VON PRURIGO NODULARIS (PN)



**Prurigo nodularis (PN)** ist eine Hauterkrankung mit einer zugrunde liegenden systemischen Entzündung, deren genaue Pathogenese jedoch noch nicht vollständig geklärt ist.<sup>1,2</sup>

Die Erkrankung geht mit einem starken Juckreiz einher und ist durch eine **gestörte Signalübertragung zwischen der Haut, dem Nervensystem und dem Immunsystem** gekennzeichnet.<sup>2</sup> Epidermaler Stress und Entzündungsreaktionen der Haut auf Juckreiz führen zur Aktivierung von Immunzellen und zur **Freisetzung von Typ-2-Zytokinen und anderen Entzündungsmediatoren**.<sup>2,3</sup> Die vom dermalen Infiltrat freigesetzten Entzündungsmediatoren aktivieren direkt Rezeptoren auf sensorischen Neuronen und/oder modulieren die Expression und Empfindlichkeit von Pruritusrezeptoren.<sup>2,3</sup> Dies führt zur **Freisetzung von Neuropeptiden**, die die neuronale Funktion stimulieren und verbessern, was zu Nervendysplasie und neuronaler Überempfindlichkeit führt.<sup>2,3</sup> Diese neuronale Übertragung an das zentrale Nervensystem und nahe gelegene efferente Neuronen löst einen Juckreiz aus und fördert den Juck-Kratz-Zyklus, der wiederum **neurogene und kutane Entzündungen, Barrieredefekte, Hautumbau und die Entwicklung von Läsionen** begünstigt.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Elmariah S et al. J Am Acad Dermatol. 2021; 84(3):747-776; <sup>2</sup> Garcovich S et al. Vaccines (Basel). 2021; 9(3):303; <sup>3</sup> Mack MR, Kim BS. Trends Immunol. 2018; 39(12):980-991.

**Dupixent 200/300 mg Injektionslösung** in einer Fertigspritze/im Fertigpen. **Wirkstoff:** Dupilumab. **Zusammens.:** Jede Fertigspritze/jeder Pen zur einmaligen Anwendung enthält 200 mg Dupilumab in 1,14 ml Lösung (175 mg/ml) oder 300 mg Dupilumab in 2 ml Lösung (150 mg/ml). **Arzneil. wirks. Bestandt.:** Dupilumab (vollst. humaner monoklon. Antikörper). **Sonst. Bestandt.:** Argininhydrochlorid, Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80, Natriumacetat-Trihydrat, Essigsäure, Saccharose, Wasser f. Injektionszw. **Anw.-geb.:** Mittelschw. bis schw. atopische Dermatitis (AD) b. Erw. u. Jugendl. ab 12 J., die für system. Ther. i. Betracht kommen. Schw. AD bei Kindern von 6 Mon. bis 11 J., die für system. Ther. i. Betracht kommen. Add-on-Erhaltungsther. b. Erw., Jugendl. ab 12 J. u. Kindern von 6-11 J. mit schwerem Asthma mit Typ-2-Entzündung (erhöhte Anzahl der Eosinophilen i. Blut u./od. erhöhtes FeNO), das trotz hochdosiert. (Kindern von 6-11 J.: mittel- b. hochdosiert.) ICS plus einem weiteren z. Erhaltungsther. angewendeten AM unzureich. kontrolliert ist. **Nur 300 mg:** Add-on-Ther. m. intranasal. Kortikosteroiden z. Behandl. v. Erw. m. schwerer chron. Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP), die m. system. Kortikosteroiden u./od. chirurg. Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Zur Behandl. von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis (PN) bei Erw., die für system. Ther. i. Betracht kommen. Zur Behandl. d. eosinophilen Ösophagitis (EoE) bei Erw. u. Jugendl. ab 12 J. m. einem Körpergew. v. mind. 40 kg, die mit einer konvent. medikament. Ther. unzur. therapiert sind, diese nicht vertragen od. für die eine solche Ther. nicht in Betracht kommt. **Gegenanz.:** Überempfindlichk. geg. d. Wirkst. od. e. d. sonst. Bestandt.; **Nebenw.:** Bei Erw. m. atop. Dermatitis, Asthma, CRSwNP u. PN: **Infekt./parasit. Erkrank.:** Häufig: Konjunktivitis, oraler Herpes; **Blut/Lympe:** Häufig: Eosinophilie; **Immunsys.:** Selten: Serumkrankh./Serumkrankh. ähnl. Reakt., anaphylaktische Reakt.; Gelegentl.: Angioödem; **Augen:** Häufig: allerg. Konjunktivitis; Gelegentl.: Augenjucken, Blepharitis, Keratitis, trockenes Auge; Selten: ulzerative Keratitis; **Erkr. Haut / Unterhautgew.:** Gelegentl.: Ausschlag im Gesicht; **Skelett/Bindegew./Knochen:** Häufig: Arthralgie; **Allgem./Beschw. a. Verabreichungsort:** Häufig: Reakt. a. d. Injektionsst. (einschließlich Erythem, Ödem, Juckreiz, Schmerz, Schwellung), bei EoE: Häufig: Bluterg. a. d. Injektionsst. **Warnhinweis:** Enthält Saccharose. **Verschreibungspflichtig.**

Pharmazeutischer Unternehmer: **Sanofi Winthrop Industrie**, 82 avenue Raspail, 94250 Gentilly, Frankreich.  
Örtlicher Vertreter d. Zulassungsinhabers: **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**, 65926 Frankfurt am Main.  
**Stand der Information:** August 2023

MAT-DE-2303177-2.0-09/2023

# KLINISCHE PRÄSENTATION UND PATHOPHYSIOLOGIE VON PRURIGO NODULARIS (PN)

Pruritus kann multifaktoriell bedingt sein und chronisch persistierend werden. PN ist gekennzeichnet durch eine gestörte Interaktion zwischen den Nervenzellen, dem Immunsystem und der Haut.<sup>1</sup>

## Die Hauptsymptome von PN ...<sup>1</sup>



Feste, juckende, knotige Läsionen



Vorgeschichte und/oder Anzeichen von wiederholtem Kratzen, Zupfen oder Reiben (z. B. Hautabschürfungen und Narben)



Chronischer Pruritus, Dauer ≥ 6 Wochen



Auswirkungen auf die Lebensqualität



Emotionales Wohlbefinden

Die Größe der Läsionen variiert zwischen 3 mm und 2-3 cm<sup>2</sup>

Die Anzahl kann von wenigen bis zu Hunderten Läsionen reichen<sup>2</sup>

Läsionen in der Regel symmetrisch an Armen und Beinen verteilt<sup>2,3</sup>

Sehr schwer zugängliche Bereiche meist weniger/nicht betroffen<sup>2,3</sup>

Schlafstörungen und Schlafentzug<sup>1</sup>

Beeinträchtigte Lebensqualität und tägliche Funktion<sup>1</sup>

Depressionen, Angstzustände, Suizidgedanken<sup>1,4</sup>

Wut, Abscheu, Scham, Selbstverletzung<sup>1,5</sup>

## ... gehen über Juckreiz und Läsionen hinaus<sup>1</sup>

## Neuronale Sensibilisierung<sup>8,12</sup>

**Hyperknesis<sup>6</sup>**  
Verstärktes Signal einer normalerweise juckenden Substanz

**Alloknesis<sup>6</sup>**  
Neuronale Aktivierung durch harmlosen Berührungsreiz

**Dysplasie<sup>6</sup>**  
↓ Epidermale Nervenfasern  
↑ Dermalnerven

Modulation der Expression und Empfindlichkeit von Pruritusrezeptoren<sup>7</sup>

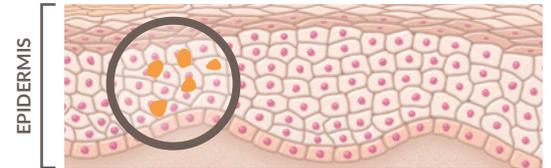
Direkte Aktivierung von peripheren Nerven<sup>11</sup>

## JUCK-KRATZ-ZYKLUS

Direkte Aktivierung von nicht-histaminergen Pruritusrezeptoren<sup>6</sup>

## Epitheliale Stressantwort<sup>6,7</sup>

Ausgelöst durch pruritogene Reize (exogen oder endogen) und Störung der Hautbarriere



Freisetzung von Pruritogenen

Freisetzung von Neuropeptiden

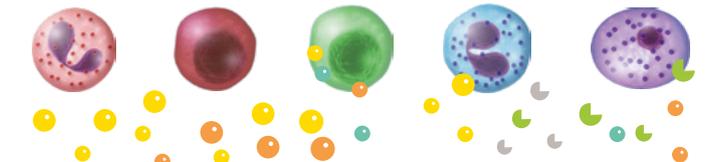
Aktivierung von Immunzellen in der Haut

Pruritogene und Entzündungsmediatoren stimulieren und sensibilisieren das Neuron<sup>7</sup>

## Neurogene Inflammation<sup>6,7</sup>

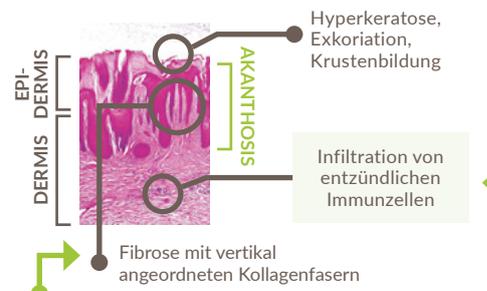
## Systemische Dysregulation des Immunsystems<sup>6,7</sup>

Eosinophile ILC2 Th2 Basophile Mastzellen



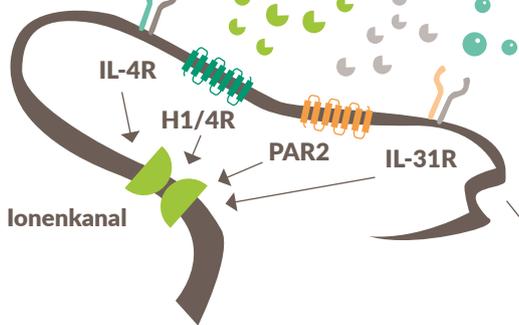
Stimulierung der neurogenen Entzündung<sup>6,7</sup>

## Histopathologische Befunde bei PN-Hautläsionen<sup>8</sup>



Fibrose mit vertikal angeordneten Kollagenfasern  
Eine Dysregulation von IL-4, IL-13 und IL-31 kann zu übertriebener Gewebereparatur und Fibrose führen<sup>9,10</sup>

Rezeptorbindung aktiviert Ionenkanäle und verursacht eine Depolarisierung der Membran<sup>7</sup>

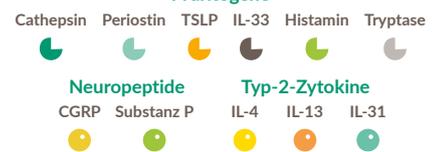


Auslösung eines Aktionspotenzials, das ein Juckreizsignal an das ZNS sendet<sup>7</sup>

Neuropeptide stimulieren die Freisetzung von Entzündungsmediatoren, die direkt auf das sensorische Neuron wirken<sup>9</sup>

Schwellenwert erreicht

## Pruritogene



CGRP Calcitonin Gene-Related Peptide; H1/4R Histamin-1/4-Rezeptor; IL Interleukin; ILC2 angeborene lymphoide Zellen vom Typ 2; PAR2 Protease-aktivierter Rezeptor; PN Prurigo nodularis; QoL Quality of Life; R Rezeptor; Th2 Typ-2-Helferzellen; TSLP thymisches stromales Lymphopoietin; ZNS zentrales Nervensystem.

1. Pereira MP et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018; 32:1059-1065; 2. Zeidler C et al. Dermatol Clin. 2018; 36:189-197; 3. Kwon CD et al. Medicines. 2019; 6(4):97; 4. Jørgensen KM et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017; 31:e106-e107; 5. Huang AH et al. J Invest Dermatol. 2020; 140(2):480-483; 6. Garcovich S et al. Vaccines (Basel). 2021; 9(3):303; 7. Mack MR, Kim BS. Trends Immunol. 2018; 39:980-991; 8. Weigelt N et al. J Cutan Pathol. 2010; 37:578-586; 9. Nguyen JK et al. Arch Dermatologic Res. 2020; 312(2):81-92; 10. Tsoi LC et al. J Allergy Clin Immunol. 2021; S0091-6749(21)01557-8; 11. Kabata H, Artis D. J Clinical Invest. 2019; 129(4):1475-1482; 12. Zeidler C, Ständer S. Eur J Pain. 2016; 20(1):37-40.