

Antipruritische Effekte und individuelle Patientenbedürfnisse bei der topischen Therapie des chronischen Pruritus

Ergebnisse einer offenen Anwendungsbeobachtung mit dem Triterpen Betulin

Antipruritic Effects and Individual Needs of Patients on Topical Therapy of Chronic Pruritus
Results of an Observational Study with the Triterpene Betulin

Autoren

S. Ständer¹, C. Blome², N. Q. Phan¹, M. N. Laszczyk³, D. Siepmann¹, M. Augustin²

Institute

¹ Kompetenzzentrum Chronischer Pruritus (KCP), Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Münster
² Kompetenzzentrum Versorgungsforschung in der Dermatologie (CVderm), Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
³ Birken AG, Niefen-Öschelbronn

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1391370>
Online-Publikation: 29.1.2015
Akt Dermatol 2015; 41: 89–97
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Sonja Ständer
Kompetenzzentrum
Chronischer Pruritus (KCP)
Klinik und Poliklinik für
Hautkrankheiten
Universitätsklinikum Münster
Von-Esmarch-Str. 58
48149 Münster
sonja.staender@
uni-muenster.de

Zusammenfassung

Ziel der Studie: Betulin ist ein Triterpen aus dem Korkgewebe der Birke. Die antipruritischen Eigenschaften einer Betulin-haltigen Creme wurden bislang nicht dokumentiert. Ziel dieser Anwendungsbeobachtung war die Erfassung sensorischer Parameter im Verlauf einer topischen Therapie mit Betulin bei trockener, chronisch juckender Haut. Da die patientenseitigen Ziele bei chronischem Pruritus bislang nicht im Kontext einer topischen Therapie erhoben wurden, war ein weiteres Ziel die Erhebung des Patientennutzens anhand des Patient Benefit Index für Pruritus (PBI-P).
Methodik: In einer offenen Anwendungsbeobachtung wurden 64 Patienten (n=33 weiblich, n=31 männlich, Altersmedian: 61,5 Jahre) mit trockener Haut und Pruritus auf entzündlicher Haut (n=20; Gruppe 1), Pruritus auf nichtentzündlicher Haut (n=23; Gruppe 2) und Pruritus mit chronischen

Kratzläsionen (n=21; Gruppe 3) mit einer Betulin-haltigen Creme über 14 Tage behandelt.

Ergebnisse: 52,7% der Patienten (n=29) gaben eine signifikante Abnahme (p<0,001) der Symptome an. Bei einer Behandlung des chronischen Pruritus sind symptomunabhängige Patienten-definierte Therapieziele zu beachten. Anhand des PBI-P wurden von den Patienten Ziele wie z.B. Informationen über das Krankheitsbild als wichtig eingestuft. Durch eine Linderung des Pruritus werden bei Patienten mit Dermatosen auch Ziele das soziale Umfeld betreffend erfüllt und bei Patienten ohne Dermatosen eine Wiedereingliederung in das Berufsleben ermöglicht.

Schlussfolgerung: Die topische Anwendung einer Betulin-haltigen Creme scheint eine effektive adjuvante Therapiemöglichkeit bei juckender trockener Haut zu sein; eine Bestätigung durch vehikelkontrollierte Studien steht aus.

Einleitung

Chronischer Pruritus (>6 Wochen Dauer) ist aufgrund seiner Häufigkeit (Prävalenz ca. 17% in der erwachsenen Bevölkerung) [1,2], der hohen Behandlungskosten sowie der starken patientenseitigen Belastungen von großer sozioökonomischer Bedeutung. Das Symptom ist immer noch schwer zu behandeln und bedarf einer gezielten multimodalen, individuellen Versorgung der Patienten, die auch eine dermatologische topische Therapie umfasst [2]. Diese beinhaltet auch eine Basistherapie insbesondere bei dem Vorliegen einer Xerosis cutis, die zu einer weiteren Verschlechterung des Symptoms führt. Die Patienten sehen sich daher mit der Notwendigkeit der z.T. mehrmaligen täglichen topischen Applikation mitunter verschiedener, blander und wirkstoffhaltiger Cremes (z.B. Basistherapie, Steroide, Calcineurininhibitoren, Urea, Menthol, Capsaicin etc.) konfrontiert. Was für den behandelnden Dermatologen selbst-

verständlich erscheint, ist für den Patienten mitunter eine große Herausforderung und deckt sich nicht mit seinen Bedürfnissen. Diesbezüglich wurden bislang noch nicht die spezifischen Therapiebedürfnisse und -ziele seitens der Patienten mit chronischem Pruritus (CP) erhoben.

Betulin ist ein Triterpen, das aus dem Korkgewebe der weißstämmigen Birke (*betula alba*) gewonnen und in eine Cremeformulierung eingebracht werden kann [3]. In experimentellen Studien wurde gezeigt, dass nahe verwandte Triterpene des Betulins wie Oleanolsäure und alpha-, beta-Amyrine sowohl analgetische als auch antipruritische und wundheilungsfördernde Effekte haben [4,5]. Alpha-, beta-Amyrin wirkt antipruritisch durch eine Mastzellstabilisierung und antinozizeptiv durch Aktivierung von Opioidrezeptoren bzw. Antagonisierung des Capsaicin-Rezeptors TRPV1 [5]. Für Betulin wurden experimentell antinozizeptive und antiinflammatorische Effekte gezeigt wie z.B. eine Beeinflussung des Bradyki-

nin-Rezeptors und des Arachidonsäure-Metabolismus [4–9]. Klinische antiprurische Effekte wurden anekdotisch berichtet; eine systematische Dokumentation stand bislang aus.

Seit Einführung des Gesetzes zur Stärkung des Wettbewerbs in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-WVG) zum 01.04.2007 ist die Bewertung des therapeutischen Nutzens und der Wirtschaftlichkeit von Therapeutika gesetzlich verankert. Das Gesetz wie auch die Verfahrensordnungen vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) definieren den therapeutischen Nutzen in erster Linie als „patientenrelevanten Nutzen“. Auch im Bereich der „evidenzbasierten Kosmetologie“ ist heutzutage der Nutznachweis von hoher Bedeutung. Ein zentrales Instrument zur Erfassung des Patientennutzens bei Hautkrankheiten ist der Patient Benefit Index (PBI), der vor kurzem für die Erfassung bei Pruritus entwickelt wurde (PBI-P) [10]. Bislang hat keine Studie die individuellen patientenbezogenen Bedürfnisse bei der topischen Therapie des CP anhand des PBI-P untersucht.

Ziel dieser Anwendungsbeobachtung war die Dokumentation der kosmetischen Eigenschaften einer Betulin-haltigen Creme, deren Effekte auf sensorische Symptome (Pruritus, Brennen, Spannungsgefühl) sowie die wissenschaftliche Auswertung des Patientennutzens anhand des PBI-P.

Methodik

In einer offenen, einarmigen, unkontrollierten Anwendungsbeobachtung erhielten 64 Patienten mit trockener, chronisch juckender Haut eine Betulin-haltige Creme (Imlan Creme®). Die Creme wurde als Monotherapie zweimal täglich über zwei Wochen auf die juckenden Areale appliziert, gefolgt von zwei Wochen ohne Anwendung der Creme. Die Patienten erhielten keine weitere systemische oder topische antiprurische Therapie. Bei den Wiedervorstellungen (vor Therapie: Visite 1, V1), nach 2 Wochen Anwendung (V2) sowie 2 Wochen nach Beendigung der Therapie (V3) erfolgte routinemäßig eine klinische Untersuchung mit Dokumentation von vorhandenen Kratzläsionen laut eines Scratch Symptom Scores, der den Anteil der betroffenen Körperoberfläche und den Schweregrad der Kratzläsionen (Exkoriation bis Knoten) als Gesamtwert kombiniert [11]. Per Patientengespräch wurde zu den Visiten die Pruritusintensität mittels Numerischer Rating Skala (NRS; 11-teilige Skala mit vollen Zahlenwerten von 0: kein Pruritus bis 10: maximaler Pruritus) sowie zu V2 und V3 die prozentuale Reduktion der Pruritusintensität im Vergleich zum Anfangs-Pruritus erfasst (100%: vollständiges Abklingen des Symptoms). Mittels eines Dokumentationsbogens wurde die patientenseitige Bewertung der kosmetischen Eigenschaften (z.B. Streichfähigkeit, Einzugsvermögen, Rückfettung, Geruch), Häufigkeit der Applikation, Nebenwirkungen und globale (Besserung ja/nein) und prozentuale Besserung von Jucken, Brennen und Spannungsgefühl bei den Visiten erfasst. Der aktuelle Hautstatus wurde von den Patienten zu jeder Visite anhand der Kategorien Rauigkeit, Schuppung, Spannungsgefühl, Brennen und Pruritus benotet. Als Antwortskala wurde eine 5-stufige (1=nicht vorhanden; 2=fast nicht vorhanden; 3=leicht bis mittel vorhanden; 4=stark vorhanden; 5=sehr stark vorhanden) Verbale Rating Skala (VRS) verwendet. Zusätzlich dokumentierten die Patienten täglich ihre durchschnittliche sowie die maximale Pruritusintensität anhand von Patiententagebüchern mittels der Visuellen Analog Skala (VAS) [11]. Hierbei markierten die Patienten auf je einer 100 mm langen horizon-

talen Linie den Punkt, der laut ihrer subjektiven Einschätzung ihrer durchschnittlichen und maximalen Pruritusintensität entsprach. Durch Ausmessung der Strecke vom linken Punkt der Linie (0) bis zur Markierung wurden die Angaben in numerische Werte transformiert. Die Ausmessung erfolgte in 1-mm-Schritten.

Ferner erfolgte vor und nach zweiwöchiger Anwendung die Erfassung der krankheitsspezifischen dermatologischen Lebensqualität mittels Dermatological Life Quality Index (DLQI) [12, 13] sowie des Patientennutzens mittels Patient Benefit Index-Pruritus (PBI-P) [10]. Der Fragebogen zur Erhebung des Patient Benefit Index-Pruritus (PBI-P) ist ein neues Instrument, das mithilfe von 27 Fragen einen individuellen Gesamtwert des patientenrelevanten Therapienutzens anhand der Bedürfnisse individueller Therapieziele und deren Erreichen errechnen lässt. Es handelt sich hierbei um eine Variante der zielorientierten Ergebnismessung, bei der die Patienten vor der Therapie in einem vorstrukturierten Fragebogen (Patient Needs Questionnaire, PNQ) eine Gewichtung ihrer individuellen Therapieziele vornehmen. Die gleichen Items werden anschließend nochmals vorgegeben mit der Frage, inwieweit die Therapieziele durch die aktuelle bzw. letzte Behandlung tatsächlich erreicht wurden (Patient Benefit Questionnaire, PBQ) [10]. Schließlich wird für jeden Patienten ein Gesamtwert gebildet, indem die Erreichung der Therapieziele anhand der Wichtigkeit der jeweiligen Ziele gewichtet wird. Das hierfür verwendete Verfahren stellt sicher, dass solche Patienten, denen schon zu Beginn der Behandlung nur wenige Ziele besonders wichtig waren, einen ebenso hohen Gesamtwert erreichen können wie Patienten, denen mehr Ziele wichtig waren. Für die Höhe des Gesamtwertes ist nur ausschlaggebend, ob gerade diejenigen Beeinträchtigungen verringert wurden, deren Verbesserung dem Patienten besonders wichtig war. Der PBI-Gesamtwert kann Werte zwischen 0 (gar nicht wichtig) und 4 (sehr wichtig) annehmen. Die nach GCP-ICH-Richtlinien durchgeführte Anwendungsbeobachtung wurde von der Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der medizinischen Fakultät der WWU Münster genehmigt. Vor Einschluss erfolgten mündliche und schriftliche Patientenaufklärung sowie schriftliche Einverständnis. Die Registrierung der Anwendungsbeobachtung erfolgte im Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS00005284).

Statistische Analyse

Die Daten wurden gruppenweise sowie als Gesamtstichprobe deskriptiv ausgewertet und mit statistischen Standardmaßen beschrieben (absolute und prozentuale Häufigkeiten bei kategorialen Daten; Mittelwert, Standardabweichung bei kontinuierlichen Daten). Prozentuale Angaben beziehen sich, wenn nicht anders angegeben, immer auf die jeweilige Gesamtzahl auswertbarer Fälle, sodass 100% allen gültigen Werten entspricht. Zusätzlich wurden Signifikanztests auf Veränderungen von V1 zu V2 sowie von V1 zu V3 durchgeführt (Student-t-Tests für gepaarte Stichproben). P-Werte $\leq 0,05$ wurden als statistisch signifikant bewertet, p-Werte $\leq 0,01$ als hoch signifikant. Für die Variablen Numerische Rating Skala, Lebensqualität (DLQI) und Scratch Symptom Score wurde sowohl eine Per-Protocol-Analyse (PP) als auch eine Intention-to-treat-Analyse (ITT) durchgeführt. Für die Variablen Patient Benefit Index-Pruritus, prozentualer Prurituscore, Handhabbarkeit und Globalurteil des Patienten wurde ausschließlich eine Per-Protocol-Analyse (PP-Analyse) durchgeführt. Die Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics 15.0 für Microsoft Windows.

Tab. 1 Demografische Daten und Ursachen des chronischen Pruritus (Intention-to-treat-Kohorte).

Gruppe	Gesamt	Gruppe 1 Pruritus auf entzündlicher Haut	Gruppe 2 Pruritus auf klinisch unauffälliger Haut	Gruppe 3 Chronische Kratzläsionen (z. B. Prurigo)
Anzahl der Patienten	64	20	23	21
Geschlecht	33 w 31 m	10 w 10 m	10 w 13 m	13 w 8 m
Altersrange	16–86 J Mw: 58,3 J ± 15,9 J M: 61,5 J	16–84 J Mw: 55,5 J ± 20,0 J M: 64,5 J	25–86 J Mw: 57,4 J ± 13,6 J M: 57 J	26–81 J Mw: 62,0 J ± 13,6 J M: 64,0 J
Dauer des Pruritus	3 Mo–40 J Mw: 66,7 Mo ± 100,8 Mo M: 30,0 Mo	4 Mo–40 J Mw: 50,0 Mo ± 108,7 Mo M: 13,5 Mo	3 Mo–40 J Mw: 64,9 Mo ± 97,6 Mo M: 48,0 Mo	7 Mo–28 J Mw: 84,5 Mo ± 98,4 Mo M: 48,0 Mo
Ursachen				
Dermatosen, n (%)	17 (26,6 %)	15 (75 %)	0	2 (9,5 %)
Systemische Erkrankungen, n (%)	9 (14,0 %)	0	4 (17,4 %)	5 (23,8 %)
Multifaktorielle Genese, n (%)	22 (34,4 %)	5 (25 %)	12 (52,2 %)	5 (23,8 %)
unklare Genese, n (%)	16 (25 %)	0	7 (30,4 %)	9 (42,9 %)
Anzahl der Vortherapien	0–12 Mw: 3,3 ± 2,5 M: 3,0	0–12 Mw: 3,4 ± 3,2 M: 2,5	0–8 Mw: 3,0 ± 1,9 M: 3,0	1–10 Mw: 3,4 ± 2,5 M: 3,0
Lokalisation der Therapie mit Betulin-haltiger Creme (n = Anzahl der Patienten)				
Generalisiert	46	14	20	12
Lokalisiert Extremitäten	12	5	1	6
Lokalisiert Rumpf	6	1	2	3

w: Frauen; m: Männer; J: Jahre; M: Median; Mo: Monate; Mw: Mittelwert; ± SD: Standardabweichung

Ergebnisse



Patienten

64 Patienten (33 Frauen, 31 Männer; 16–86 Jahre, Mittelwert 58,3 ± SD 15,9 Jahre, Median 61,5 Jahre; **Tab. 1**) wurde eine Betulin-haltige Creme verabreicht. Gemäß Klassifikation des International Forum for the Study of Itch [14] konnten die 64 Patienten in folgende klinische Gruppen eingeteilt werden: chronischer Pruritus (CP) auf entzündlicher Haut (Gruppe 1, n=20), CP auf nichtentzündlicher Haut (Gruppe 2, n=23) und CP mit chronischen Kratzläsionen (Gruppe 3, n=21). Die Ursache des Pruritus war in Gruppe 1 überwiegend (75%) rein dermatologisch (z.B. atopisches Ekzem) oder multifaktoriell (25%, z.B. atopische Diathese und Sorbitintoleranz), in Gruppe 2 überwiegend (52,2%) multifaktoriell und in Gruppe 3 überwiegend (42,9%) unklar (**Tab. 1**). Bei allen Patienten lag ein langdauernder Pruritus vor (Median 30 Monate) mit einer Pruritusintensität von 6,9 (±SD 1,9; Median 7,0) auf der NRS [11]. Nur 3 Patienten (4,7%) hatten bisher keine andere Pruritus-therapie erhalten; bei allen anderen waren im Mittel (Median) drei Vortherapien durchgeführt worden. 46 Patienten (71,9%) wandten die Therapie generalisiert, 18,7% lokalisiert an den Extremitäten bzw. 9,4% lokalisiert am Rumpf an.

Nebenwirkungen und Abbruch

Von den 64 Patienten gaben 11 Patienten (17,2%) Nebenwirkungen wie kurzzeitigen Pruritus, Spannungsgefühl, Rötung und Brennen in den ersten Minuten bis Tagen der Anwendung (n=4, Gruppe 1 und 2), klebriges Gefühl (n=2; Gruppe 1 und 2), Pruritusverschlechterung (n=3; Gruppe 2: n=1; Gruppe 3: n=2) oder neue juckende Hautveränderungen (n=2; Gruppe 2 und 3) an. Fünf Patienten haben die Behandlung vor der zweiten Visite auf-

grund einer Pruritusverschlechterung (n=3; Gruppe 2, n=1; Gruppe 3, n=2) und Verschlechterung des Hautstatus abgebrochen (n=2; Gruppe 2 und 3, je n=1; Epikutantestung auf die Creme und alle Inhaltsstoffe einschließlich Betulin negativ). Zwei weitere Patienten der Gruppe 1 brachen die Therapie vor V2 aufgrund fehlender Besserung ab; zwei weitere Patienten erschienen nicht zu Visite 2 (lost to follow-up). Für die Per-Protocol-Analyse wurden nur diejenigen Patienten ausgewertet, die sowohl zu Visite 1 als auch zu Visite 2 anwesend waren und die Behandlung nicht abgebrochen hatten. Das Per-Protocol-Daten-set umfasste somit n=55 Patienten.

Kosmetische Eigenschaften und Einfluss auf sensorische Symptome (**Tab. 2**)

Die Bewertung („gut, mittel, schlecht“) der Handhabbarkeit, insbesondere der Streichfähigkeit und kosmetischen Akzeptanz, wurde von der Gesamtstichprobe überwiegend als „gut“ eingeschätzt mit jeweils über 50% der Patienten in jeder der Kategorien Streichfähigkeit (74,5%), Einzugsvermögen (52,8%), Rückfettung (53,7%), Geruch (57,7%) und kosmetische Akzeptanz (61,2%). Global abgefragt, gaben insgesamt 52,7% der Patienten (n=29/55) bei V2 an, dass sich die Symptome Jucken, Brennen und Spannungsgefühl verbessert hatten (Gruppe 1: 52,9%; Gruppe 2: 45,0%; Gruppe 3: 61,1%). Bei der differenzierten Einschätzung des Hautstatus auf der 5-teiligen VRS zeigten sich keine signifikanten Änderungen von V1 zu V2 bezüglich Rauigkeit, Schuppung, Spannungsgefühl und Brennen. Dahingegen nahm der Pruritus auf der VRS signifikant ab, und zwar sowohl in der Gesamtgruppe (von Mittelwert V1: 4,0 ± SD 1,0 auf V2: 3,7 ± SD 1,1; p<0,001, PP-Analyse) als auch in Gruppe 1 (p=0,028) und Gruppe 2 (p=0,014; **Tab. 2**). Gemessen anhand der NRS bei den Visiten, nahm der Pruritus in der Gesamtgruppe (p<0,001)

Tab. 2 Veränderung von Pruritus, Kratzläsionen und Lebensqualität während der topischen Betulin-Anwendung (Per-Protocol-Analyse, n = 55).

Gruppe (Per-Protocol-Analyse)	Gesamt	Gruppe 1 Pruritus auf entzündlicher Haut	Gruppe 2 Pruritus auf unauffälliger Haut	Gruppe 3 Chronische Kratzläsionen
Anzahl der Patienten	55/64	17	20	18
Pruritus: Patientenangaben (Patient-reported outcomes)				
Globalurteil*				
V2	52,37%	52,9%	45,0%	61,1%
V3	–	–	–	–
Prozentuale Besserung, V2	51,9 ± 25,2; M: 50	40,0 ± 16,1; M: 40	59,6 ± 26,1; M: 60	52,5 ± 28,5; M: 55
Dauer des Effekts (h), V2	19,3 ± 39,0	26,5 ± 62,4	28,2 ± 34,3	7,9 ± 9,4
VRS Pruritus				
V1	4,0 ± 1,0; M: 4,0	4,1 ± 1,2; M: 5,0	3,8 ± 0,9; M: 4,0	4,2 ± 0,7; M: 4,0
V2	3,7 ± 1,1 ¹ ; M: 4,0	3,6 ± 1,3 ² ; M: 4,0	3,4 ± 1,0 ² ; M: 3,0	3,9 ± 0,9; M: 4,0
V3	3,3 ± 1,0 ³ ; M: 3,0	3,5 ± 1,1; M: 4,0	3,2 ± 0,8; M: 3,0	3,3 ± 1,2 ² ; M: 3,0
Durchschnittlicher VAS-Pruritus-Verlauf (Differenz zu Baseline)				
V1 bis V2	–0,6 ± 1,6; M: –0,6	–0,8 ± 1,2; M: –0,5	–0,7 ± 1,8; M: –0,4	–0,4 ± 1,6; M: –0,2
V2 bis V3	–1,3 ± 2,1; M: –1,3	–1,1 ± 1,5; M: –1,0	–1,4 ± 2,6; M: –0,8	–1,2 ± 2,2; M: –0,5
Maximaler VAS-Verlauf (Differenz zu Baseline)				
V1 bis V2	–0,6 ± 1,8; M: –0,8	–0,8 ± 1,5; M: –0,7	–0,4 ± 2,1; M: –0,6	–0,7 ± 1,8; M: –1,5
V2 bis V3	–1,2 ± 2,4; M: –0,9	–0,7 ± 1,8; M: –0,8	–1,7 ± 2,5; M: –0,8	–1,3 ± 2,8; M: –1,5
Pruritus: Erhebung bei Visiten				
NRS Pruritus				
V1	6,7 ± 1,7; M: 6,5	7,1 ± 1,9; M: 7,0	5,5 ± 1,1; M: 5,3	7,6 ± 1,5; M: 8,0
V2	4,7 ± 2,6 ¹ ; M: 5,0	4,7 ± 2,4 ³ ; M: 4,8	4,7 ± 2,8; M: 4,5	4,7 ± 2,5 ¹ ; M: 5,0
V3	4,8 ± 2,5 ¹ ; M: 4,8	1,9 ± 4,5 ³ ; M: 4,0	4,3 ± 2,5; M: 4,5	5,4 ± 3,0 ³ ; M: 6,5
Prozentuale Reduktion Pruritus				
V2	28,1 ± 32,3 %; M: 13	23,4 ± 24,8 %; M: 10	27,3 ± 36,0 %; M: 0	33,1 ± 34,7 %; M: 21,3
V3	26,9 ± 32,1 %; M: 10	28,1 ± 30,7 %; M: 10	24,7 ± 35,4 %; M: 6	28,0 ± 32,3 %; M: 15
Weitere Parameter				
Scratch Symptom Score				
V1	1,7 ± 2,0; M: 0,9	0,8 ± 1,8; M: 0,0	–	2,6 ± 1,7; M: 2,4
V2	1,3 ± 1,4 ² ; M: 0,9	0,4 ± 0,9; M: 0,0	–	2,0 ± 1,3 ² ; M: 2,1
V3	–	–	–	–
DLQI				
V1	8,3 ± 5,5	10,2 ± 4,3	6,2 ± 5,4	8,9 ± 6,1
V2	7,6 ± 5,1	9,1 ± 4,7	6,4 ± 5,1	7,6 ± 5,5
PBI-P				
V2	1,2 ± 1,3	1,1 ± 1,3	1,2 ± 1,4	1,3 ± 1,3
Davon > 1	43,4%	46,7%	40,0%	44,4%
V3	–	–	–	–

DLQI: Dermatological Life Quality Index, M: Median, NRS: Numerische Rating Skala (0–10), PBI-P: Patient Benefit Index-Pruritus (PBI-P), VAS: Visuelle Analogskala (0 bis 10), VRS: Verbale Rating Skala (1–5); *: globale Angabe, ob Pruritus, das Brennen oder das Spannungsgefühl sich gebessert haben;

¹ p < 0,001; ² p < 0,05; ³ p < 0,01

Tab. 3 Wertigkeit von Therapiezielen der Patienten zu Behandlungsbeginn (Gesamtgruppe, PP-Analyse, absteigend sortiert nach Mittelwert).

Therapieziel (Reihenfolge Wertigkeit)	Mittelwert ¹ (nur der jeweils betroffenen Patienten)	SD (nur der jeweils betroffenen Patienten)	Anteil ziemlich/ sehr wichtig (% von nicht- fehlend)	betrifft mich nicht (% von nicht- fehlend)	betrifft mich (n)	n
1. keinen Juckreiz mehr zu empfinden	3,9	0,5	98,1	0,0	54	54
2. eine klare Diagnose und Therapie zu finden	3,8	0,7	96,3	1,9	53	54
3. Vertrauen in die Therapie zu haben	3,7	0,8	94,4	3,7	52	54
4. von allen Hautveränderungen geheilt zu sein	3,1	1,5	79,6	16,7	45	54
5. weniger auf Arzt- und Klinikbesuche angewiesen zu sein	3,1	1,4	79,2	15,1	45	53
6. kein Brennen an der Haut mehr zu haben	2,9	1,6	77,4	20,8	42	53
7. besser schlafen zu können	2,9	1,6	73,1	19,2	42	52
8. keine Furcht vor einem Fortschreiten der Krankheit zu haben	2,8	1,5	67,9	15,1	45	53
9. ein normales Alltagsleben führen zu können	2,4	1,7	64,2	30,2	37	53
10. weniger eigene Behandlungskosten zu haben	2,4	1,7	59,3	22,2	42	54
11. schmerzfrei zu sein	2,2	1,9	54,7	39,6	32	53
12. weniger Zeitaufwand mit der täglichen Behandlung zu haben	2,2	1,6	54,7	26,4	39	53
13. an Lebensfreude zu gewinnen	2,1	1,8	55,8	34,6	34	52
14. sich besser konzentrieren zu können	2,1	1,8	53,1	30,6	34	49
15. weniger Nebenwirkungen zu haben	2,0	1,9	51,9	38,9	33	54
16. normalen Freizeitaktivitäten nachgehen zu können	1,9	1,7	46,3	37,0	34	54
17. weniger nervös zu sein	1,9	1,7	44,4	35,2	35	54
18. sich normal waschen und duschen zu können	1,8	1,8	46,3	40,7	32	54
19. im Alltag leistungsfähiger zu sein	1,8	1,8	44,4	42,6	31	54
20. in der Partnerschaft weniger belastet zu sein	1,8	1,7	44,2	36,5	33	52
21. Ihre Angehörigen und Freunde weniger zu belasten	1,8	1,8	42,3	42,3	30	52
22. alle Kleidungsstücke tragen zu können	1,6	1,7	40,4	42,3	30	52
23. weniger niedergeschlagen zu sein	1,6	1,7	38,9	42,6	31	54
24. sich mehr zeigen zu mögen	1,6	1,7	37,0	42,6	31	54
25. mehr Kontakte mit anderen Menschen haben zu können	1,3	1,7	29,6	53,7	25	54
26. ein normales Sexualleben führen zu können	1,3	1,6	29,6	51,9	26	54
27. ein normales Berufsleben führen zu können	1,1	1,7	26,4	64,2	19	53

¹ Skalierung: 0 = gar nicht wichtig, 4 = sehr wichtig

sowie den Gruppen 1 ($p=0,001$) und 3 ($p<0,001$) von V1 zu V2 signifikant ab. In der Gruppe 2 hat die Pruritusintensität zwar im Mittel um 0,8 Punkte abgenommen, der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Die prozentuale Pruritusreduktion wurde bei V2 im Mittel mit 23,4% (Gruppe 1) bis 33,1% (Gruppe 3) angegeben und hielt auch bis zu 2 Wochen nach Therapie im Mittel um 26,9% noch an.

Die im Patiententagebuch dokumentierte maximale und durchschnittliche Pruritusintensität mittels VAS war in der Gesamtgruppe in den ersten beiden Wochen jeweils um im Mittel 0,6 Einheiten geringer als an Tag 1. In der Gruppe der Patienten mit nichtentzündlichem Pruritus (Gruppe 2) war die Abnahme des täglichen maximalen VAS in den ersten beiden Wochen am geringsten (0,4 Einheiten), in den letzten beiden Wochen jedoch am höchsten (1,7 Einheiten). Die größte Veränderung des täglichen durchschnittlichen VAS zeigte sich ebenfalls in der Gruppe der Patienten mit nichtentzündlichem Pruritus in den Wochen 3 und 4, in denen die mittlere Intensität um durchschnittlich 1,4 Einheiten abnahm.

Die in der Gesamtgruppe mittels Fragebogen erhobene krankheitsspezifische Lebensqualität bei Hauterkrankungen (DLQI) verbesserte sich im Mittel von $8,3\pm 5,5$ bei V1 zu $7,6\pm 5,1$ bei V2. Diese Verbesserung der Lebensqualität war jedoch weder für die Gesamtgruppe noch für die Einzelgruppen statistisch signifikant. Die ärztlich erhobenen klinischen kratzassoziierten Hautläsio-

nen gemessen mit dem Scratch Symptom Score in Gruppe 1 und 3 (in Gruppe 2 keine Hautläsionen) nahmen sowohl in der Gesamtgruppe als auch in Gruppe 3 (PP-Analyse: V1: $2,6\pm 1,7$; V2: $2,0\pm 1,3$; $p[V1-V2]=0,013$) signifikant ab.

Patientenziele und Patient Benefit Index-Pruritus ([Tab. 2–5](#))

Der mittlere Patient Benefit Index-Gesamtwert lag bei $1,2\pm 1,3$ auf einer Skala von 0: kein Nutzen bis 4: maximaler Nutzen. Bei einem Cut-Off-Wert von 1 zeigt sich, dass 43,4% ($n=23$) der Patienten einen relevanten, mehr als geringfügigen Nutzen aus ihrer aktuellen Therapie gezogen hatten (Gruppe 1: 46,7%; Gruppe 2: 40,0%; Gruppe 3: 44,4%). Es bestand in der Gesamtgruppe zu V2 eine signifikante Korrelation des PBI-P-Gesamtwertes mit der NRS ($r=-0,427$, $p=0,001$) und der VRS ($r=-0,433$, $p=0,001$). Bei einer nach Gruppen getrennten Betrachtung zeigte sich dieser Zusammenhang jedoch nur in der Gruppe 3 (chronische Kratzläsionen) mit $r=-0,513$ ($p=0,030$) für die NRS und $r=-0,768$ ($p<0,001$) für die VRS.

Von den vordefinierten Therapiezielen des Patient-need-Fragebogens vor Einleitung der Therapie war das Ziel „keinen Juckreiz mehr zu empfinden“ das am häufigsten angegebene in dem gesamten Kollektiv ([Tab. 3](#)); andere symptomassozierte Ziele, wie „von allen Hautveränderungen geheilt zu sein“, waren auf Platz 4 bzw. „kein Brennen mehr zu haben“ auf Platz 6. Unter

Tab. 4 Patientenangaben zur Zielerreichung (Gesamtgruppe, PP-Analyse, absteigend sortiert nach Mittelwert).

Therapieziel (Reihenfolge Wertigkeit)	Mittelwert ¹ (nur der jeweils betroffenen Patienten)	SD (nur der jeweils betroffenen Patienten)	Anteil ziemlich/ sehr geholfen (% der jeweils be- troffenen Patienten)	betrifft mich (n)	n
1. Vertrauen in die Therapie zu haben	1,5	1,6	26,4	53	54
2. weniger eigene Behandlungskosten zu haben	1,4	1,6	25,0	36	54
3. weniger Nebenwirkungen zu haben	1,3	1,7	30,0	30	53
4. besser schlafen zu können	1,3	1,6	27,9	43	54
5. keine Furcht vor einem Fortschreiten der Krankheit zu haben	1,2	1,5	21,7	46	54
6. schmerzfrei zu sein	1,1	1,3	16,1	31	52
7. keinen Juckreiz mehr zu empfinden	1,1	1,4	16,0	50	50
8. sich normal waschen und duschen zu können	1,1	1,4	13,9	36	54
9. kein Brennen an der Haut mehr zu haben	1,1	1,3	12,8	39	51
10. weniger niedergeschlagen zu sein	1,0	1,5	25,8	31	54
11. weniger nervös zu sein	1,0	1,4	22,2	36	54
12. sich besser konzentrieren zu können	1,0	1,4	21,4	28	52
13. in der Partnerschaft weniger belastet zu sein	1,0	1,4	21,2	33	54
14. eine klare Diagnose und Therapie zu finden	1,0	1,6	20,4	49	54
15. ein normales Alltagsleben führen zu können	1,0	1,4	20,0	35	53
16. mehr Kontakte mit anderen Menschen haben zu können	1,0	1,3	15,4	26	53
17. normalen Freizeitaktivitäten nachgehen zu können	1,0	1,2	13,3	30	54
18. ein normales Sexualleben führen zu können	0,9	1,4	22,7	22	53
19. weniger auf Arzt- und Klinikbesuche angewiesen zu sein	0,9	1,5	20,0	40	54
20. an Lebensfreude zu gewinnen	0,9	1,3	17,6	34	54
21. im Alltag leistungsfähiger zu sein	0,9	1,4	16,1	31	54
22. weniger Zeitaufwand mit der täglichen Behandlung zu haben	0,9	1,4	15,9	44	54
23. alle Kleidungsstücke tragen zu können	0,9	1,3	14,7	34	52
24. Ihre Angehörigen und Freunde weniger zu belasten	0,8	1,3	16,7	36	53
25. ein normales Berufsleben führen zu können	0,8	1,2	16,7	12	54
26. sich mehr zeigen zu mögen	0,8	1,2	11,1	27	54
27. von allen Hautveränderungen geheilt zu sein	0,7	1,2	11,9	42	53

¹ Skalierung: 0 = gar nicht geholfen, 4 = sehr geholfen

den 10 wichtigsten Zielen fanden sich auf Platz 2 („eine klare Diagnose und Therapie zu finden“), Platz 3 („Vertrauen in die Therapie zu haben“) und Platz 8 („keine Furcht vor einem Fortschreiten der Krankheit zu haben“) Ziele aus dem Bereich „Informationen zu“ und „Vertrauen in Diagnose und Therapie“, was auch einen direkten Bezug zu der Kommunikation rund um die Versorgung hat. Auf Platz 5 („weniger auf Arzt- und Klinikbesuche angewiesen zu sein“) und auf Platz 10 („weniger eigene Behandlungskosten zu haben“) fanden sich Ziele, welche ebenfalls die Therapie und deren indirekte Konsequenzen betreffen. Ziele die Lebensqualität betreffend waren auf Platz 7 („besser schlafen zu können“) und 9 („ein normales Alltagsleben führen zu können“).

Unter den erreichten Zielen in der Gesamtgruppe (☉ **Tab. 4**) fanden sich häufig Ziele aus dem Bereich Therapie (Platz 1: „Vertrauen in die Therapie“), Behandlungskosten, Lebensqualität (Platz 4: „besser schlafen zu können“) und Kommunikation (Platz 5: „keine Furcht vor einem Fortschreiten der Krankheit zu haben“). symptomassozierte Ziele fanden sich auf Platz 6 („schmerzfrei zu sein“), Platz 7 („keinen Juckreiz mehr zu empfinden“) und Platz 9 („kein Brennen an der Haut mehr zu haben“).

In der Gruppe der Patienten mit CP auf entzündlicher Haut (Gruppe 1, ☉ **Tab. 5**) waren hauptsächlich die psychosoziale Faktoren der Lebensqualität betreffenden Ziele erreicht worden, wie z. B.: „weniger niedergeschlagen zu sein“ (Platz 1), „Ihre Angehörigen und Freunde weniger zu belasten“ (Platz 2), „im Alltag leistungsfähiger zu sein“ (Platz 3), „ein normales Sexualleben führen

zu können“ (Platz 4) und „in der Partnerschaft weniger belastet zu sein“ (Platz 5). In der Gruppe 2 (CP auf nichtentzündlicher Haut) waren unter den ersten 5 erreichten Zielen 3, welche die Symptome „Jucken“ (Platz 5), „Schmerzen“ (Platz 2) und „Brennen“ (Platz 4) betrafen. Auf Platz 1 wurde von 50% „ein normales Berufsleben führen zu können“ angegeben. Platz 3 belegt die Lebensqualität betreffend „besser schlafen zu können“. In der Gruppe der Patienten mit chronischen Kratzläsionen (Gruppe 3) fanden sich als Top 4 der erreichten Ziele „weniger Nebenwirkungen zu haben“, „Vertrauen in die Therapie zu haben“, „weniger eigene Behandlungskosten zu haben“ und „weniger auf Arzt- und Klinikbesuche angewiesen zu sein“, also ausschließlich die Therapie betreffende Ziele. Platz 5 betrifft „sich normal waschen und duschen zu können“, ein Item, welches ausschließlich im PBI für Pruritus zu finden ist, nicht jedoch in anderen PBI-Versionen.

Diskussion



In dieser offenen Anwendungsbeobachtung mit einer Betulinhaltigen Creme als Monotherapie zeigte sich bei Patienten mit trockener, chronisch juckender Haut eine signifikante Pruritusreduktion in der Gesamtgruppe. Der antipruritische Effekt konnte anhand von patientenseitigen Angaben (Globalurteil: 52,7% der Patienten geben eine Linderung des Pruritus an; prozentuale Prurituslinderung: 51,9±25,2% Pruritusreduktion in der Gesamtgruppe, VRS: p < 0,001) und ärztlicher Dokumentation (NRS:

Tab. 5 Patientenangaben zur Zielerreichung (Anteil ziemlich/sehr geholfen in % der jeweils betroffenen Patienten, separat nach Diagnosegruppen, PP-Analyse).

Therapieziel (Reihenfolge Originalfragebögen)	Gruppe 1 entzündlich		Gruppe 2 nicht-entzündlich		Gruppe 3 Chronische Kratzläsionen	
	Anteil ziemlich/ sehr geholfen	betrof mich (n)	Anteil ziemlich/ sehr geholfen	betrof mich (n)	Anteil ziemlich/ sehr geholfen	betrof mich (n)
1. schmerzfrei zu sein	0,0	10	33,3	9	16,7	12
2. keinen Juckreiz mehr zu empfinden	6,7	15	27,8	18	11,8	17
3. kein Brennen an der Haut mehr zu haben	8,3	12	30,8	13	0,0	14
4. von allen Hautveränderungen geheilt zu sein	15,4	13	0,0	12	17,6	17
5. sich besser konzentrieren zu können	25,0	8	20,0	10	20,0	10
6. weniger nervös zu sein	27,3	11	25,0	12	15,4	13
7. alle Kleidungsstücke tragen zu können	16,7	12	0,0	9	23,1	13
8. sich normal waschen und duschen zu können	7,7	13	8,3	12	27,3	11
9. besser schlafen zu können	26,7	15	31,3	16	25,0	12
10. weniger niedergeschlagen zu sein	36,4	11	20,0	10	20,0	10
11. an Lebensfreude zu gewinnen	27,3	11	10,0	10	15,4	13
12. keine Furcht vor einem Fortschreiten der Krankheit zu haben	21,4	14	17,6	17	26,7	15
13. ein normales Alltagsleben führen zu können	27,3	11	15,4	13	18,2	11
14. im Alltag leistungsfähiger zu sein	33,3	9	0,0	12	20,0	10
15. Ihre Angehörigen und Freunde weniger zu belasten	33,3	12	7,7	13	9,1	11
16. normalen Freizeitaktivitäten nachgehen zu können	16,7	12	14,3	7	9,1	11
17. ein normales Berufsleben führen zu können	14,3	7	50,0	2	0,0	3
18. mehr Kontakte mit anderen Menschen haben zu können	22,2	9	11,1	9	12,5	8
19. sich mehr zeigen zu mögen	25,0	8	0,0	8	9,1	11
20. in der Partnerschaft weniger belastet zu sein	33,3	12	11,1	9	16,7	12
21. ein normales Sexualleben führen zu können	33,3	9	14,3	7	16,7	6
22. weniger auf Arzt- und Klinikbesuche angewiesen zu sein	22,2	9	11,8	17	28,6	14
23. weniger Zeitaufwand mit der täglichen Behandlung zu haben	26,7	15	8,3	12	11,8	17
24. weniger eigene Behandlungskosten zu haben	20,0	10	21,4	14	33,3	12
25. weniger Nebenwirkungen zu haben	22,2	9	22,2	9	41,7	12
26. eine klare Diagnose und Therapie zu finden	12,5	16	25,0	16	23,5	17
27. Vertrauen in die Therapie zu haben	18,8	16	21,1	19	38,9	18

$p < 0,001$; Dokumentation der Kratzläsionen: signifikante Reduktion) dargestellt werden. Nach Einzelgruppen aufgeschlüsselt, fand sich die beste Wirksamkeit bei Patienten mit Dermatosen und mit chronischen Kratzläsionen. In beiden Gruppen war der NRS hochsignifikant reduziert. In der Gruppe der Patienten mit chronischem Pruritus bei größtenteils unauffälliger Haut (bis auf Xerosis) fand sich keine signifikante Reduktion des Pruritus mittels NRS, jedoch, wie auch in der Gruppe 1, eine signifikante VRS-Reduktion. In dieser Gruppe fanden sich u. a. Patienten mit internistischer Ursache des CP, die eine systemische antipruritische Therapie benötigen und erfahrungsgemäß nicht allein durch eine topische Therapie behandelt werden können. Diese Ergebnisse mit deutlichen Unterschieden zwischen den Gruppen, die alle gemeinsam einen chronischen Pruritus und trockene Haut haben, sprechen gegen einen reinen Vehikel-Effekt der Creme. Wir verfügen in dieser Anwendungsbeobachtung über keinen Vehikel-Arm, der in einer klinischen Studie, die im Anschluss geplant ist, vorhanden sein wird. Dies entspricht einer Limitation der Aussagekraft der Ergebnisse dieser Anwendungsbeobachtung. Jedoch sprechen die mehrfachen, nicht erfolgreichen Vortherapien, Linderung des Pruritus durch eine Betulin-haltige Creme und differenziertes Ansprechen der Subgruppen gegen einen reinen Placeboeffekt, was jedoch derzeit nicht sicher festgestellt werden kann. Interessanterweise fand sich in der Gruppe

3 (chronische Kratzläsionen) darüber hinaus ein anhaltender Effekt der topischen Betulintherapie. Zwei Wochen nach Therapieende war eine signifikante Reduktion des Pruritus weiterhin zu finden. In dieser Gruppe fand sich eine signifikante Reduktion der Kratzläsionen, was ebenfalls für einen antipruritischen Effekt durch Wegfall des Kratzreizes und beginnende Abheilung der Läsionen spricht. Möglicherweise liegt außerdem eine Förderung der Keratinozyten-Differenzierung durch Betulin und dadurch verbesserte Wundheilung der Kratzläsionen als zusätzlicher Effekt vor, was experimentell gezeigt wurde [15]. Weitere, auch histologische und molekularbiologische Untersuchungen des antipruritischen Effekts des Triterpens Betulin in einer vehikelkontrollierten Studie stehen aus.

Interessant stellt sich die Auswertung der als wichtig eingeschätzten Ziele durch eine topische Therapie bei CP dar. In allen Gruppen war das Ziel der Pruritusreduktion vor der Therapie am höchsten angegeben. Weitere 2 symptomassoziierte Ziele die Reduktion der Hautveränderungen und das Brennen betreffend fanden sich unter den 10 häufig genannten Zielen auf Platz 4 und 6. Andere patientenseitig als sehr wichtig ausgewiesene Ziele waren der Wunsch „eine klare Diagnose und Therapie zu finden“, „Vertrauen in die Therapie zu haben“ und „keine Furcht vor einem Fortschreiten der Krankheit zu haben“. Hier wird das Kommunikations- und Aufklärungsbedürfnis der Patienten hin-

sichtlich Informationen zu Ursachen und Therapiemöglichkeiten von CP deutlich. Wichtiger Bestandteil der Versorgung dieser Patienten ist eine Aufklärung über mögliche Ursachen des Symptoms, die Diagnosemöglichkeiten, die Therapiesäulen (Therapie der Grunderkrankung, der Kratzläsionen, symptomatische antiprurische Therapie unabhängig von der Grunderkrankung, ggf. psychosomatische Betreuung) und die Aussichten der Therapie auf Erfolg. Noch immer wird CP von vielen Patienten als quälend empfunden, aber nicht als Krankheitssymptom und therapiebedürftig angesehen, wie eine aktuelle epidemiologische Arbeit zeigt [1]. Nur ca. 50% der in dieser Untersuchung befragten Probanden mit Pruritus hatten eine ärztliche Konsultation angefragt; nur 7% eine Therapie. Unter den häufigsten Therapiezielen der vorliegenden Studie finden sich interessanterweise wenige Ziele, die eine Verbesserung der Lebensqualität betreffen. So finden sich 2 dieser Ziele („ein normales Alltagsleben führen zu können“, „besser schlafen zu können“) unter den am häufigsten genannten Therapiezielen. Dies ist im Einklang mit den Werten, die über den Fragebogen zur dermatologischen Lebensqualität erhoben wurden. Die Patienten gaben insgesamt eher eine moderate Einschränkung (DLQI-Mittelwert 8,3 Punkte; 6–10 entspricht einem moderaten Effekt, maximal 30 Punkte im DLQI möglich) an; trotz signifikanter Besserung des Pruritus änderte sich der Wert nach der Therapie kaum. Parallel zur Lebensqualität scheint es den Patienten wichtig zu sein, die Unabhängigkeit von der Therapie zurückzuerlangen, was sich in den Zielen „weniger auf Arzt- und Klinikbesuche angewiesen zu sein“ und „weniger eigene Behandlungskosten zu haben“ widerspiegelt, die unter den Top 10 zu finden waren.

Die Auswertung des PBI-P nach der Therapie zeigt bei 43,4% der Patienten des Gesamtkollektivs einen Wert über 1 und somit einen Nutzen an. Dies korreliert mit dem Globalurteil der Patienten: 52,7% der Patienten gaben eine Besserung der Symptome durch die topische Therapie an. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang des Gesamtnutzens laut PBI-P mit den Skalen zur Pruritusintensität (VRS und NRS) zeigte sich für die Gesamtgruppe und unterstreicht nochmal die Wertigkeit des PBI-P. Von den vorher als 10 wichtigste Ziele angegebenen fanden sich nach der Behandlung 6 unter den 10 am häufigsten erreichten Therapiezielen wieder („Vertrauen in die Therapie zu haben“, „weniger eigene Behandlungskosten zu haben“, „besser schlafen zu können“, „keine Furcht vor einem Fortschreiten der Krankheit zu haben“, „keinen Juckreiz mehr zu empfinden“, „kein Brennen an der Haut mehr zu haben“). Weitere erreichte Ziele waren „weniger Nebenwirkungen zu haben“, „schmerzfrei zu sein“, „sich normal waschen und duschen zu können“ und „weniger niedergeschlagen zu sein“. Bei einigen erreichten Zielen (z. B. „Vertrauen in die Therapie zu haben“, „weniger eigene Behandlungskosten zu haben“, „keine Furcht vor einem Fortschreiten der Krankheit zu haben“) kann spekuliert werden, ob eine Aufklärung und intensive Kommunikation zwischen Arzt und Patient und Aufklärung über das Krankheitssymptom und Anwendungsbeobachtung zu der Erreichung dieser Ziele beigetragen hat. Betrachtet man die prozentuale Häufigkeitsverteilung, wurden darüber hinaus vor allem psychosoziale Therapieziele wie „weniger nervös/niedergeschlagen zu sein“ (22,2%/25,8% der betroffenen Patienten gaben an, die Behandlung habe ziemlich bzw. sehr geholfen, das Ziel zu erreichen), „sich besser konzentrieren zu können“ (21,4%), „in der Partnerschaft weniger belastet zu sein“ (21,2%) und „ein normales Sexualleben führen zu können“ (22,7%) erreicht. Interessant war, dass sich unter diesen Zielen 2 fanden, die neu in der für Pruritus entwickelten Version des PBI waren

und nochmal die Bedeutung der Ziele „weniger nervös zu sein“, „sich besser konzentrieren können“ für Prurituspatienten unterstreichen.

Betrachtet man die 3 Gruppen getrennt, erreichen in der 1. Gruppe 46,7%, in der 3. Gruppe 44,4% und in der 2. Gruppe 40% einen Wert über 1, der einen Nutzen anzeigt. Die Gruppen 1 und 3 zeigten klinisch das beste Ansprechen auf die Therapie, was sich in den prozentualen Unterschieden im PBI-P widerspiegelt. Es fand sich jedoch nur für die Gruppe der Patienten mit chronischen Kratzläsionen ein statistisch signifikanter Zusammenhang des Gesamtnutzens laut PBI-P mit dem VRS und NRS. Unabhängig davon fällt, obwohl der Pruritus in allen Gruppen klinisch gebessert war, hinsichtlich des Erreichens der einzelnen Therapieziele ein unterschiedliches Profil auf. Die am häufigsten durch die antiprurische Therapie erreichten Ziele sind in der Gruppe der Dermatosen (Gruppe 1) „weniger niedergeschlagen zu sein“ (36,4% Anteil ziemlich/sehr geholfen) und Ziele die Partnerschaft betreffend (je 33,3%: „die Angehörigen und Freunde weniger zu belasten“, „in der Partnerschaft weniger belastet zu sein“, „ein normales Sexualleben führen zu können“). In der Gruppe 2 (Pruritus auf nichtentzündlicher Haut) wird als häufigstes erreichtes Ziel mit 50% „ein normales Berufsleben führen zu können“ angegeben. Die Patienten dieser Gruppe sind im Median 57 Jahre alt und damit jünger als die der anderen Gruppen (Gruppe 1: 64,5 Jahre, Gruppe 3: 64,0 Jahre) und daher ist das Ziel der Wiederaufnahme des normalen Berufslebens besonders beachtenswert. Interessanterweise wurde in dieser Gruppe auch häufig eine Schmerzfreiheit erzielt (33,3%). Als dritthäufigstes Ziel wurde „besser schlafen zu können“ erreicht (31,3%); ein Ziel, das in allen Gruppen zu einem hohen Prozentsatz (25–31,3%) der Patienten erfüllt wurde und neben einer Pruritusfreiheit auch auf eine Verbesserung der Lebensqualität hindeutet. Eventuell hängt dieser Parameter in dieser Gruppe mit der Verbesserung des Berufslebens zusammen. In Gruppe 3 (chronische Kratzläsionen) wurden am häufigsten Ziele die Therapie betreffend („weniger Nebenwirkungen zu haben“ mit 41,7%, „Vertrauen in die Therapie zu haben“ mit 38,9% und „weniger eigene Behandlungskosten zu haben“ mit 33,3%) erreicht. Insbesondere Patienten mit Prurigo nodularis durchlaufen häufig einen langen Leidensweg mit multiplen Therapieansätzen, weshalb diese primär auf das Thema Therapie gerichteten Ziele besonders beachtenswert sind.

Zusammenfassend zeigen die vorliegenden Ergebnisse, dass bei einer Behandlung der trockenen, chronisch juckenden Haut für die Patienten, neben der eigentlichen antiprurischen Therapie, weitere Ziele wichtig und durch eine effektive Therapie erreichbar sind. Hierbei sind unterschiedliche Therapieziele bei den klinischen Patientengruppen zu beachten. Während bei Patienten mit Dermatosen Ziele das soziale Umfeld betreffend durch eine effektive Therapie erreicht werden, erleben Patienten mit Pruritus auf normaler Haut eine Wiedereingliederung in das Berufsleben und Patienten mit chronischen Kratzläsionen die Kommunikation über die Erkrankung und die Therapie. Des Weiteren konnten wir in dieser Anwendungsbeobachtung anhand einer großen Patientengruppe klinisch relevante antiprurische Effekte durch Betulin mittels verschiedener Pruritusmessinstrumente dokumentieren, welche die vorherigen anekdotischen Fälle bestätigen, jedoch in einer vehikelkontrollierten Studie weiter untermauert werden müssen. Wird dies bestätigt, eignet sich die topische Applikation einer Betulin-haltigen Creme als effektive adjuvante Behandlungsoption mit guter Verträglichkeit bei chronischem Pruritus, insbesondere bei entzündlichen Dermatosen und der Prurigo nodularis.

Interessenkonflikt



Die Durchführung der Anwendungsbeobachtung wurde von der Firma Birken GmbH finanziell unterstützt. Prof. Dr. med. Sonja Ständer und Dr. Ngoc Quan Phan erhielten Vortragshonorare. Dr. Melanie Laszczyk ist Mitarbeiterin der Birken GmbH. Alle anderen Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Abstract

Antipruritic Effects and Individual Needs of Patients on Topical Therapy of Chronic Pruritus



Objective: Betulin is a triterpene, extracted from the bark of the birch tree. The anti-pruritic characteristics of a cream containing betulin have not yet been documented. The goal of this observational study was to acquire data on the sensory parameter in the course of topical therapy of dry, chronically pruritic skin with betulin. Since patient-defined goals in chronic pruritus in the context of topical therapy have not been investigated, an additional objective of this study was to obtain data on patient benefits on the basis of the Patient Benefit Index for Pruritus (PBI-P).

Methods: An open-label observational study of the topically applied triterpene betulin over a period of 14 days included 64 patients (33f, 31m; mean age, 61.5 years) with pruritus on inflamed skin (n=20; group 1), pruritus on unchanged skin (n=23; group 2) and pruritus with chronic scratch lesions (n=21; group 3).

Results: 52.7% of the patients (n=29) reported significant reduction of symptoms ($p < 0.001$). In the treatment of chronic pruritus, symptom-independent, patient-defined therapy goals should be taken into consideration. Analysis of the PBI-P showed that patients indicated that gaining more information on the disease was important to them. A reduction of pruritus helps to achieve the goal of improved social environment for patients with dermatoses. In patients with pruritus on unchanged skin, professional reintegration was achieved.

Discussion: Topical application of a betulin-containing cream appears to be an effective adjuvant treatment option in pruritic dry skin. Vehicle-controlled studies for confirming this hypothesis remain to be carried out.

Literatur

- 1 Ständer S, Schäfer I, Phan NQ et al. Prevalence of chronic pruritus in Germany – results of a cross-sectional study in a sample working population of 11,730. *Dermatology* 2010; 221: 229–235
- 2 Ständer S, Darsow U, Mettang T et al. S2-Leitlinie: Chronischer Pruritus. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10 (Suppl. 04): 1–27
- 3 Laszczyk M, Jäger S, Simon-Haarhaus B et al. Physical, chemical and pharmacological characterization of a new oleogel-forming triterpene extract from the outer bark of birch (betulae cortex). *Planta Med* 2006; 72: 1389–1395
- 4 Maia JL, Lima-Júnior RC, Melo CM et al. Oleanolic acid, a pentacyclic triterpene attenuates capsaicin-induced nociception in mice: possible mechanisms. *Pharmacol Res* 2006; 54: 282–286
- 5 Oliveira FA, Lima-Junior RC, Cordeiro WM et al. Pentacyclic triterpenoids, alpha,beta-amyrins, suppress the scratching behavior in a mouse model of pruritus. *Pharmacol Biochem Behav* 2004; 78: 719–725
- 6 Lin LW, Chen HY, Wu CR et al. Comparison with various parts of *Broussonetia papyrifera* as to the antinociceptive and anti-inflammatory activities in rodents. *Biosci Biotechnol Biochem* 2008; 72: 2377–2384
- 7 De Souza Michel T, Buzzi Fátima de C, Cechinel Filho V et al. Phytochemical and antinociceptive properties of *Matayba elaeagnoides* Radlk. barks. *Z Naturforsch C* 2007; 62: 550–554
- 8 Laszczyk MN. Pentacyclic Triterpenes of the Lupane, Oleanane and Ursane Group as Tools in Cancer Therapy. *Planta Medica* 2009; 75: 1549–1560
- 9 Oliveira FA, Costa CL, Chaves MH et al. Attenuation of capsaicin-induced acute and visceral nociceptive pain by alpha- and beta-amyrin, a triterpene mixture isolated from *Protium heptaphyllum* resin in mice. *Life Sci* 2005; 77: 2942–2952
- 10 Blome C, Augustin M, Siepmann D et al. Measuring Patient-relevant Benefits in Pruritus treatment: Development and Validation of a Specific Outcomes Tool. *Br J Dermatol* 2009; 161: 1143–1148
- 11 Ständer S, Augustin M, Reich A et al. Pruritus Assessment in Clinical Trials: Consensus Recommendations from the International Forum for the Study of Itch (IFSI) Special Interest Group Scoring Itch in Clinical Trials. *Acta Derm Venereol* 2013; DOI: 10.2340/00015555-1620
- 12 Basra MK, Fenech R, Gatt RM et al. The Dermatology Life Quality Index 1994–2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol* 2008; 159: 997–1035
- 13 Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 210–216
- 14 Ständer S, Weisshaar E, Mettang T et al. Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 291–294
- 15 Woelfle U, Laszczyk MN, Kraus M et al. Triterpenes promote keratinocyte differentiation in vitro, ex vivo and in vivo: a role for the transient receptor potential canonical (subtype) 6. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 113–123