

Literatur

1. Amaria RN, Reddy SM, Tawbi HA, Davies MA, Ross MI, Glitza IC, Reddy SM, Tawbi HA, Davies MA, Ross MI, Glitza IC, et al. Neoadjuvant plus adjuvant dabrafenib and trametinib versus standard of care in patients with high-risk, surgically resectable melanoma: a single-centre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(2):181-193.
2. Long GV, Saw RPM, Lo S, Nieweg OE, Shannon KF, Gonzalez M et al. Neoadjuvant dabrafenib combined with trametinib for resectable, stage IIIB-C, BRAF(V600) mutation-positive melanoma (NeoCombi): a single-arm, open-label, single-centre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(7):961-971.
3. Blank CU, Rozeman EA, Fanchi LF, Sikorska K, van de Wiel B, Kvistborg P, et al. Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma. *Nat Med* 2018;24(11):1655-1661.
4. Amaria RN, Reddy SM, Tawbi HA, Davies MA, Ross MI, Glitza IC, et al. Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma. *Nat Med* 2018;24(11):1649-1654.
5. Huang AC, Orlowski RJ, Xu X, Mick R, George SM, Yan PK et al. A single dose of neoadjuvant PD-1 blockade predicts clinical outcomes in resectable melanoma. *Nat Med* 2019;25(3):454-461.
6. Rozeman EA, Menzies AM, van Akkooi ACJ, Adhikari C, Bierman C, van de Wiel BA et al. Identification of the optimal combination dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma (OpACIN-neo): a multicentre, phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(7):948-960.
7. Menzies AM, Amaria RN, Rozeman EA, Huang AC, Tetzlaff MT, van de Wiel BA et al. Pathological response and survival with neoadjuvant therapy in melanoma: a pooled analysis from the International Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC). *Nat Med* 2021;27(2):301-309.
8. Patel SP, Othus M, Chen Y, Wright GP Jr, Yost KJ, Hynstrom JR et al. Neoadjuvant-adjuvant or adjuvant-only pembrolizumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2023;388(9):813-823.
9. Garbe C, Dummer R, Amaral T, Amaria RN, Ascierto PA, Burton EM et al. Neoadjuvant immunotherapy for melanoma is now ready for clinical practice. *Nat Med* 2023;29(6):1310-1312.
10. Reijers ILM, Menzies AM, van Akkooi ACJ, Versluis JM, van den Heuvel NMJ, Saw RPM et al. Personalized response-directed surgery and adjuvant therapy after neoadjuvant ipilimumab and nivolumab in high-risk stage III melanoma: the PRADO trial. *Nat Med*. 2022;28(6):1178-1188.
11. Amaria RN, Postow M, Burton EM, Tetzlaff MT, Ross MI, Torres-Cabala C et al. Neoadjuvant relatlimab and nivolumab in resectable melanoma. *Nature* 2022;611(7934):155-160.

Eva Schadelbauer, Margareta J. Riegler, Franz J. Legat

Chronische Prurigo

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz

Einleitung

Akuter Pruritus (Juckreiz) hat eine physiologische Schutzfunktion, um schädigende, „irritative“ Einflüsse auf die Haut (wie z.B. Insekten oder Pflanzen) frühzeitig zu erkennen und durch Kratzen von der Haut zu entfernen. Chronischer Pruritus (länger als 6 Wochen andauernd) nimmt aber eine zunehmend pathologische Rolle ein. Folglich führt wiederholtes Kratzen zur Schädigung und Entzündung der Haut, was wiederum zu Jucken und vermehrtem Kratzen führt; ein Teufelskreis aus Jucken und Kratzen („Juck-Kratz-Zyklus“) entsteht. Bei prädisponierten Menschen kommt es durch diesen Juck-Kratz-Zyklus zur Entwicklung pruriginöser Hautveränderungen und schließlich zur sogenannten „Chronischen Prurigo“ (CPG).

Prävalenz und Pathophysiologie

Die geschätzte Prävalenz der CPG liegt in den USA bei 72/100.000 und in Deutschland bei 100/100.000¹. Die Er-

Eva Schadelbauer, Margareta J. Riegler, Franz J. Legat

Chronic prurigo

University Hospital of Dermatology and Venereology, Medical University of Graz

Introduction

Acute pruritus (itching) has a physiological protective function, namely to signal the presence of damaging, „irritative“ influences on the skin (such as insects or plants) at an early stage so as to provoke their removal by scratching. Chronic pruritus (lasting longer than 6 weeks), however, takes on an increasingly pathological role. Consequently, repeated scratching leads to skin damage and inflammation, which in turn leads to itching and increased scratching; a vicious cycle of itching and scratching („itch-scratch cycle“) develops. In predisposed individuals, this itch-scratch cycle leads to the development of pruritic skin lesions and eventually to so-called „chronic prurigo“ (CPG).

Prevalence and pathophysiology

The estimated prevalence of CPG is 72/100,000 in the United States and 100/100,000 in Germany¹. The dis-

krankung kann in jedem Alter auftreten. Patient:innen im Alter von 60-70 Jahren sind am häufigsten betroffen².

Pathogenese

Die genaue Pathophysiologie der CPG ist noch nicht gänzlich geklärt. Studien^{3,4} weisen aber darauf hin, dass neuronale Sensibilisierung und neuroimmunologische Dysregulation eine wichtige Rolle in der Entstehung spielen. Typische histopathologische Veränderungen von chronischen Prurigo-Läsionen umfassen u.a. eine epidermale Verdickung (Akanthose), eine Hypergranulose sowie eine subepidermale Fibrosierung, gegebenenfalls begleitet von einem entzündlichen Infiltrat aus T-Zellen, Mastzellen und Eosinophilen Granulozyten, sowie der vermehrten Expression von Entzündungsmediatoren wie z.B. Interleukin (IL)-4, IL-13 und IL-31^{5,6}. Diese Mediatoren führen zur intensiven Interaktion zwischen residenten Hautzellen, eingewanderten Entzündungs- und Immunzellen und kutanen, sensorischen Nervenfasern. Die epidermale Nervenfaserdichte ist dabei reduziert, während die dermale erhöht ist⁶. Durch IL-4, IL-13 und IL-31 kommt es zu einer Sensibilisierung dieser Nervenfasern gegenüber anderen Pruritogenen⁷. IL-31 kann außerdem das Wachstum und die vermehrte Verzweigung der sensorischen Nervenfasern fördern⁸. Insgesamt kommt es dadurch zur Alloknese und Hyperknese. Hierfür dürfte auch eine zentrale Sensibilisierung mit histologischen und funktionellen Veränderungen im zentralen Nervensystem mitverantwortlich sein⁵.

Diagnose

Die Diagnose der CPG wird anhand des klinischen Bildes gestellt. 3 Diagnose-Kriterien müssen erfüllt sein: 1) Chronischer Pruritus \geq 6 Wochen, 2) Prurigo-Läsionen (Papeln, Knoten oder Plaques) an mindestens 2 unterschiedlichen Lokalisationen (z.B. Extremitäten oder Stamm) und 3) Zeichen des wiederholten Kratzens (Kratzspuren oder Narben)⁹. Die CPG ist der Überbegriff („Umbrella Term“) für die derzeit 5 Subtypen: a) papulöser b) nodulärer Typ c) Plaque-Typ d) ulzerierter oder genabelter Typ und e) linearer Typ. Die knotige Form der CPG, die chronisch noduläre Prurigo (CNP) oder Prurigo nodularis (PN), ist die häufigste Form. In den anglo-amerikanischen Ländern wird die PN als Überbegriff für alle Formen der Prurigo verwendet¹. Eine Vielzahl unterschiedlicher Erkrankungen können Ursache für die Entstehung der CPG sein: dermatologische, internistische, neurologische oder psychiatrisch/psychosomatische sowie multifaktorielle oder unbekannte Ursachen. Eine ausführliche Anamnese und klinische Untersuchung der Haut und aller angrenzender Schleimhäute, sowie die Palpation der Lymphknoten, ist daher von entscheidender Bedeutung¹⁰. Eine gründliche Abklärung sollte ein Basislabor umfassen: Blutbild, Differentialblutbild, Leber- und Nierenwerte, TSH, HbA1c, nüchtern-Blutzucker, HbA1c, Ferritin, Harnsäure, Hepatitis-Serologie (HBV + HCV) und gegebenenfalls HIV. Ein Thorax-Röntgen sowie eine Abdomen- und Lymphknoten-sonographie komplettieren die Basisuntersuchung. Außerdem sollte bei Patient:innen mit CPG auch an das Vorliegen maligner Grunderkrankungen gedacht werden¹.

ease can occur at any age. Patients aged 60-70 years are most commonly affected².

Pathogenesis

The exact pathophysiology of CPG is not fully understood. However, studies^{3,4} suggest that neuronal sensitization and neuroimmunological dysregulation play an important role in CPG development. Typical histopathologic changes of chronic prurigo lesions include epidermal thickening (acanthosis), hypergranulosis, and subepidermal fibrosis, possibly accompanied by an inflammatory infiltrate of T cells, mast cells, and eosinophilic granulocytes, as well as the increased expression of inflammatory mediators such as interleukin (IL)-4, IL-13, and IL-31^{5,6}. These mediators lead to an intense interaction between resident skin cells, migrated inflammatory and immune cells, and cutaneous sensory nerve fibers. Epidermal nerve fiber density is thereby reduced, while dermal is increased⁶. Sensitization of these nerve fibers to other pruritogens occurs due to IL-4, IL-13, and IL-31⁷. IL-31 may also promote growth and increased branching of sensory nerve fibers⁸. Overall, this results in alloknese and hyperknese. Central sensitization with histologic and functional changes in the central nervous system may also be partly responsible for this⁵.

Diagnosis

Diagnosis of CPG is made on the basis of the clinical picture³, with the following diagnostic criteria: 1) chronic pruritus \geq 6 weeks, 2) prurigo lesions (papules, nodules, or plaques) in at least two different locations (e.g., extremities or trunk), and 3) signs of repeated scratching (scratch marks or scars)⁹.

CPG is the umbrella term for five subtypes: (a) papular type, (b) nodular type, (c) plaque type, (d) ulcerated or bifurcated type, and (e) linear type. The nodular type of CPG, chronic nodular prurigo (CNP) or prurigo nodularis (PN), is the most common form. In Anglo-American countries, PN is used as an umbrella term for all forms of prurigo¹.

A variety of different conditions can be the cause of CPG: dermatologic, internal, neurologic, or psychiatric/psychosomatic, as well as multifactorial or unknown causes.

A detailed history and clinical examination of the skin and all adjacent mucous membranes, as well as palpation of the lymph nodes, is therefore crucial¹⁰. A thorough workup should include a basic laboratory: CBC, differential, liver and kidney values, TSH, HbA1c, fasting blood glucose, ferritin, uric acid, hepatitis serology (HBV + HCV), and HIV, if appropriate. A chest x-ray and abdominal and lymph node ultrasonography complete the basic examination. In addition, patients with CPG should also be considered for the presence of underlying malignancies¹.

Lebensqualität

Patient:innen mit CPG haben eine hohe Krankheitslast und eine deutlich verminderte Lebensqualität. Am belastendsten wird der starke Juckreiz empfunden, der von Brennen, Stechen oder Schmerz begleitet werden kann. Pereira et al.¹¹ zufolge verspüren 71% der Betroffenen häufig bzw. dauerhaft diesen quälenden Juckreiz. Die Stigmatisierung durch die pruriginösen Hautveränderungen führt außerdem häufig zum Rückzug aus dem sozialen Umfeld und nächtlicher Pruritus führt in bis zu 90% der Betroffenen zu Schlafstörungen und chronischem Schlafmangel, welcher sich negativ auf die Lebensqualität auswirken und sogar die Mortalität erhöhen kann^{2, 11}.

Therapie

Bei etwa der Hälfte der Patient:innen findet man bei CPG eine Grund- oder Begleiterkrankung⁶. Durch die Behandlung dieser kann sich die CPG deutlich verbessern oder sogar abheilen. In anderen Fällen sind die Ursachen multifaktoriell oder überhaupt unbekannt und lassen sich daher nicht oder nicht ausreichend behandeln. Deshalb sollte neben dem Versuch, eine mögliche Ursache zu beseitigen, bereits frühzeitig entsprechend den Empfehlungen der IFSI (International Forum for the study of itch) Guidelines für CPG nach einem Stufenplan vorgegangen werden¹². Zu beachten ist jedoch, dass die aktuelle IFSI-Leitlinie aus dem Jahr 2020 stammt und die darin empfohlenen Stufen 3 und 4 der Systemtherapien durch die Zulassung der EMA (European medicines agency) von Dupilumab 2022 nicht mehr in dieser Abfolge angewendet werden sollten.

Die Stufen sollten aus unserer Sicht wie folgt angepasst werden (siehe Tabelle 1).

Der bereits aus der Therapie der atopischen Dermatitis bekannte monoklonale Antikörper gegen die alpha Kette des IL-4 und IL-13 Rezeptors, Dupilumab, erhielt im Dezember 2022 die Zulassung durch die EMA zur Behandlung der PN. Zurzeit ist Dupilumab das einzige zugelassene Medikament für die systemische Therapie der CPG/PN. In parallelen Studien (PRIME, PRIME2)¹³ zeigte sich unter Dupilumab in Woche 24 im Vergleich zu Placebo eine signifikante Reduktion des Juckreizes (PRIME: 60% vs. 18.4%, PRIME 2: 57.7% versus 19.5%) und eine Abheilung bzw. Fast-Abheilung der Hautveränderungen (PRIME: IGA 0 oder 1: 48% vs. 18.4%, PRIME 2: 44.9% versus 15.9%). Dupilumab weist auch in diesen Studien das bekannt gute Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil auf, was insbesondere für die meist älteren CPG-Patient:innen mit einer größeren Zahl an Komorbiditäten von Vorteil ist¹³.

What's coming next...

Vielversprechende erste Ergebnisse im Bereich der Biologika zeigte dabei Nemolizumab, ein IL-31A Rezeptorantagonist. In der bisher durchgeführten Studie (OLYMPIA 2) führte Nemolizumab bis zur Woche 16 zu einer raschen, signifikanten Reduktion des Peak Pruritus (PP) NRS um ≥ 4 Punkte bei 56,3% der Patient:innen vs. 20,9% (Placebo), sowie zur signifikanten Abheilung oder Fast-Abheilung, IGA 0 oder 1, bei 37,7% vs. 11% (Placebo) der Patient:innen⁶. Vixarelimab greift am Oncostatin M Rezeptor β , der 2. Teil des IL-31 Rezeptors, an

Quality of life

Patients with CPG have a high burden of disease and a significantly reduced quality of life. The most distressing symptom is severe pruritus, which may be accompanied by burning, stinging or pain. According to Pereira et al.¹¹, 71% of those affected experience this excruciating itch frequently or permanently. The stigmatization caused by the pruriginous skin lesions also often leads to withdrawal from the social environment, and nocturnal pruritus leads to sleep disturbance and chronic sleep deprivation in up to 90% of affected individuals, which can have a negative impact on quality of life and even increase mortality^{2, 11}.

Therapy

In about half of the patients, CPG is associated with an underlying or concomitant disease⁶. Treatment of that disease can significantly improve or even cure CPG. In other cases, the causes are multifactorial or unknown and therefore cannot be treated or cannot be treated sufficiently. Consequently, in addition to attempting to eliminate a possible cause, a stepwise plan should be followed early on according to the recommendations of the IFSI (International Forum for the study of Itch) guidelines for CPG¹². It should be noted, however, that the current IFSI guideline dates from 2020 and that steps 3 and 4 of the systemic therapies recommended therein should no longer be used in this sequence due to the EMA (European Medicines Agency) approval of dupilumab (see below) in 2022. In our view, the stages should be adjusted as depicted in table 1.

Dupilumab, a monoclonal antibody against the alpha chain of the IL-4 and IL-13 receptor already known from therapy for atopic dermatitis, received approval by the EMA for the treatment of PN in December 2022. Currently, dupilumab is the only approved drug for systemic therapy of CPG/PN. In parallel studies (PRIME, PRIME2)¹³ dupilumab showed a significant reduction in pruritus at week 24 compared with placebo (PRIME: 60% vs. 18.4%; PRIME 2: 57.7% vs. 19.5%) and healing or near-healing of skin lesions (PRIME: Investigator Global Assessment (IGA) score of 0 or 1: 48% vs. 18.4%; PRIME 2: 44.9% vs. 15.9%). Dupilumab also has a good safety and side effect profile in these studies, which is particularly advantageous for the most elderly CPG patients with a larger number of comorbidities¹³.

What's coming next...

Nemolizumab, an IL-31A receptor antagonist, showed promising initial results in the field of biologics. In a Phase 3 trial (OLYMPIA 2), nemolizumab resulted in a rapid, significant reduction in the Peak Pruritus Numerical Rating Scale of ≥ 4 points in 56.3% of patients vs. 20.9% (placebo) by week 16, as well as significant healing or near healing, IGA 0 or 1, in 37.7% vs. 11% (placebo) of patients⁶.

und inhibiert dadurch Oncostatin M und den IL-31 Signalweg. In einer Phase 2 Studie konnte nach 8 Wochen auch hier eine signifikante Reduktion des Juckreizes und der Hautveränderungen erreicht werden⁶.

Povorocitinib und Abrocitinib, zwei systemisch angewendete JAK-Inhibitoren, Barzolvolimab, ein Anti-Kit Antikörper, und Nalbuphine, ein K-Opioidrezeptoragonist und μ -Opioidrezeptorantagonist befinden sich ebenso in klinischen Phase 2 bis 3 - Studien⁶.

Im Bereich der topischen Therapie wird derzeit Ruxolitinib Creme, ein topischer JAK-Inhibitor, in einer Phase III Studie untersucht. Studiendaten dazu wurden derzeit noch nicht veröffentlicht⁶.

Fazit

Die CPG / PN ist eine eigenständige chronische Erkrankung, die betroffene Patient:innen stark einschränkt. Es besteht daher ein hoher und dringender Bedarf an gut wirksamen und sicheren Therapien. Mit der Zulassung von Dupilumab wurde ein großer Meilenstein in diese Richtung gelegt. Mit den

Vixarelimab targets oncostatin M receptor β , the second part of the IL-31 receptor, thereby inhibiting oncostatin M and the IL-31 signaling pathway. In a Phase 2 study, a significant reduction in itch and skin lesions was also achieved after 8 weeks⁶.

Povorocitinib and abrocitinib, two systemically applied JAK inhibitors, barzolvolimab, an anti-Kit antibody, and nalbuphine, a K-opioid receptor agonist and μ -opioid receptor antagonist, are also in Phase 2 to 3 clinical trials⁶.

In the area of topical therapy, ruxolitinib cream, a topical JAK inhibitor, is currently being studied in a Phase 3 trial. Study data have not yet been published⁶.

Conclusion:

CPG / PN is a chronic disease in its own right that severely limits affected patients. Therefore, there is an urgent need for effective and safe therapies. The approval of dupilumab was a major milestone in this direction. With other drugs currently being tested in trials, further promising therapy options for these severely burdened

Tabelle 1

Basispflege (evtl. zusätzlich mit juckreiz stillenden Inhaltsstoffen wie Menthol oder Polidocanol)	Stufe 1	Topisch Corticosteroide oder Calcineurininhibitoren, orale H1 Antihistaminika
	Stufe 2	UV-Phototherapie (v.a. UVB 311nm, aber auch UVA-1, PUVA; evtl. Excimer Laser für therapieresistente Einzelläsionen), intraläsionelle Corticosteroide (bei einzelnen Hautveränderungen), Capsaicin Creme
	Stufe 3	Dupilumab (derzeit einzig zugelassene Systemtherapie)
	Stufe 4	Off label (bei Kontraindikation oder Therapieresistenz gegen Dupilumab): Gabapentinoide (Gabapentin/Prägabalin), Antidepressiva (z.B. Mirtazapin, SSRI) Immunsuppressiva: Cyclosporin, Methotrexat Neurokinin-1-Rezeptor Antagonisten (Aprepitant) μ -Opiodrezeptor Antagonisten (z.B. Naloxon, Naltrexon), Janus-Kinase-Inhibitoren, Nemozumab (wenn verfügbar) (Thalidomid nur in Ausnahmefällen)

Table 1

Basic care (possibly additionally with antipruritic ingredients such as menthol or polidocanol)	Stage 1	Topical corticosteroids or calcineurin inhibitors, oral H1-antihistamines
	Stage 2	UV phototherapy (mainly UVB 311 nm, but also UVA-1, or psoralen + UVA; possibly excimer laser for therapy-resistant single lesions), intralesional corticosteroids (for single skin lesions), capsaicin cream
	Stage 3	Dupilumab (currently the only approved systemic therapy)
	Stage 4	Off label (for contraindication or treatment resistance to dupilumab): Gabapentinoids (gabapentin/pregabalin), antidepressants (e.g., mirtazapine, SSRIs) Immunosuppressants: cyclosporine, methotrexate Neurokinin-1 receptor antagonists (aprepitant) μ -Opioid receptor antagonists (e.g., naloxone, naltrexone), janus kinase inhibitors, nemozumab (if available) (Thalidomide only in exceptional cases)

derzeit in Studien erprobten Medikamenten könnten schon bald weitere erfolgversprechende Therapieoptionen für diese schwer belasteten Patient:innen mit CPG zugelassen werden. Neue Guidelines zur CPG und deren regelmäßigen Aktualisierung werden künftig erforderlich sein, um den raschen Fortschritt in der Erforschung der Pathophysiologie und Therapie der CPG zeitnahe abbilden zu können.

patients with CPG could soon be approved. New CPG guidelines and their regular updates will be necessary in the future to reflect the rapid progress in research on the pathophysiology and therapy of CPG in a timely manner.

<https://doi.org/10.61783/oegdv10007>

Literatur

1. Misery L. Chronic prurigo. *Br J Dermatol*. 2022;187(4):464-71.
2. Zeidler C, Raap U, Witte F, Ständer S. Clinical aspects and management of chronic itch. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;152(1):1-10.
3. Tsianakas A, Zeidler C, Ständer S. Prurigo nodularis management. *Curr Probl Dermatol*. 2016;50:94-101.
4. Ständer HF, Elmariah S, Zeidler C, Spellman M, Ständer S. Diagnostic and treatment algorithm for chronic nodular prurigo. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(2):460-468.
5. Williams KA, Huang AH, Belzberg M, Kwatra SG. Prurigo nodularis: Pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(6):1567-1575.
6. Müller S, Zeidler C, Ständer S. Chronic prurigo including prurigo nodularis: New insights and treatments. *Am J Clin Dermatol*. 2023; Sep17. Online head of print.
7. Oetjen LK, Mack MR, Feng J, Whelan TM, Niu H, Guo CJ, et al. Sensory neurons co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch. *Cell*. 2017;171(1):217-28.e13.
8. Bewley A, Homey B, Pink A. Prurigo Nodularis: A review of IL-31RA blockade and other potential treatments. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12(9):2039-2048.
9. Pereira MP, Steinke S, Zeidler C, Forner C, Riepe C, Augustin M, et al. European academy of dermatology and venereology European prurigo project: expert consensus on the definition, classification and terminology of chronic prurigo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(7):1059-1065.
10. Ständer S, Zeidler C, Augustin M, Darsow U, Kremer AE, Legat FJ, et al. S2k guideline: Diagnosis and treatment of chronic pruritus. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2022;20(10):1387-1402.
11. Pereira MP, Hoffmann V, Weisshaar E, Wallengren J, Halvorsen JA, Garcovich S, et al. Chronic nodular prurigo: clinical profile and burden. A European cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(10):2373-2383.
12. Ständer S, Pereira MP, Berger T, Zeidler C, Augustin M, Bobko S, et al. IFSI-guideline on chronic prurigo including prurigo nodularis. *Itch*. 2020;5(4):e42.
13. Yosipovitch G, Mollanazar N, Ständer S, Kwatra SG, Kim BS, Laws E, et al. Dupilumab in patients with prurigo nodularis: two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Nat Med*. 2023;29(5):1180-1190.