

## ***Darlegung potentieller Interessenskonflikte***

Der Inhalt des folgenden Vortrages ist Ergebnis des Bemühens um größtmögliche Objektivität und Unabhängigkeit.

Als Referent weise ich darauf hin, dass es persönliche Verbindungen zu Unternehmen gibt, deren Produkte im Kontext des folgenden Vortrages von Interesse sind. Dabei handelt es sich um die folgenden Unternehmen und Verbindungen:

### **Unternehmen**

### **Verbindungen**

(Honorar für Vortrags-, Autoren-, Gutachter- oder Beratungstätigkeiten; Honorar für Vorbereitung von Fortbildungen; Erstattung von reise- oder Übernachtungskosten; Erstattung von Teilnahmegebühren an Fortbildungen; Patente; Geld aus Lizenzen/Tantiemen; Honorar für Durchführung von Auftragsstudien; Erhalt von Forschungsgeldern; andere)

**CSL VIFOR**

**Vortragshonorare, Erhalt von Forschungsgeldern**

# **JUCKREIZ**

## **AKTUELLE THERAPIE BEI NIERENINSUFFIZIENZ**

Gert Mayer

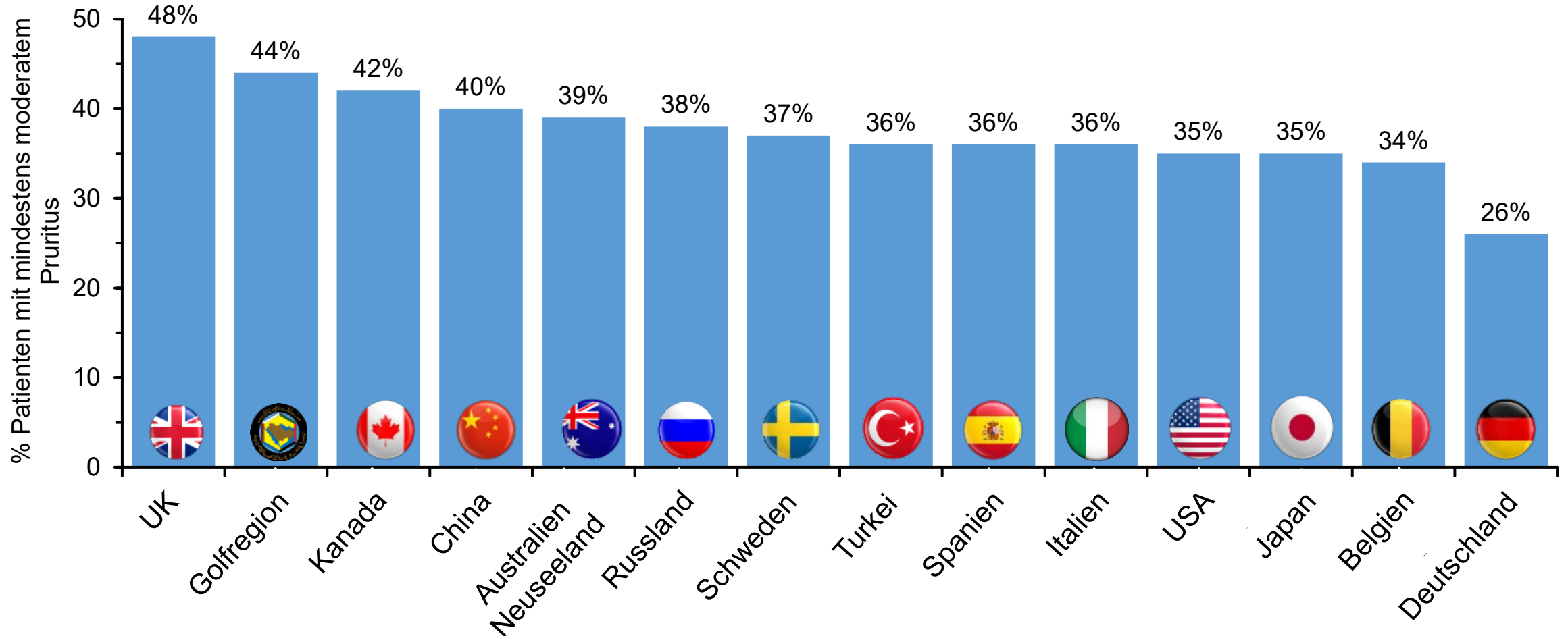
Universitätsklinik für Innere Medizin IV

*(Nephrologie und Hypertensiologie)*

Medizinische Universität Innsbruck

# CKD - ASSOZIIERTER PRURITUS INTERNATIONAL

Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study  
2012 – 2015



nach Rayner HC et al. Clin J Am Soc Nephrol 2017

# CKD-ASSOZIIERTER PRURITUS IN ÖSTERREICH

## Pruritus intensity

### 24h Worst-Itch Numerical Rating Scale (WI-NRS)

Please rate the worst itch you felt in the previous 24 hours:

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Mild			Moderate				Severe			

0 (no itch)

10 (worst itch imaginable)

## Impact of pruritus on patient QoL

### Self-assessed disease severity (SADS)

Which of these patients are you most like?

Patient A (mild):

- I do not generally have scratch marks on my skin
- I do not generally have a problem sleeping because of itching
- My itching does not generally make me feel agitated or sad

Patient B (moderate):

- I sometimes have scratch marks on my skin
- I sometimes have problems sleeping because of itching
- My itching can sometimes make me feel agitated or sad

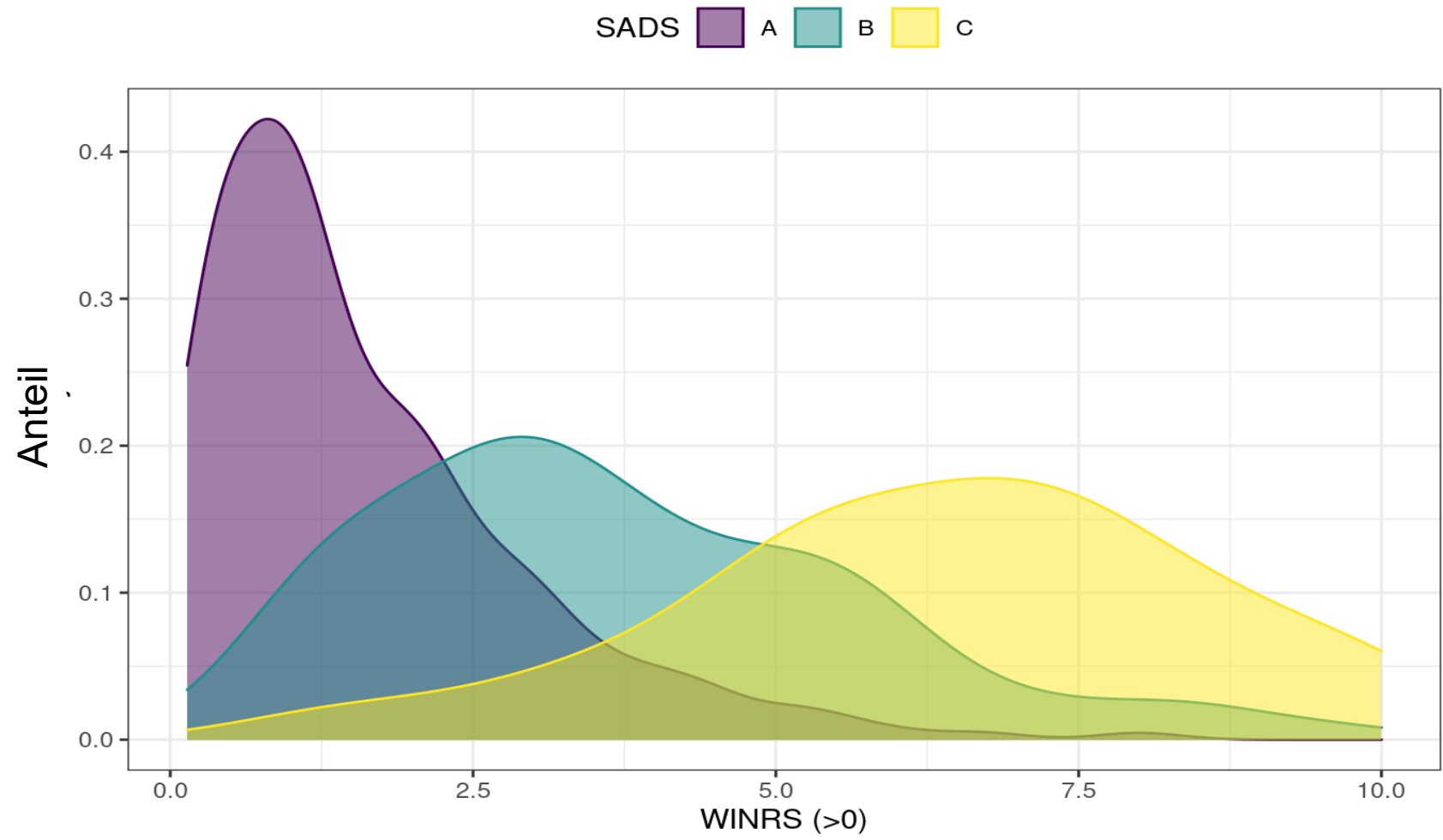
Patient C (severe):

- I often have scratch marks on my skin that may or may not bleed or get infected
- I often have a problem sleeping because of itching
- My itching often makes me feel agitated or sad

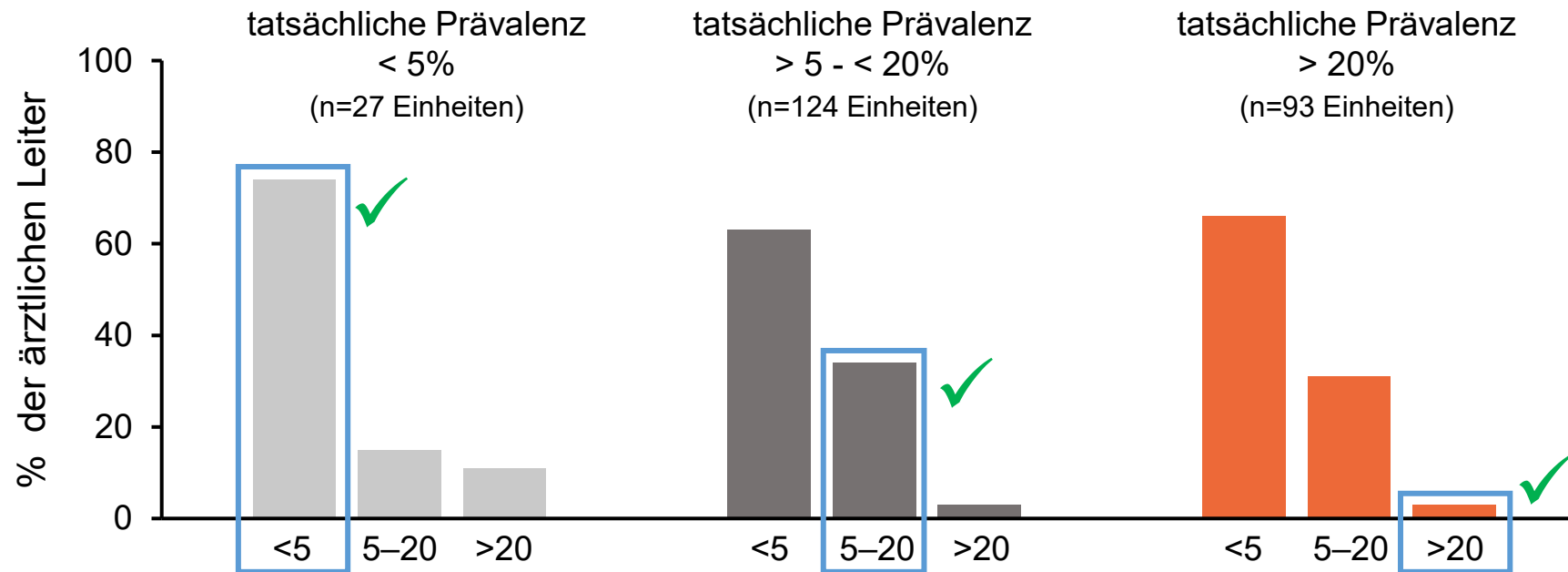
# CKD-ASSOZIIERTER PRURITUS IN ÖSTERREICH

WINRS (MW 7 Tage) (Median; IQR)		0.14; 0.00,2.29	
WINRS (MW 7 Tage %)	kein Juckreiz (0)	480 (49.9)	
	mild (> 0 - ≤ 3.5)	331 (34.4)	} 15.7%
	moderat (> 3.5 - ≤ 6.5)	110 ( 11.4)	
	schwer (> 6.5 - 10)	41 (4.3)	
SADS (%)	A	719 (74.4)	
	B	196 (20.4)	
	C	47 (4.9)	

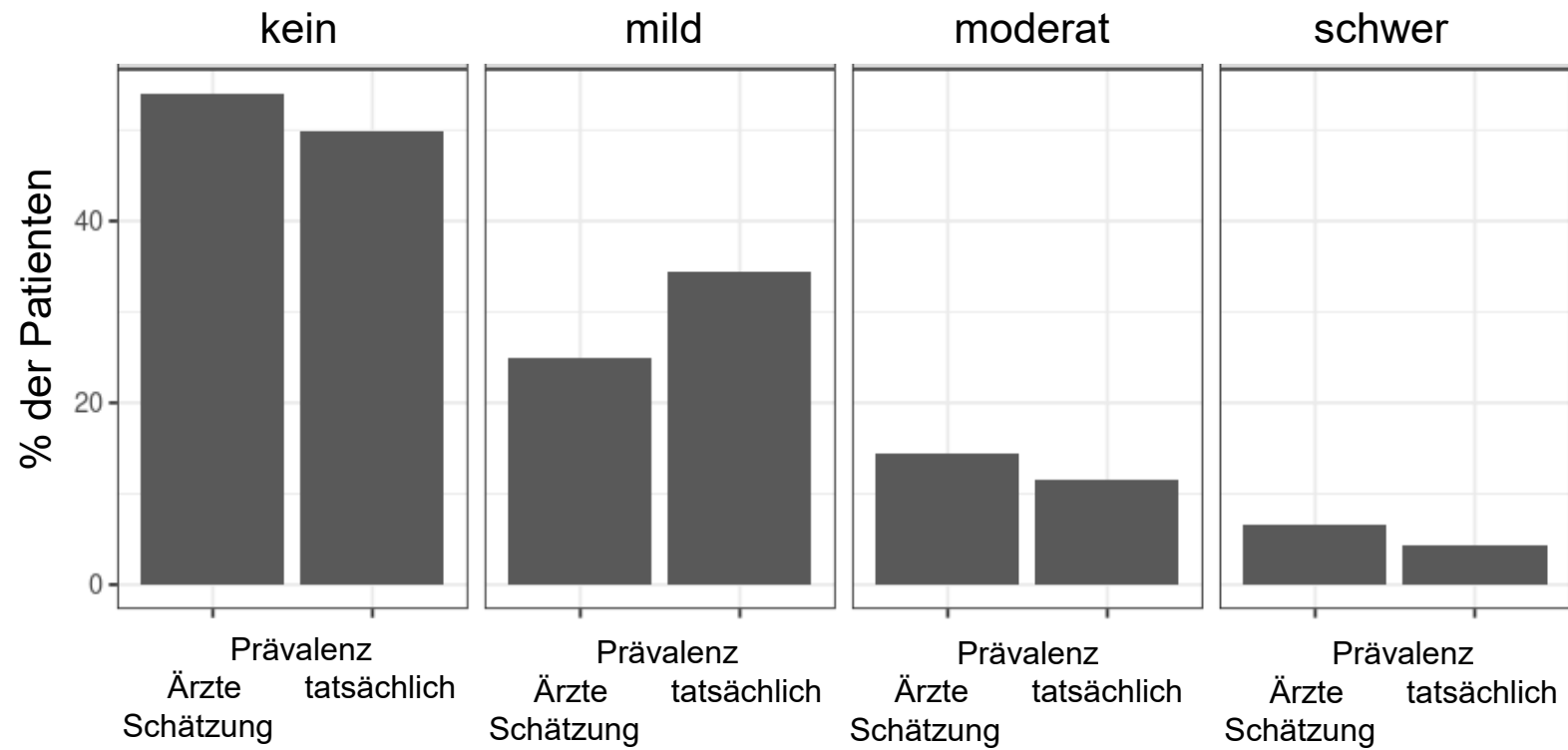
# CKD-ASSOZIIERTER PRURITUS IN ÖSTERREICH



# UNTERSCHÄTZEN ÄRZTE DIE PRÄVALENZ ?



# UNTERSCHÄTZEN ÄRZTE DIE PRÄVALENZ ?





# ACNESTIS



In this case, hemodialysis was initiated, and the pruritus and skin changes abated within 2 months.

# (SURROGATE FÜR) TOXINE

Laborwerte nach CKD-aP Schweregrad (DOPPS 2012–2015; N=6256)

	kein	etwas	moderat	sehr stark	extrem
PTH (pg/ml)	355	348	346	322	349
Kalzium (mg/dl)	8.9	8.9	8.9	8.9	8.9
Phosphat (mg/dl)	4.9	5.1	5.0	5.0	5.0
Ca × P Produkt (mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> )	43	45	44	44	44
Kt/V (single-pool)	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5

# THERAPIE ANTIHISTAMINIKA

Es gibt keine sichere Evidenz für die Wirksamkeit von Antihistaminika bei CKD-aP  
(positive empfundene Effekte evt. durch Sedierung?)

## Studien bei CKD-aP

	Antihistamikum	Ergebnis
Aubia et al, 1980	Cimetidin	Kein Unterschied zu Plazebo
Baumelou et al, 1993	Cetirizin und DCP	Kein Unterschied zwischen Cetirizin und DCP. Beide besser als Plazebo
Ozakyan et al, 2001	Ondansetron	9-Punkte höhere Reduktion des Pruritus vs Cyproheptadin (n.s)
Weisshaar et al, 2004	Cetirizin	Juckreiz bei Kontrollen besser, aber nicht bei HD Patienten
Legroux-Crespel et al, 2004	Loratidin	Kein Unterschied zu Naltrexon
Nakhee, et al, 2015	Hydroxyzin	Kein Unterschied zu topischem verdünnten Essig

Antihistaminika werden für CKD-aP nicht empfohlen

# THERAPIE GABAPENTINOIDE

Gabapentin – falscher, GABA ähnlicher Neurotransmitter

Pregabalin – unterdrückt die präsynaptische Freisetzung von Glutamat

	Patienten (n)	Intervention (Dosis)	Therapiedauer	Ergebnis
Gunal et al. 2004	25	Gabapentin (300 mg) 3x/Woche	4 Wochen	Verbesserung vs Plazebo (p<0.01)
Yue et al. 2015	188*	Pregabalin (75 mg) 2x/Woche	12 Wochen	Verbesserung vs Ondansetron oder Plazebo (p<0.05)
Rayner et al. 2012	71*	Gabapentin (100 mg) oder Pregabalin (25 mg) täglich	8 Wochen	Verbesserung bei 66% mit Gabapentin und 81% mit Pregabalin

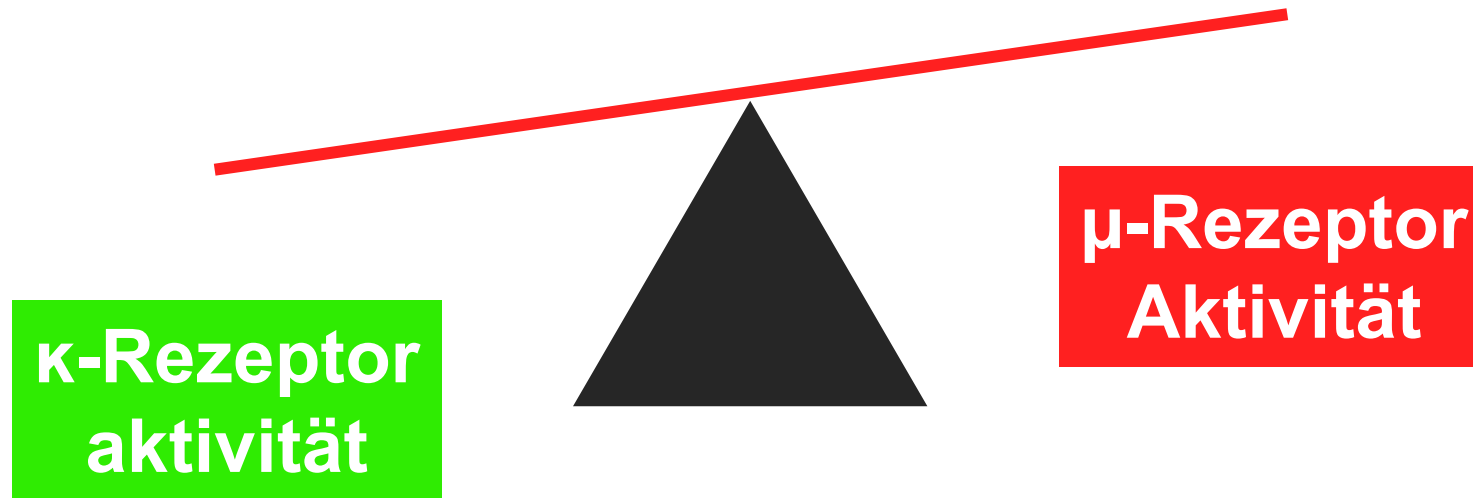
keine Langzeitergebnisse

Nebenwirkungen beträchtlich (Schwindel, Somnolenz, Gewichtszunahme, Angioödem, Suizidrisiko)

*\*HD und PD Patienten*

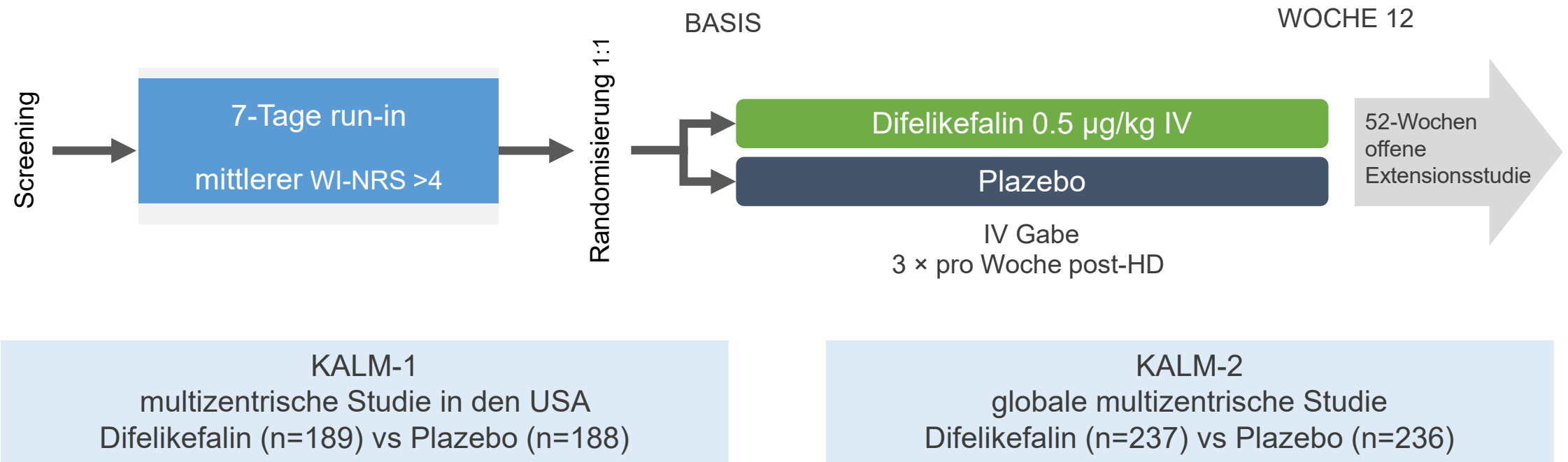
*nach Verduzco HA et al. Kidney Int Rep 2020*

# IMBALANCE VON OPIOIDREZEPTORAKTIVITÄTEN?



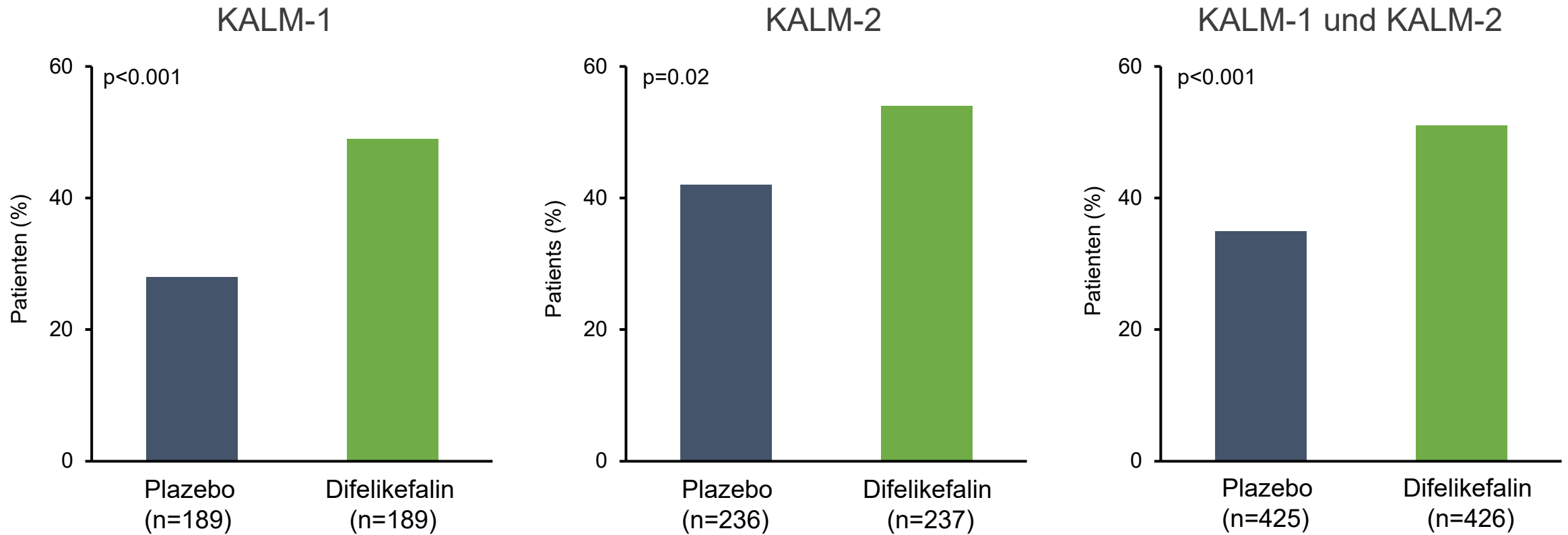
# THERAPIE DIFELIKEFALIN

ESRD Patienten  $\geq 18$  Jahre mit moderate bis schweren Pruritus  
 $\geq 3$  Monaten an der Hämodialyse ( $\geq 3$ x pro Woche)



# THERAPIE DIFELIKEFALIN

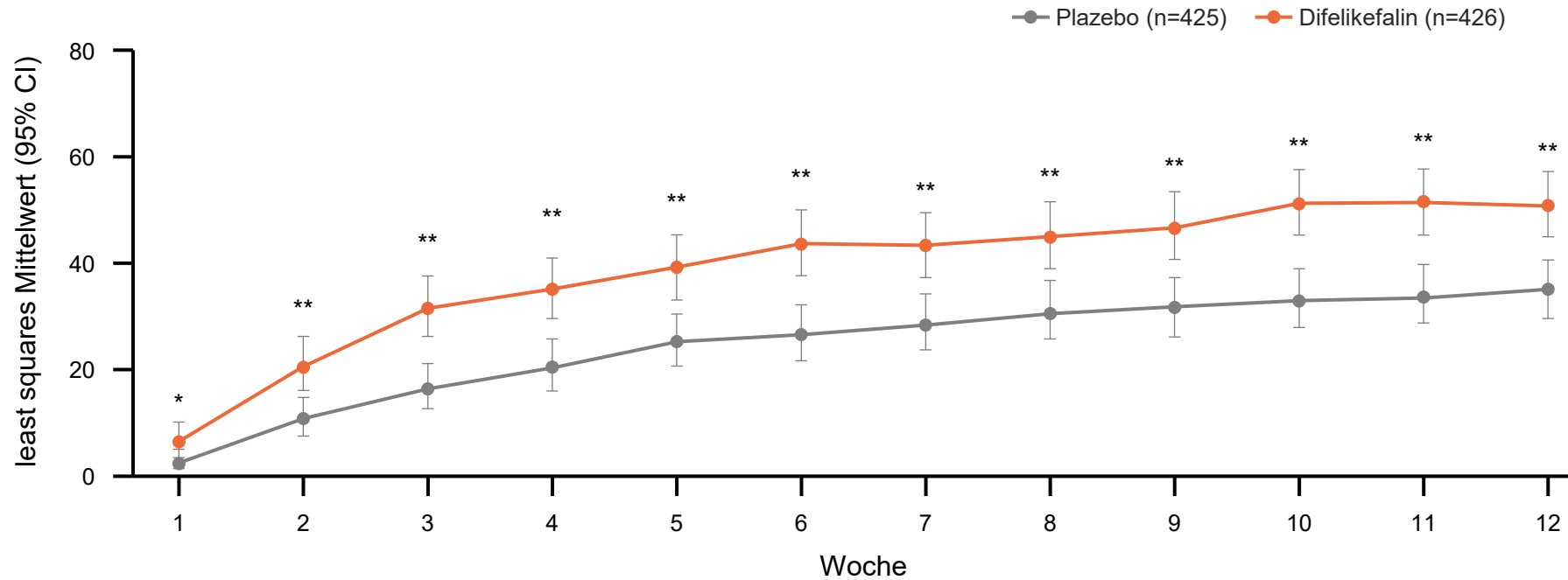
≥ 3-Punkt Verbesserung des WI-NRS in Woche 12



nach Fishbane S et al. N Engl J Med 2020; Wooldridge TD et al. ASN 2020; Cahill M et al. American Nephrology Nurses Association (ANNA) 2021

# THERAPIE DIFELIKEFALIN

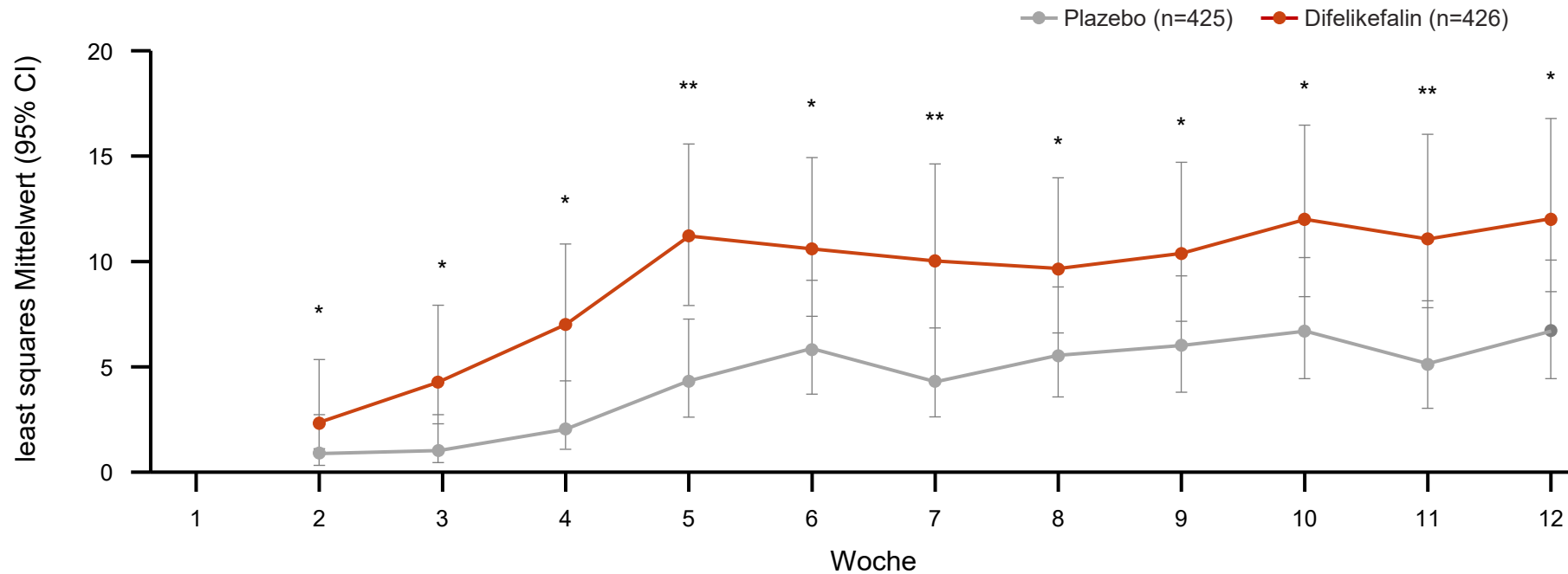
≥ 3-Punkt Verbesserung des WI-NRS in Woche 12 in KALM 1 und KALM 2





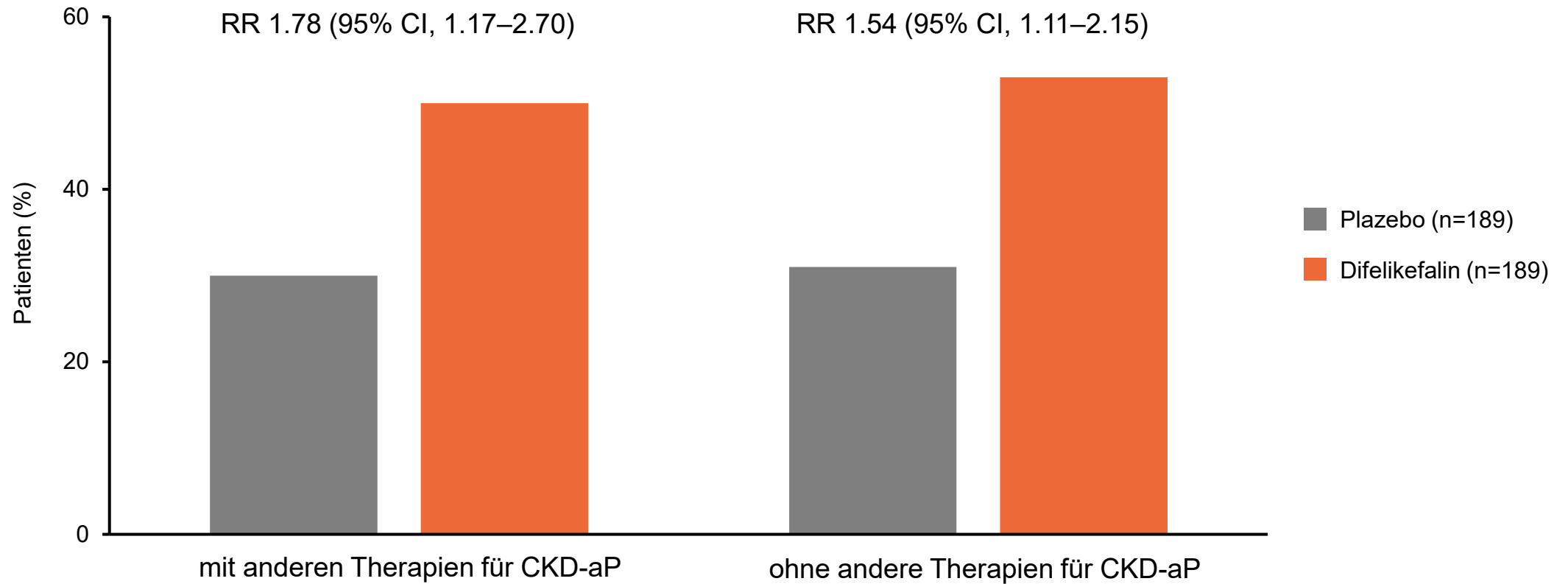
# THERAPIE DIFELIKEFALIN

komplette Remission im WI-NRS Score  
(pooled KALM-1 und KALM-2)



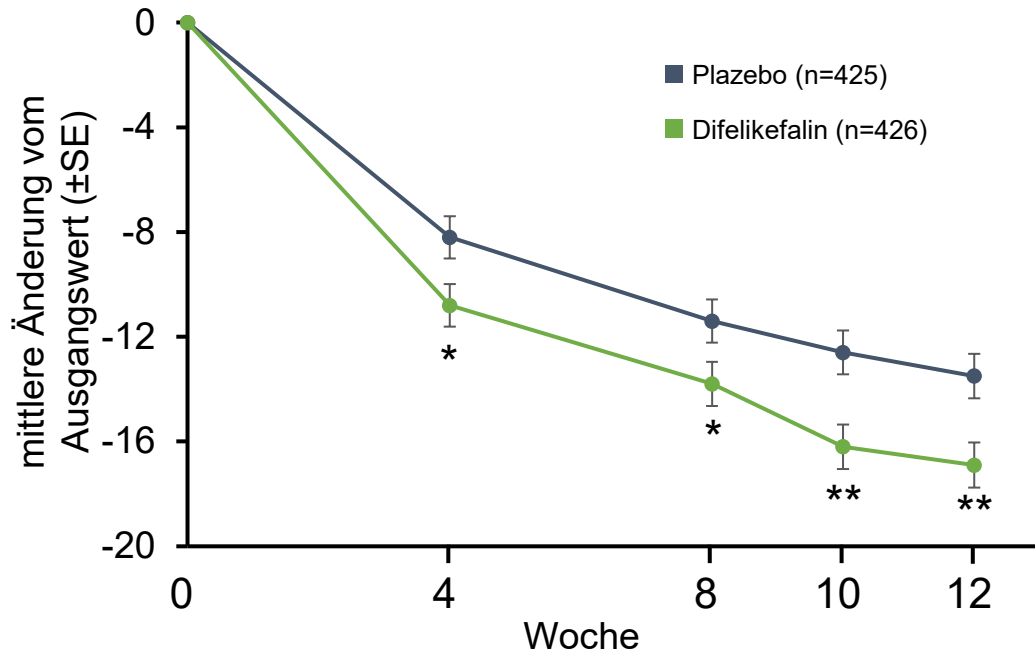
# THERAPIE DIFELIKEFALIN

≥ 3-Punkte Verbesserung des WI-NRS Score in Woche 12 (KALM-1)



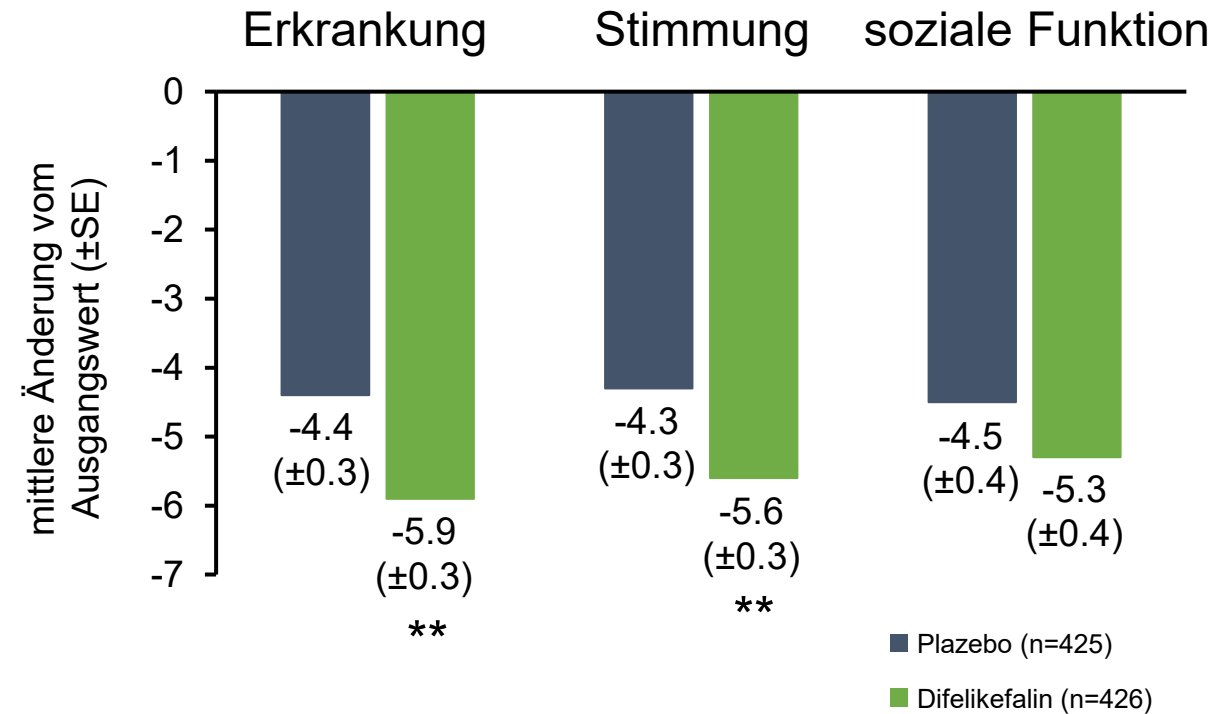
# THERAPIE DIFELIKEFALIN

mittlere Änderung des Skindex-10  
(gepooled KALM-1 und KALM-2)

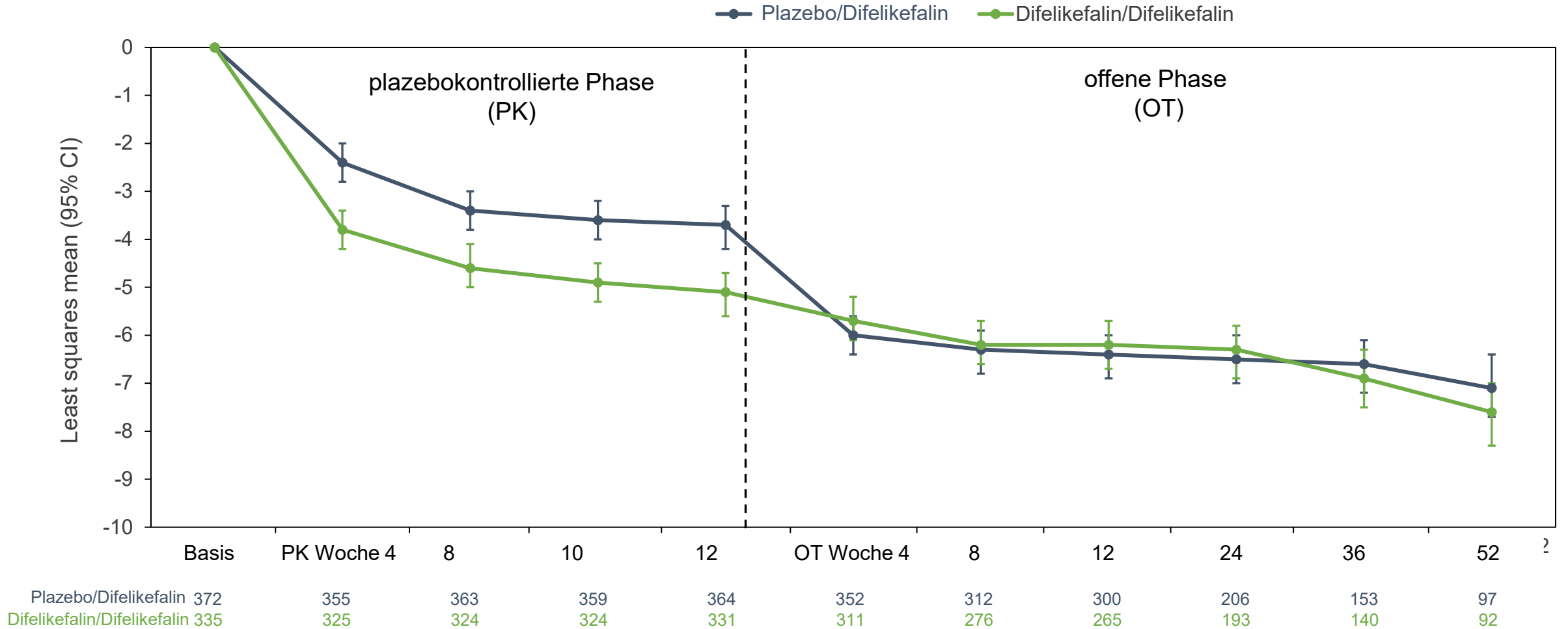


QoL besser

mittlere Änderung der Skindex-10 Subdomänen  
(gepooled KALM-1 und KALM-2)



# THERAPIE DIFELIKEFALIN



nach Fishbane S, et al. NKF 2021 Spring Clinical Meetings.

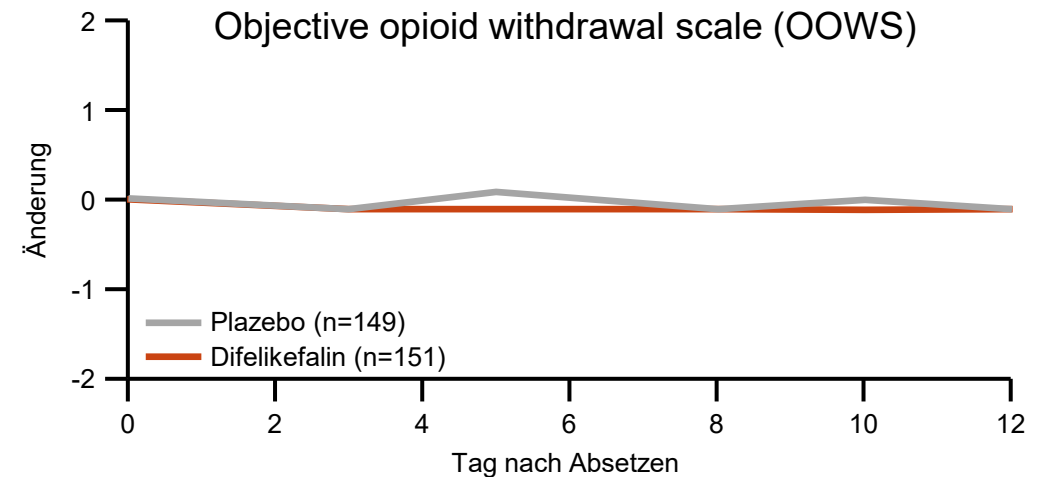
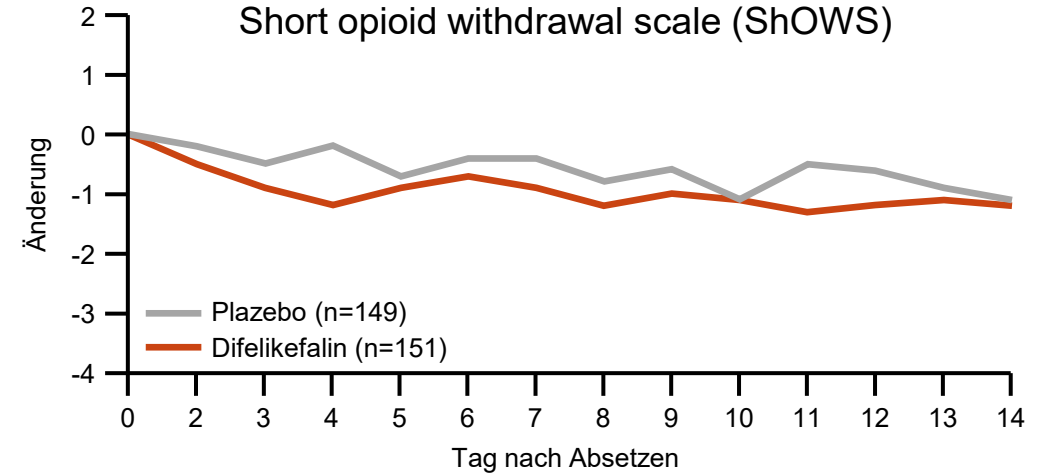
# THERAPIE DIFELIKEFALIN

keine Euphorie, Halluzinationen oder Dysphorie in KALM-1 und Phase 2 (CLIN2101)

keine Zeichen einer physischen Abhängigkeit nach Absetzen in der Phase 3 (KALM-1) Studie

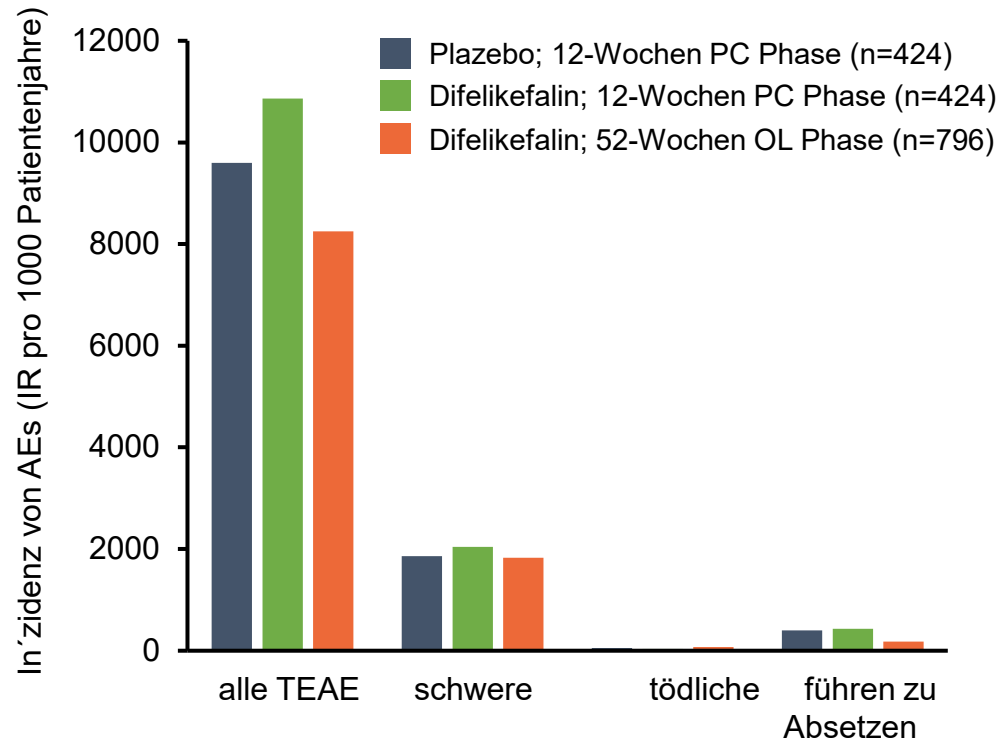
ShOWS total score: 0–30; höhere Werte bedeuten mehr Symptome  
OOWS total score: 0–13; höhere Werte bedeuten mehr Symptome

## Entzugssymptome (KALM-1)

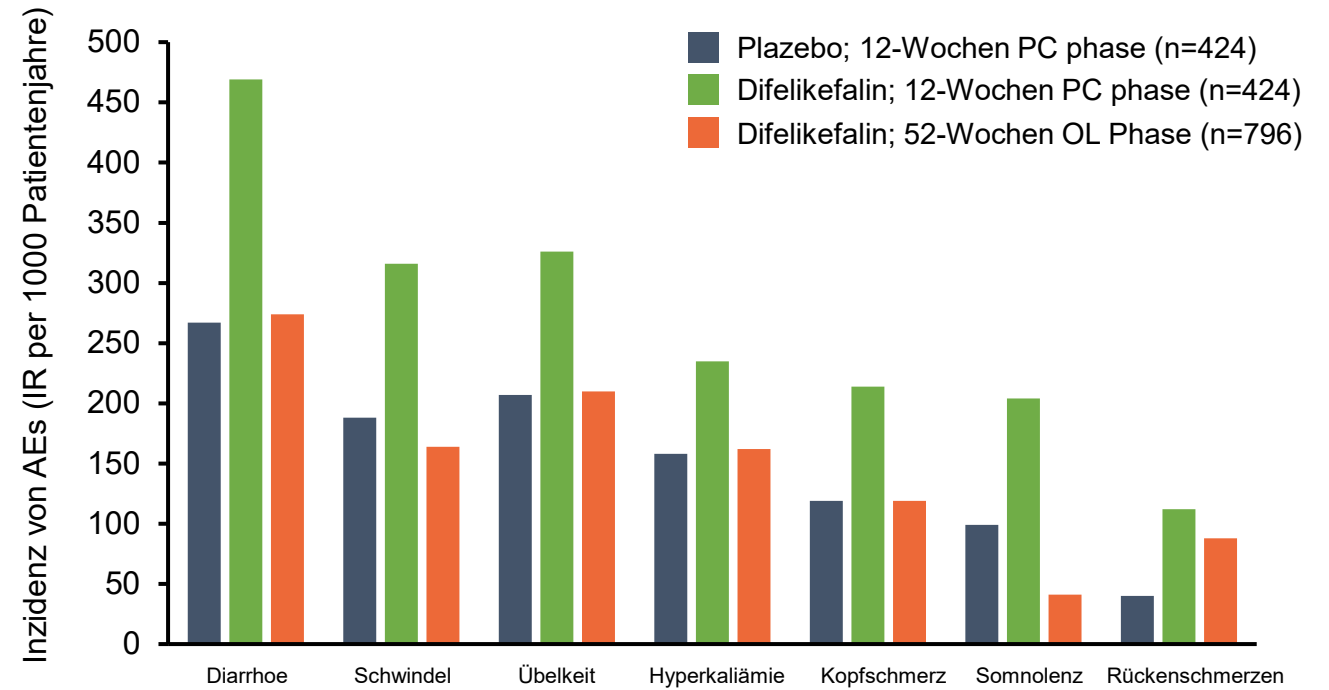


# THERAPIE DIFELIKEFALIN

## Sicherheit



## häufigste AEs



# THERAPIE DIFELIKEFALIN

- geringe Eiweissbindung, kaum Verdrängung anderer stark eiweissgebundener Medikamente
- keine Interferenz, Induktion oder Hemmung von wesentlichen Transportern
- keine Interferenz mit den wesentlichen Cytochrome P450 Enzymen, wenig Potential für Interaktionen
- vorwiegend renal eliminiert, eine Dialyse reduziert die Plasmakonzentration um 75-80%

# THERAPIE

milder CKD-aP



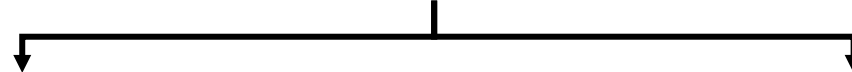
Allgemeinmaßnahmen

Optimierung der Dialyseeffizienz und der PTH, Kalzium und Phosphatkontrolle

Haut befeuchten und Hautbarriere wieder herstellen

- Pflegecreme
- Befeuchtungssalben
- Badeöle

moderat bis schwerer CKD-aP



spezifische Pruritustherapie

erste Wahl

- Difelikefalin

zweite Wahl

- Gabapentin / Pregabalin (off-label)

dritte Wahl

- UVB Phototherapie
- SSRIs (off-label)
- andere off-label Therapien

Allgemeinmaßnahmen

Optimierung der Dialyseeffizienz und der PTH, Kalzium und Phosphatkontrolle

Haut befeuchten und Hautbarriere wieder herstellen

- Pflegecreme
- Befeuchtungssalben
- Badeöle