

DIFELIKEFALIN UND URÄMISCHER PRURITUS

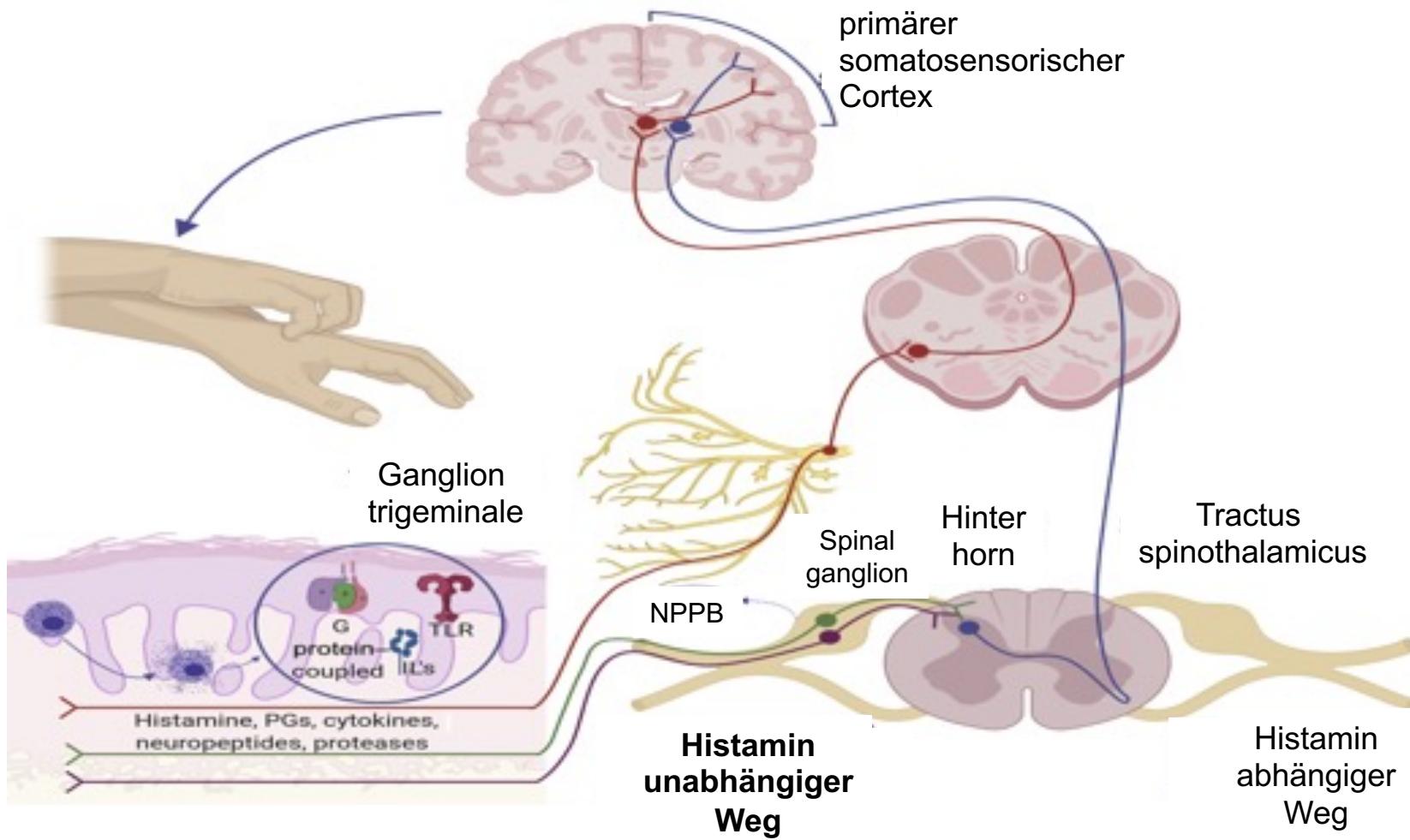
Gert Mayer

Universitätsklinik für Innere Medizin IV

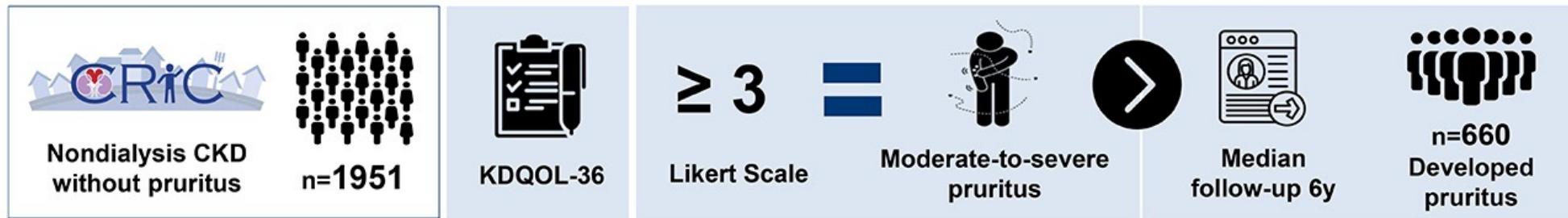
(Nephrologie und Hypertensiologie)

Medizinische Universität Innsbruck

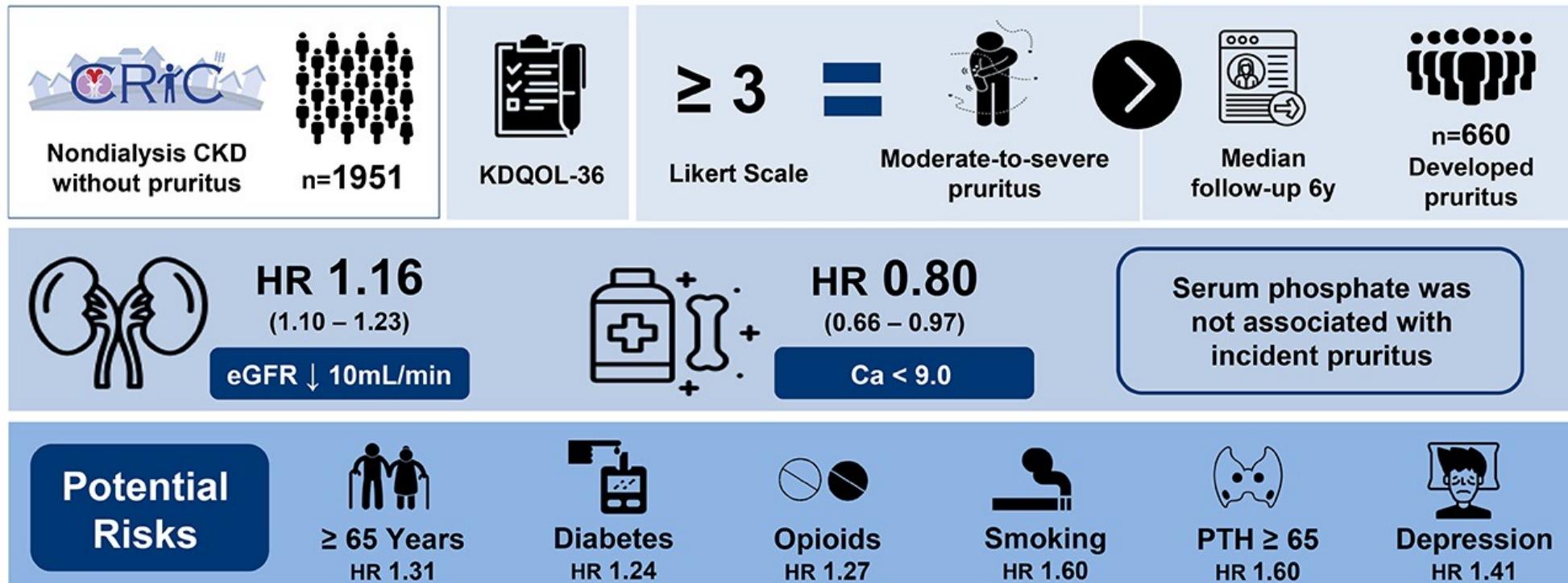
CHRONISCHER PRURITUS



PRURITUS BEI CKD ND

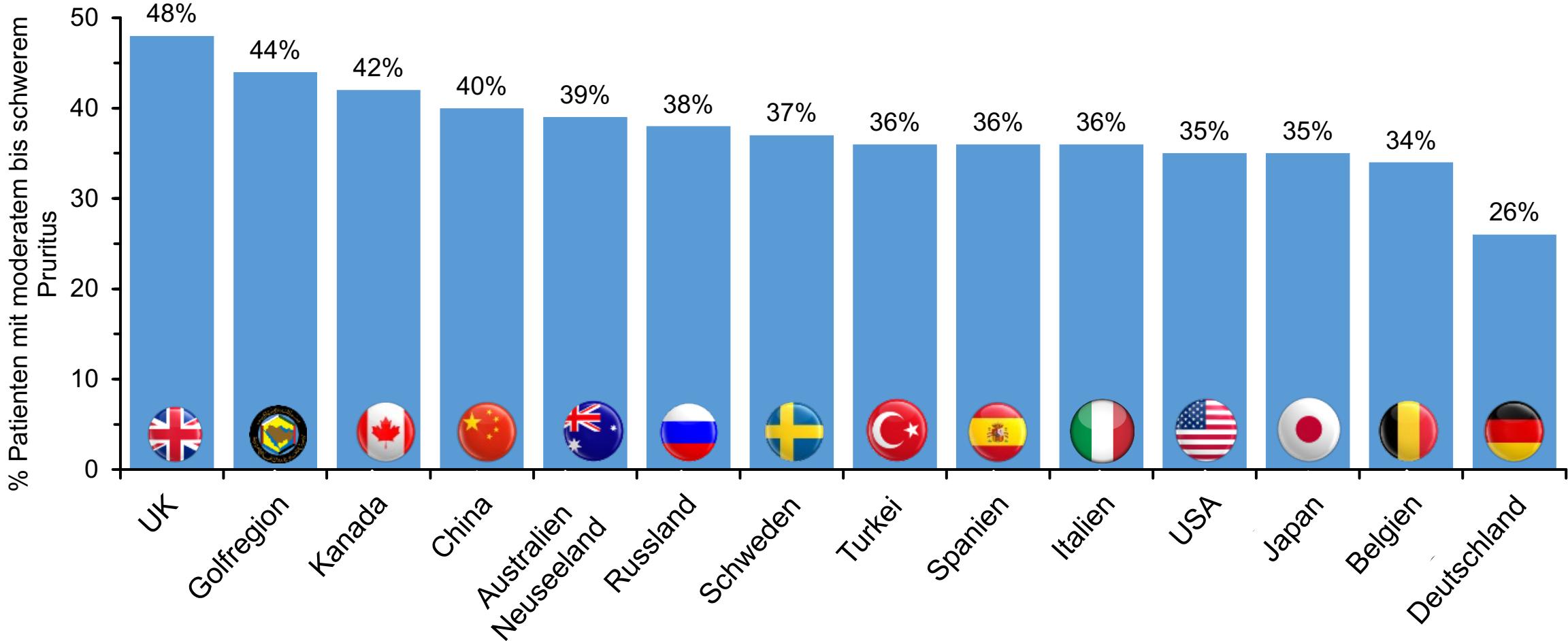


PRURITUS BEI CKD ND



CKD - ASSOZIIERTER PRURITUS HÄMODIALYSE

Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study
2012 – 2015



CKD - ASSOZIIERTER PRURITUS HÄMODIALYSE

Pruritus Intensität

24 Stunden Worst-Itch Numerical Rating Scale (WI-NRS)

Bitte bewerten Sie den stärksten Juckreiz in den letzten 24 Stunden

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

0 (kein Juckreiz)
10 (stärkster vorstellbarer Juckreiz)

Pruritus und Lebensqualität

Self-assessed disease severity (SADS)

Welcher dieser Patienten ist Ihnen am ähnlichsten?

Patient A (mild):

- Ich habe üblicherweise keine Kratzspuren auf meiner Haut
- Ich habe üblicherweise keine Schlafprobleme wegen des Juckreizes
- Mein Juckreiz macht mich üblicherweise weder aufgereggt noch traurig

Patient B (moderat):

- Ich habe manchmal Kratzspuren auf meiner Haut
- Ich habe manchmal Schlafprobleme wegen des Juckreizes
- Mein Juckreiz macht mich manchmal aufgereggt noch traurig

Patient C (schwer):

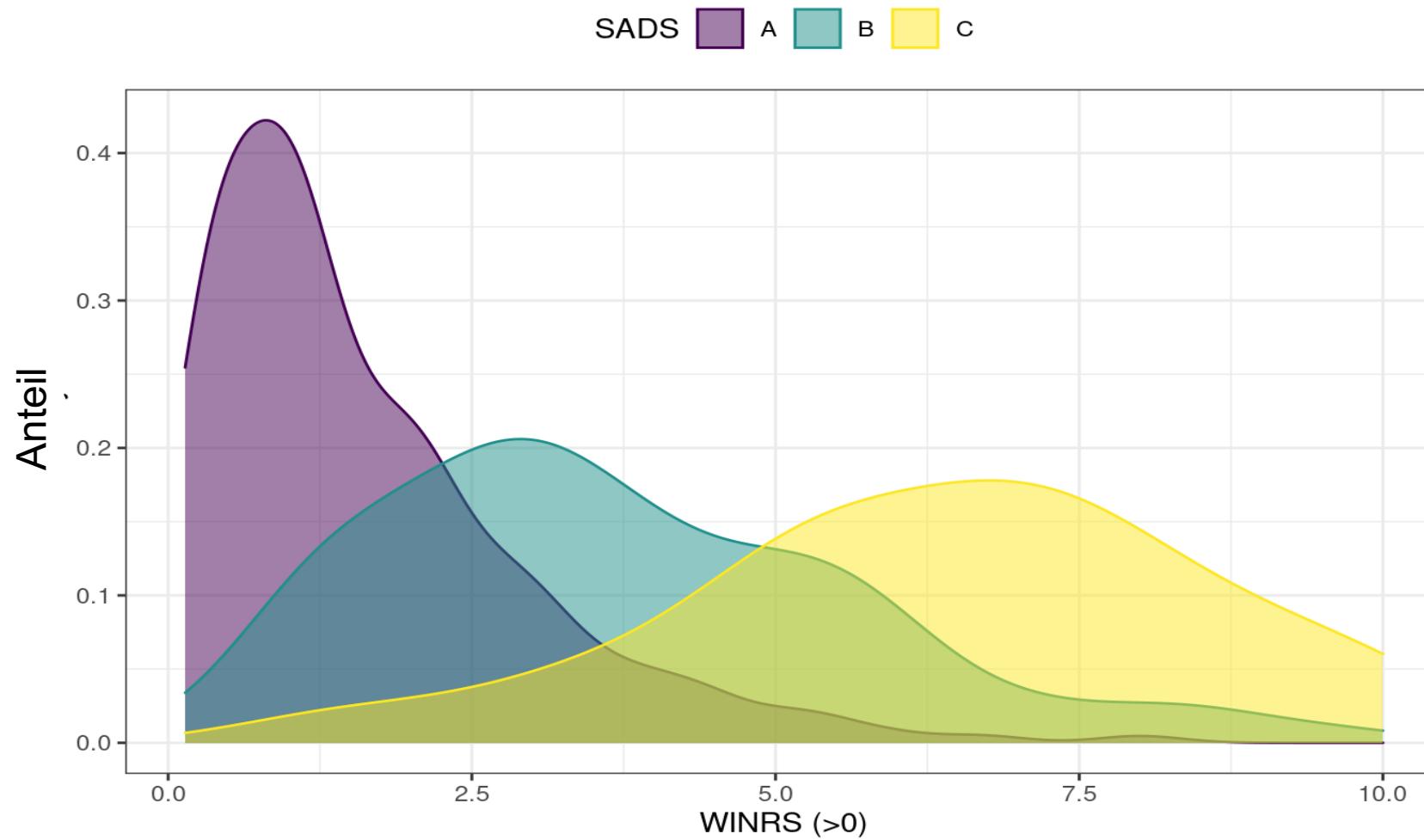
- Ich habe oft Kratzspuren auf meiner Haut die bluten oder infiziert sind oder nicht
- Ich habe oft Schlafprobleme wegen des Juckreizes
- Mein Juckreiz macht mich oft aufgereggt noch traurig

nach Mathur VS et al. Clin J Am Soc Nephrol 2010; Phan NC, et al. Acta Derm Venereol 2012

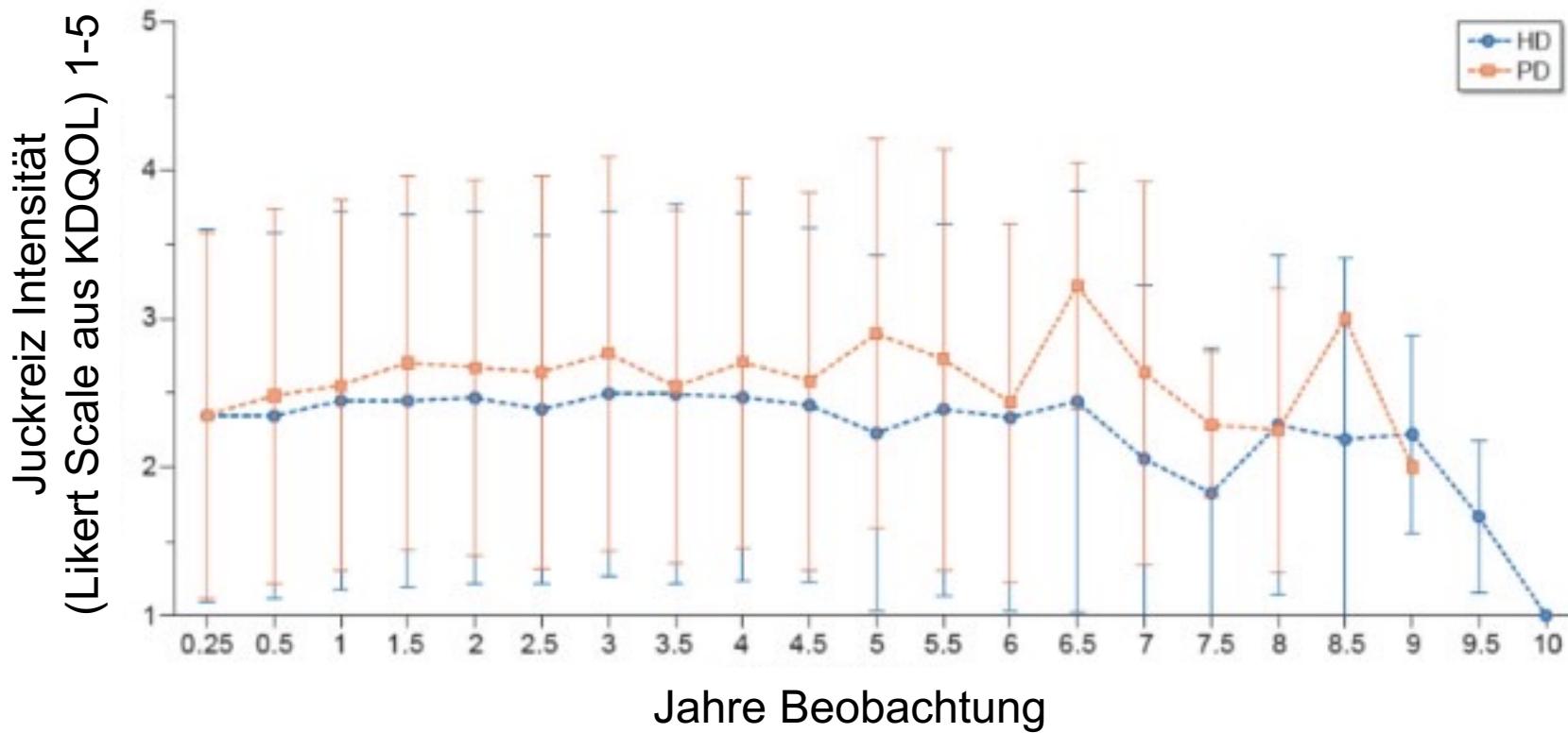
CKD - ASSOZIIERTER PRURITUS HÄMODIALYSE ÖSTERREICH (n=996)

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)
	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 HÄMODIALYSE ÖSTERREICH (n=996)



PRURITUS BEI HÄMODIALYSE UND PERITONEALDIALYSE

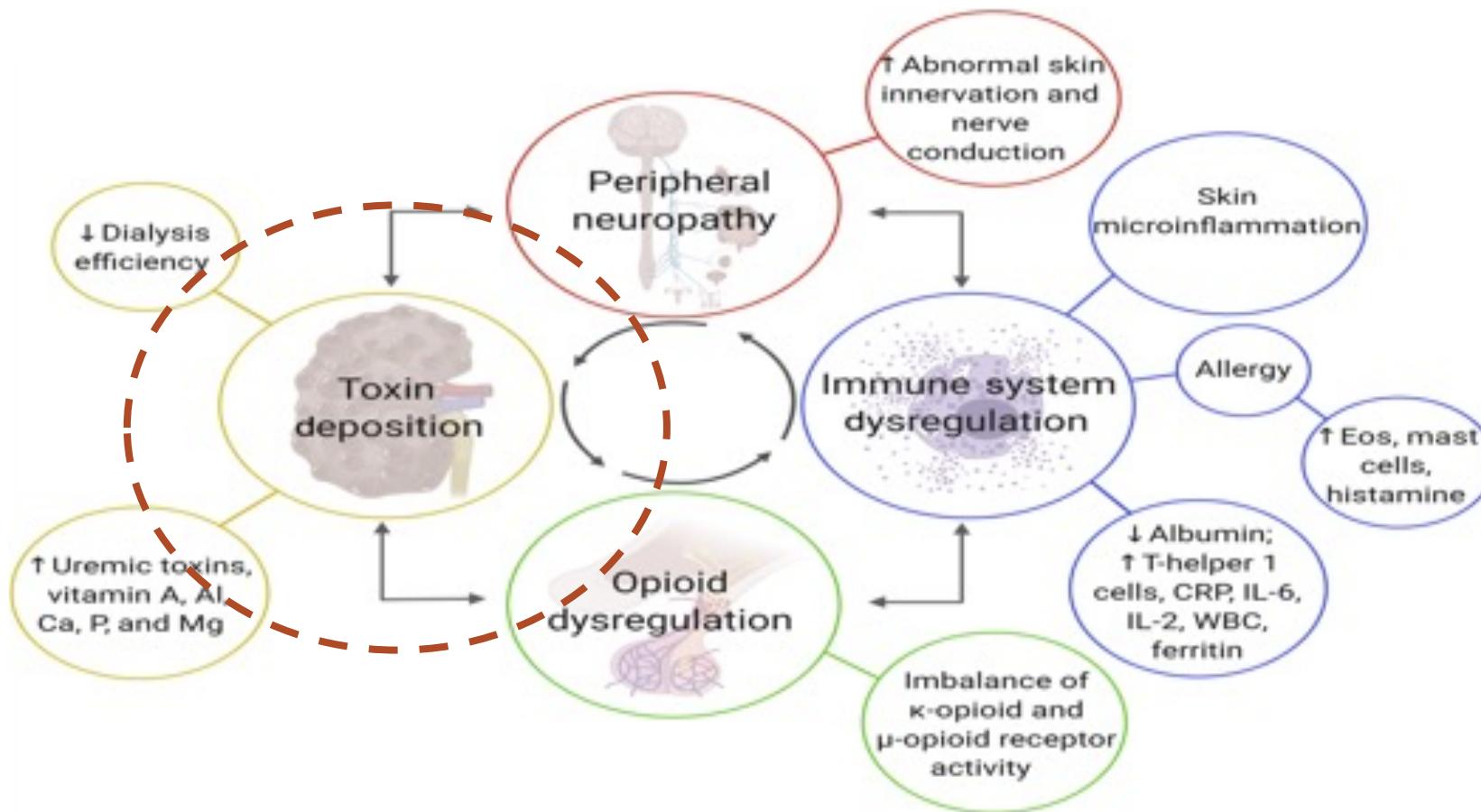


DIFFERENTIALDIAGNOSE

Chronic pruritus can be defined as an **unpleasant sensation of the skin leading to the desire to scratch...with symptoms present for more than 6 weeks**

Ursache	Präsentation	Examples
dermatologisch	primäre Hautläsion	atope Dermatitis, Psoriasis, Prurigo nodularis, Xerosis, Scabies, Insektenstich etc.
systemisch		chronische Nierenerkrankung, primär biliäre Cholangitis (PBC), HIV Infektion, Hyperthyreose etc.
neuropathisch	keine primären Hautläsionen	postherpetisch, brachioradialer Pruritus (Spinalnerven Impingement), Notalgia paraesthetica etc.
psychogen		obsessiv-kompulsive Störung, Substanzmissbrauch, etc.

CKD - ASSOZIIERTER PRURITUS



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 ² /dl ²)	43	45	44	44	44
Kt/V (single-pool)	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5

PRURITUS, DIALYSEQUALITÄT UND RESIDUALE NIERENFUNKTION

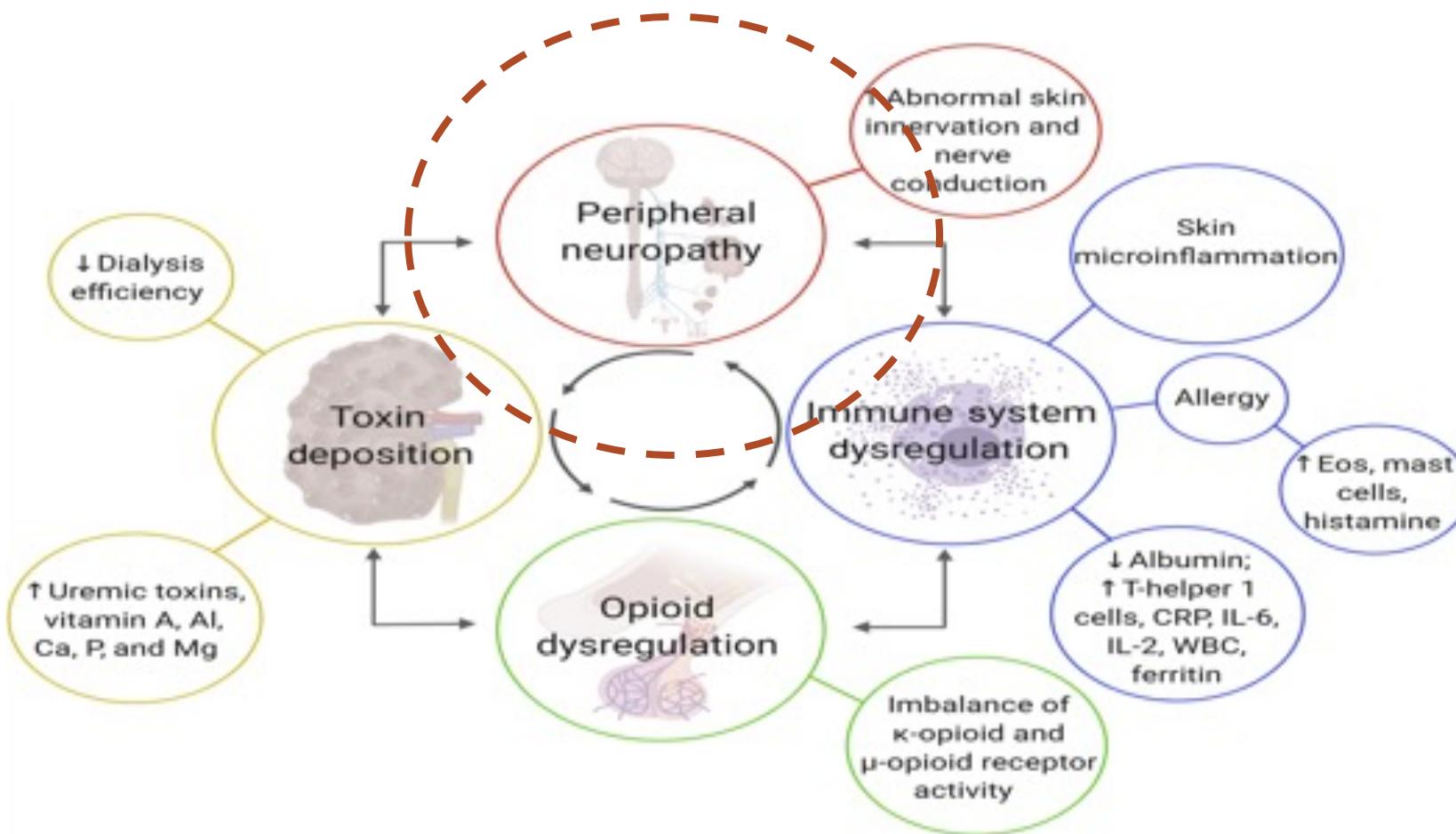
HÄMODIALYSE NACH 12 MONATEN

	n	Koeffizient Pruritusintensität	95% CI
residuale eGFR (1 ml/min/1.73m ² Zunahme)	958	- 0.04	- 0.05 - -0.02*
Dialyse Kt/V pro Woche (eine Einheit Zunahme)	1048	0.03	- 0.01 - 0.06
gesamtes Kt/V pro Woche (eine Einheit Zunahme)	959	- 0.01	- 0.06 - 0.03

PERITONEALDIALYSE NACH 12 MONATEN

	n	Koeffizient Pruritusintensität	95% CI
residuale eGFR (1 ml/min/1.73m ² Zunahme)	571	- 0.08	- 0.10 - -0.06*
Dialyse Kt/V pro Woche (eine Einheit Zunahme)	544	0.25	- 0.10 - 0.39
gesamtes Kt/V pro Woche (eine Einheit Zunahme)	539	- 0.27	- 0.37 - -0.17*

CKD - ASSOZIIERTER PRURITUS



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

THERAPIE GABAPENTINOIDE

Gabapentin and Pregabalin Use and Association with Adverse Outcomes among Hemodialysis Patients

METHODS

National cohort study of US hemodialysis patients
n=140,899



19% and 4% used gabapentin and pregabalin, respectively, in 2011



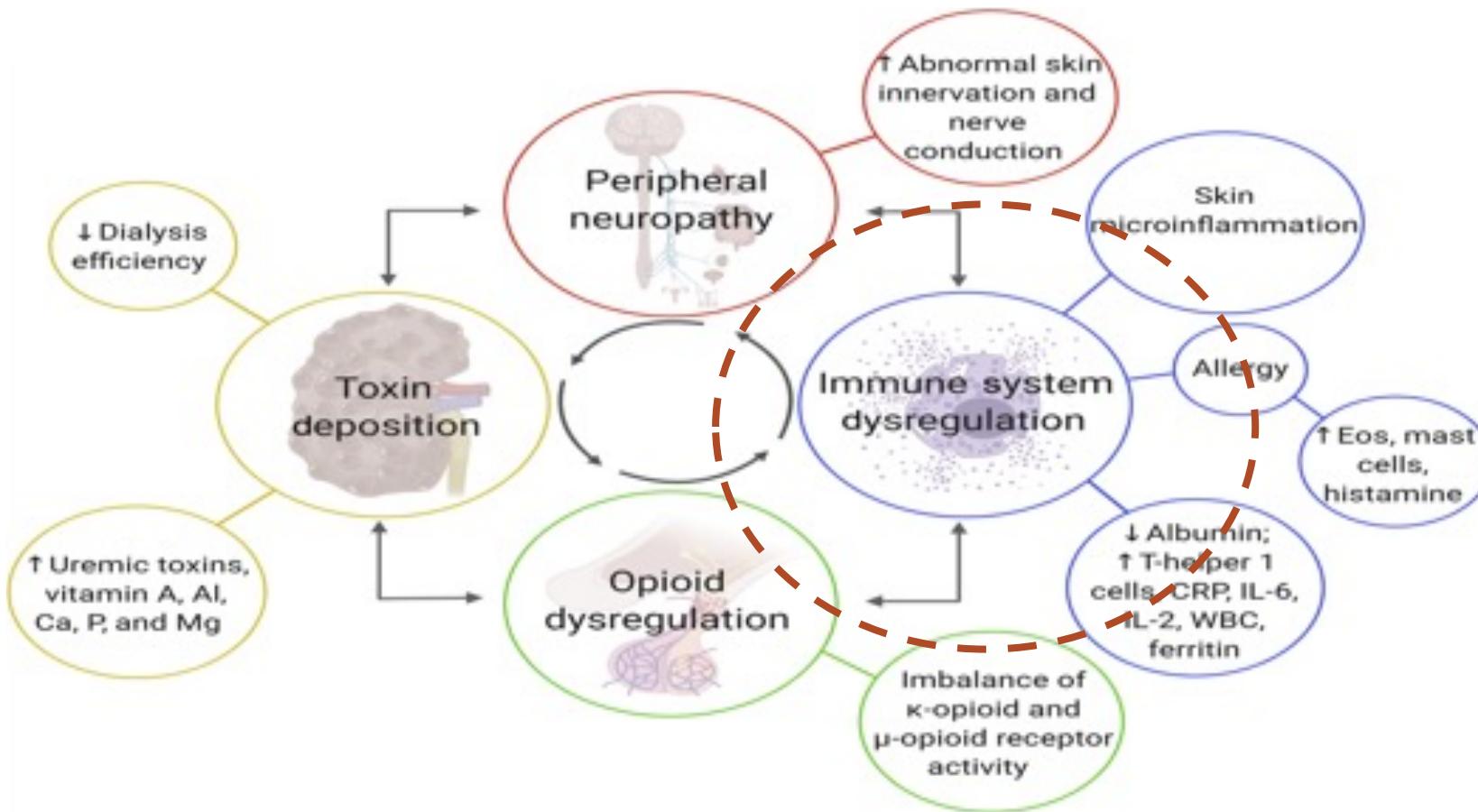
OUTCOME: Adjusted Hazard Ratio (95% CI)

Dose*	Altered mental status	Fall	Fracture
Gabapentin			
>0-100 mg	1.10 (0.97-1.24)	1.26 (1.07-1.48)	1.04 (0.82-1.32)
>100-200 mg	1.31 (1.17-1.46)	1.35 (1.15-1.57)	1.20 (0.96-1.49)
>200-300 mg	1.41 (1.30-1.54)	1.30 (1.14-1.48)	1.08 (0.89-1.31)
>300 mg	1.50 (1.39-1.63)	1.55 (1.39-1.72)	1.38 (1.18-1.61)
Pregabalin			
>0-100 mg	1.51 (1.32-1.74)	1.24 (1.00-1.54)	1.20 (0.87-1.66)
>100 mg	1.46 (1.24-1.71)	1.68 (1.36-2.08)	1.38 (1.00-1.92)

*Compared to reference of no use.

CONCLUSION Gabapentin and pregabalin should be used judiciously in patients on hemodialysis, and research to identify the most optimal dosing is warranted.

CKD - ASSOZIIERTER PRURITUS



THERAPIE ANTIHISTAMINIKA

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

Studien bei CKD-aP

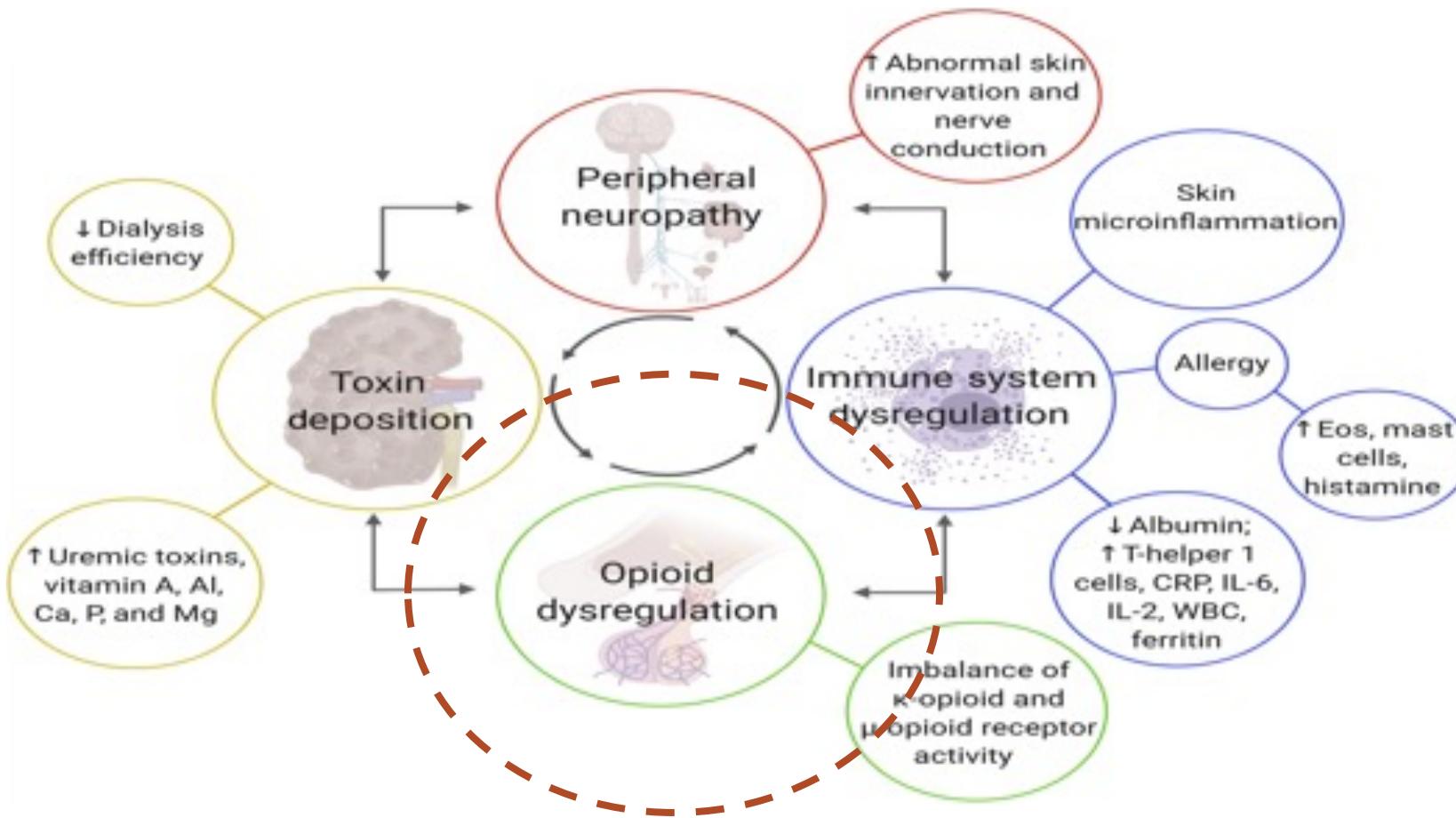
	Antihistamikum	Ergebnis
Aubia et al, 1980	Cimetidin	Kein Unterschied zu Plazebo
Baumelou et al, 1993	Cetirizin und DCP	Kein Unterschied zwischen Cetirizin und DCP. Beide besser als Plazebo
Ozakyan et al, 2001	Ondansetron	9-Punkte höhere Reduktion des Pruritus vs Cyproheptadin (n.s)
Weisshaar et al, 2004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

Antihistaminika werden für CKD-aP nicht empfohlen

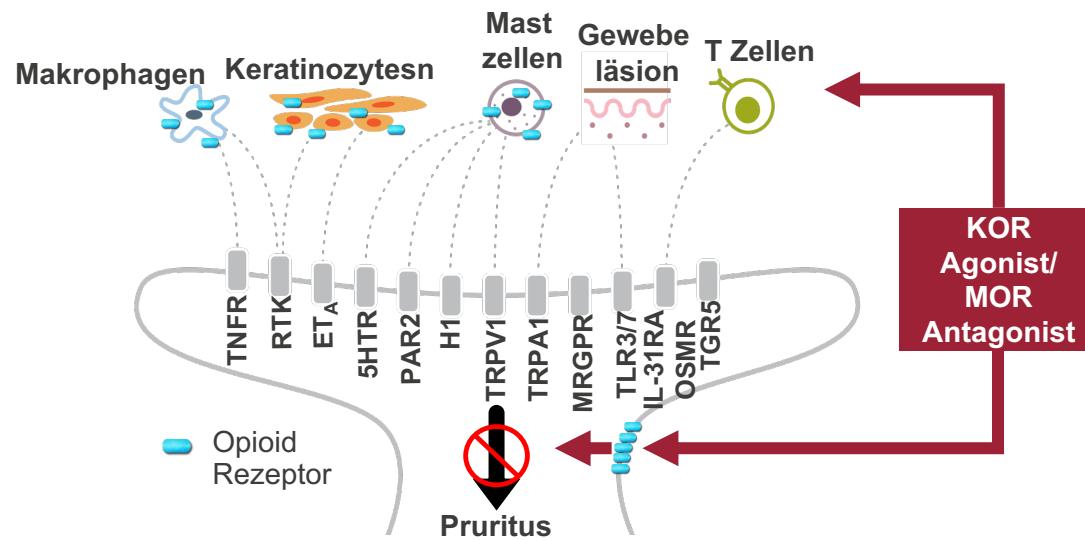
PHOTOTHERAPIE

	aktive Therapie	Vergleichstherapie	Quantifizierung des Pruritus	Ergebnis
Ko 2011	UV-B 210 mJ/cm ² mit steigender Dosis; 3x/Woche für 6 Woche	UV-A mit 1-6 J/cm; 3x/Woche für 6 Wochen	0-10 cm VAS	n.s
Hsu 2009	Infrarot 15 Minuten bei 40 Grad; 2x/Woche für 9 Wochen	9 Wochen Kontrolle	0-10 cm VAS	n.s
Gilchrest 1979	UV-B 400-4800 J/m ² Ganzkörper; 2x/Woche für 4 Wochen	UV-A 1-10J/cm ² 2x/Woche für 4 Wochen	4-Punkt VAS	UVB- signifikant besser
Gilchrest 1977	UV-B 40-475 J/cm ² ; 2x/Woche für 4 Wochen	UV-A 1-10 J/cm ² 2x/Woche für 4 Wochen	4 Punkt VAS	UV-B signifikant besser

CKD - ASSOZIIERTER PRURITUS



THERAPIE OPOID REZEPTOR DYSBALANCE



Medikament	MoA
Nalfurafin	KOR Agonist
Difelikefalin	KOR Agonist
HSK21542	KOR Agonist
SHR0410	KOR Agonist
TP-2021	KOR Agonist
Nalbuphin	KOR Agonist/ MOR Antagonist
LT5001	KOR Agonist/ MOR Antagonist

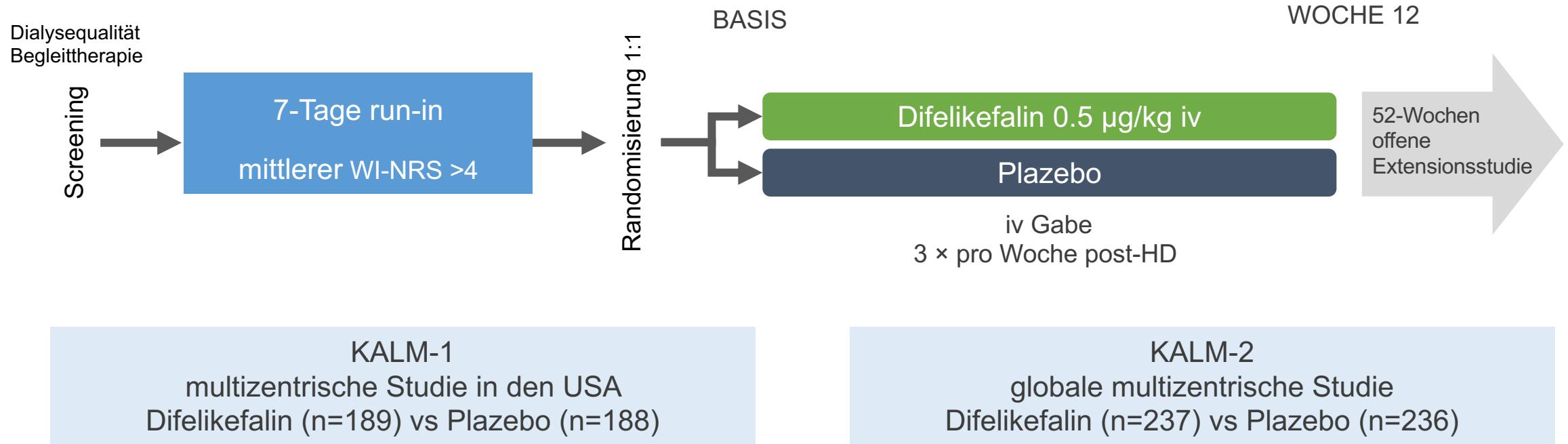
THERAPIE DIFELIKEFALIN

- geringe Eiweissbindung, kaum Verdrängung anderer, stark eiweissgebundener Medikamente
- keine Induktion oder Hemmung von wesentlichen Transportern
- keine Interferenz mit den wesentlichen Cytochrom P450 Enzymen, wenig Potential für Interaktionen
- vorwiegend renal eliminiert, eine Dialyse reduziert die Plasmakonzentration um 75-80%
- passiert (unter Normalbedingungen im Tierversuch) nicht die Blut-Hirnschranke

*Cara Therapeutics Difelikefalin Investigator's Brochure;
Cara Therapeutics Request for Breakthrough Therapy Designation Document.*

THERAPIE DIFELIKEFALIN

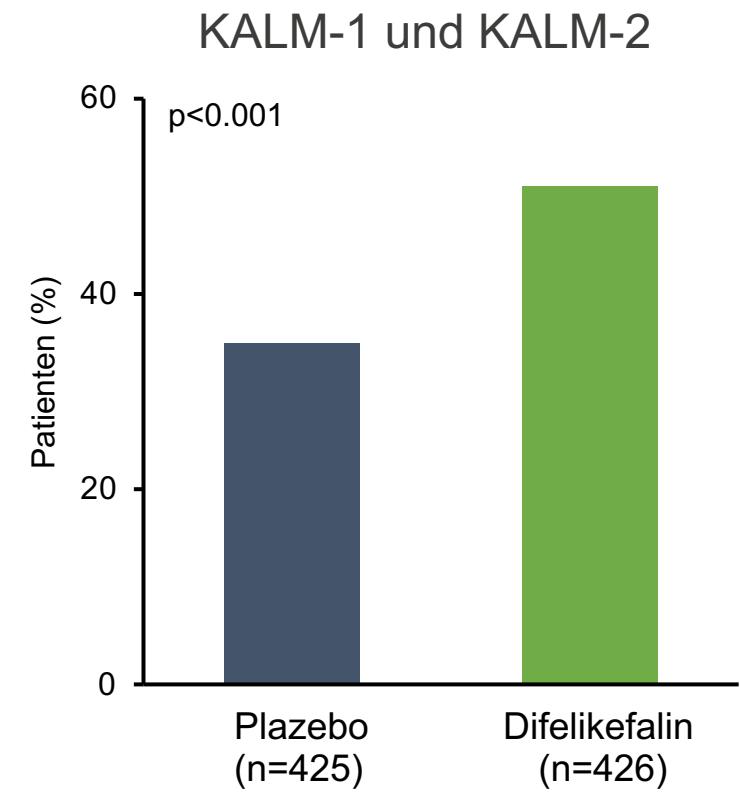
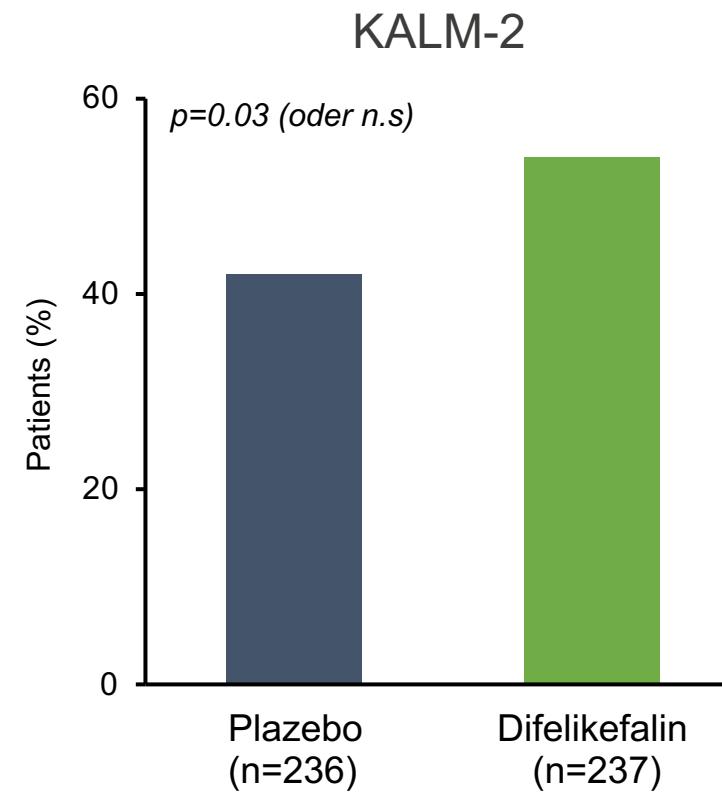
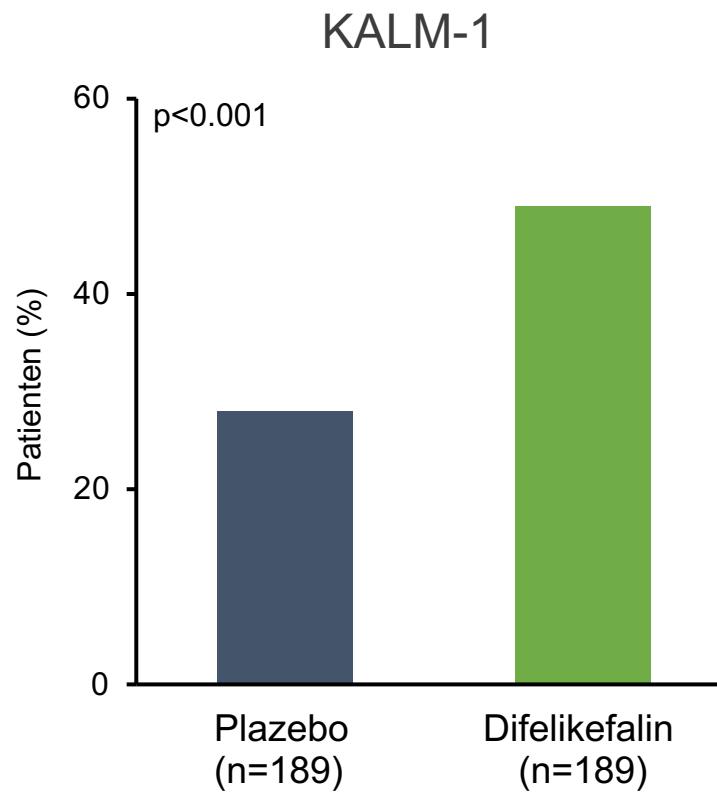
ESRD Patienten ≥ 18 Jahre mit moderatem bis schwerem Pruritus
 ≥ 3 Monaten an der Hämodialyse (≥ 3 x pro Woche)



nach Fishbane S et al. N Engl J Med 2020; Wooldridge T et al. ASN 2020

THERAPIE DIFELIKEFALIN

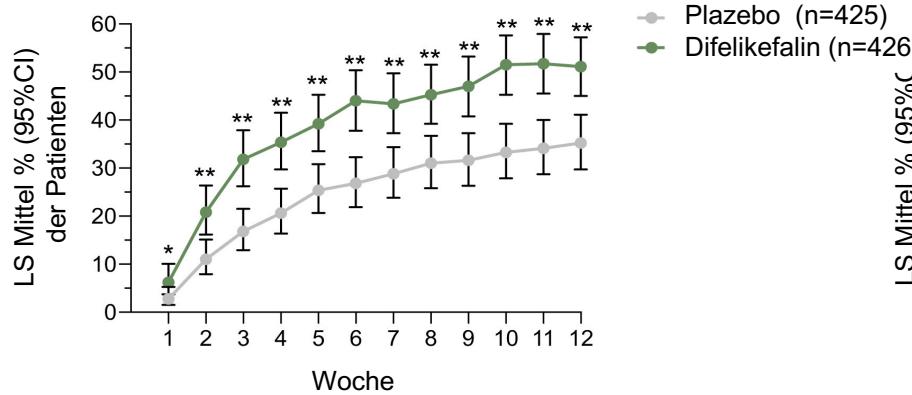
≥ 3-Punkt Reduktion in der WI-NRS in Woche 12



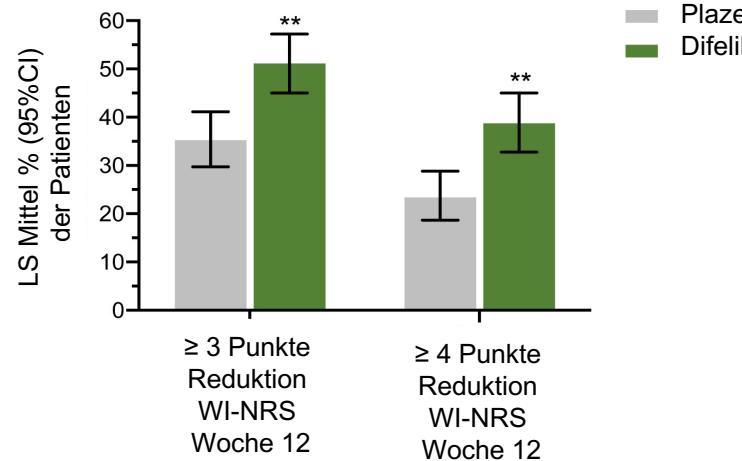
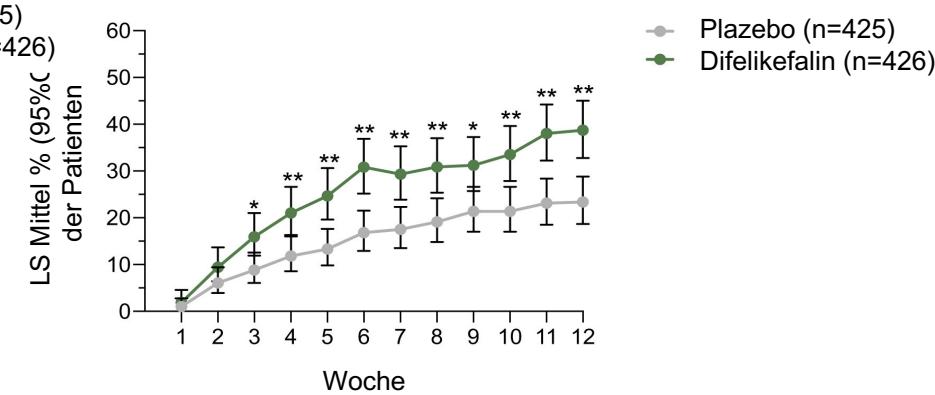
nach Fishbane S et al. N Engl J Med 2020; Topf J et al. Kidney Med 2022; AKdÄ 2023

THERAPIE DIFELIKEFALIN

WI-NRS ≥ 3 Punkte Reduktion

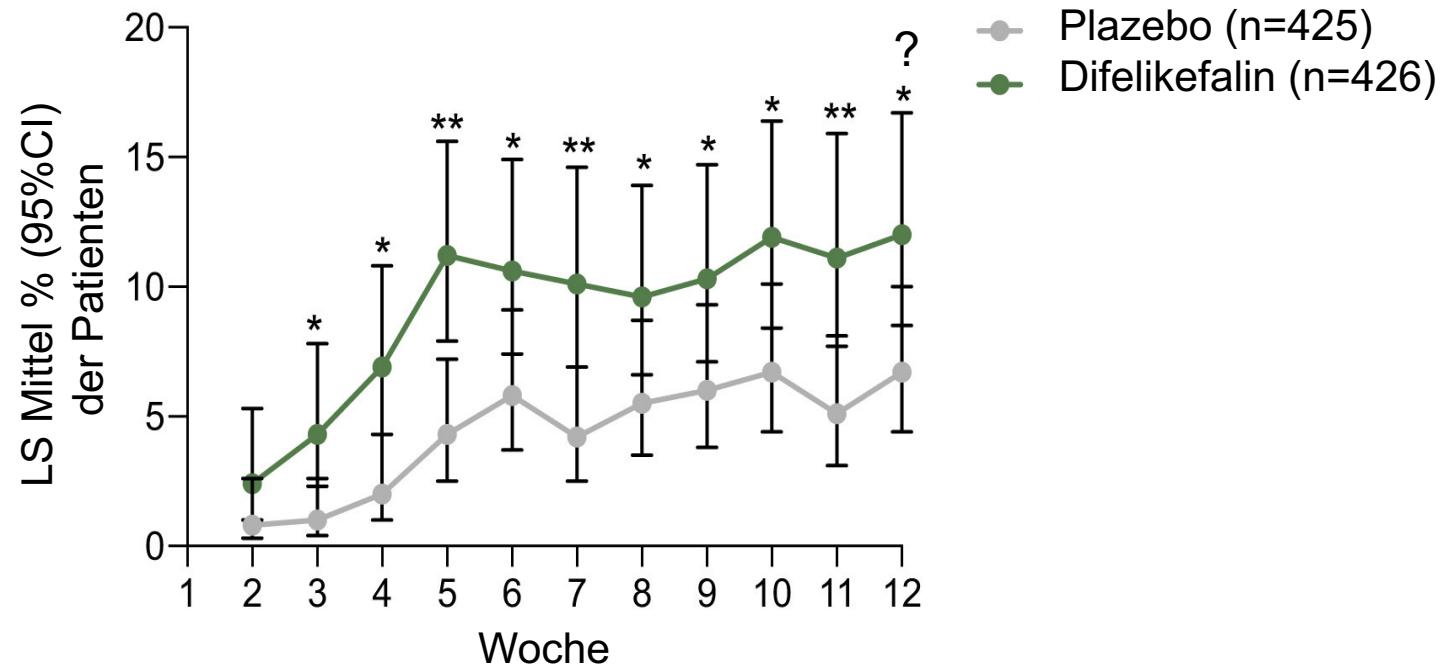


WI-NRS ≥ 4 Punkte Reduktion



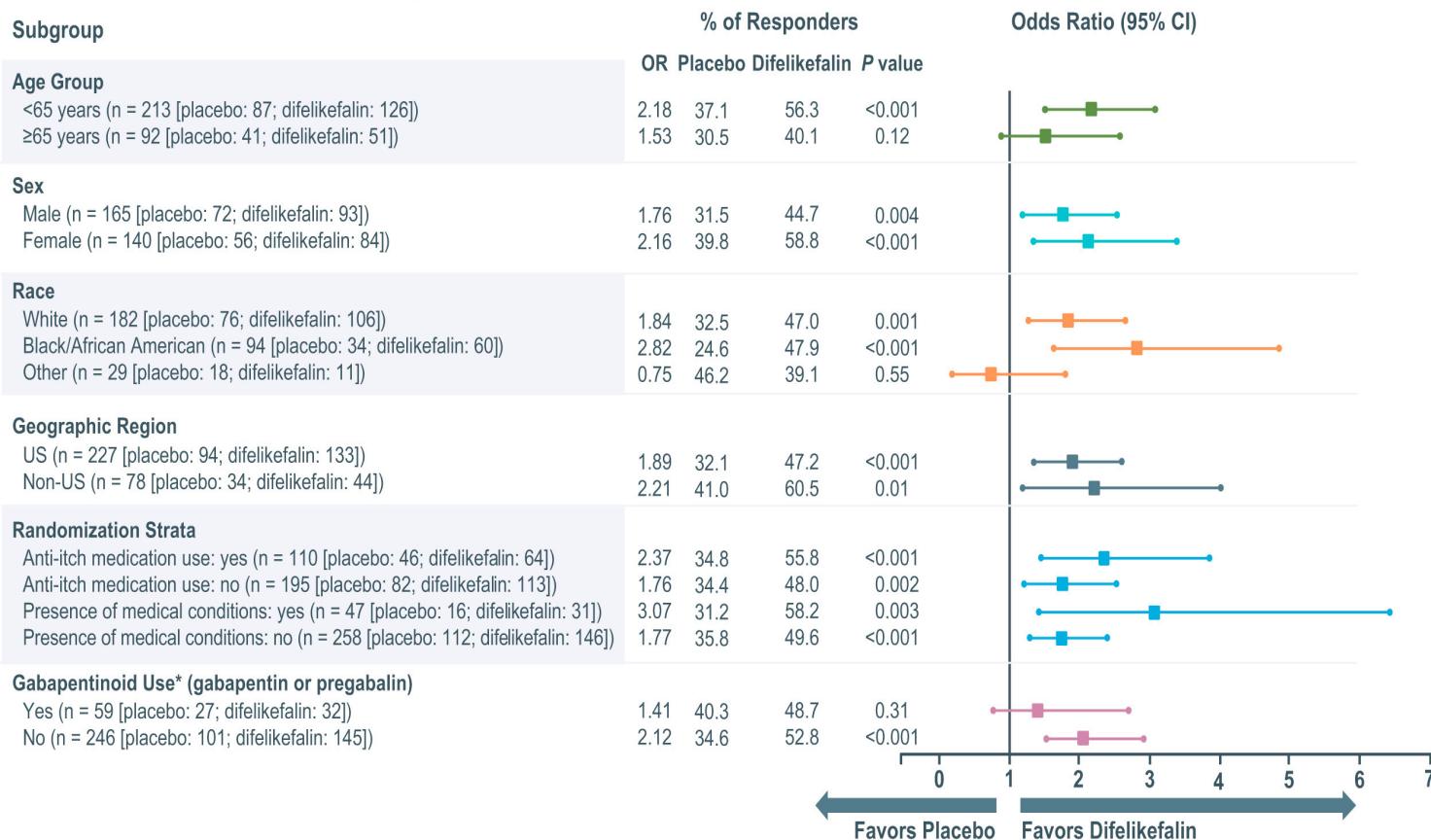
THERAPIE DIFELIKEFALIN

Komplette Remission

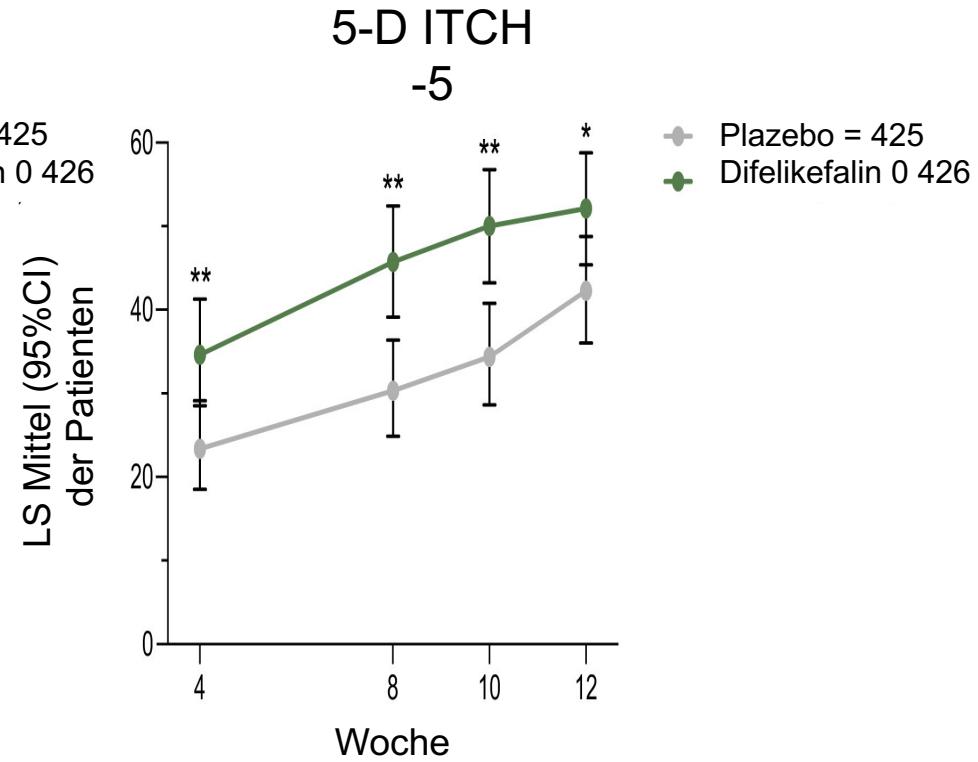
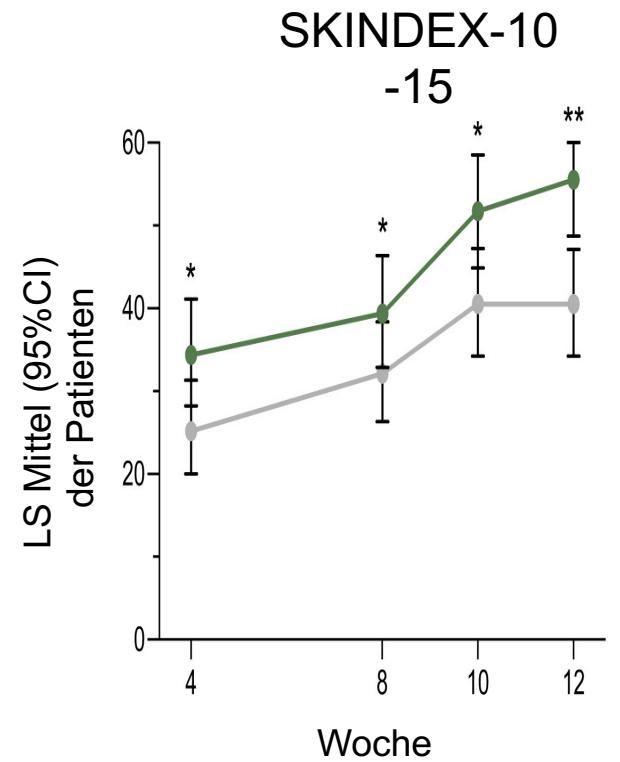


THERAPIE DIFELIKEFALIN

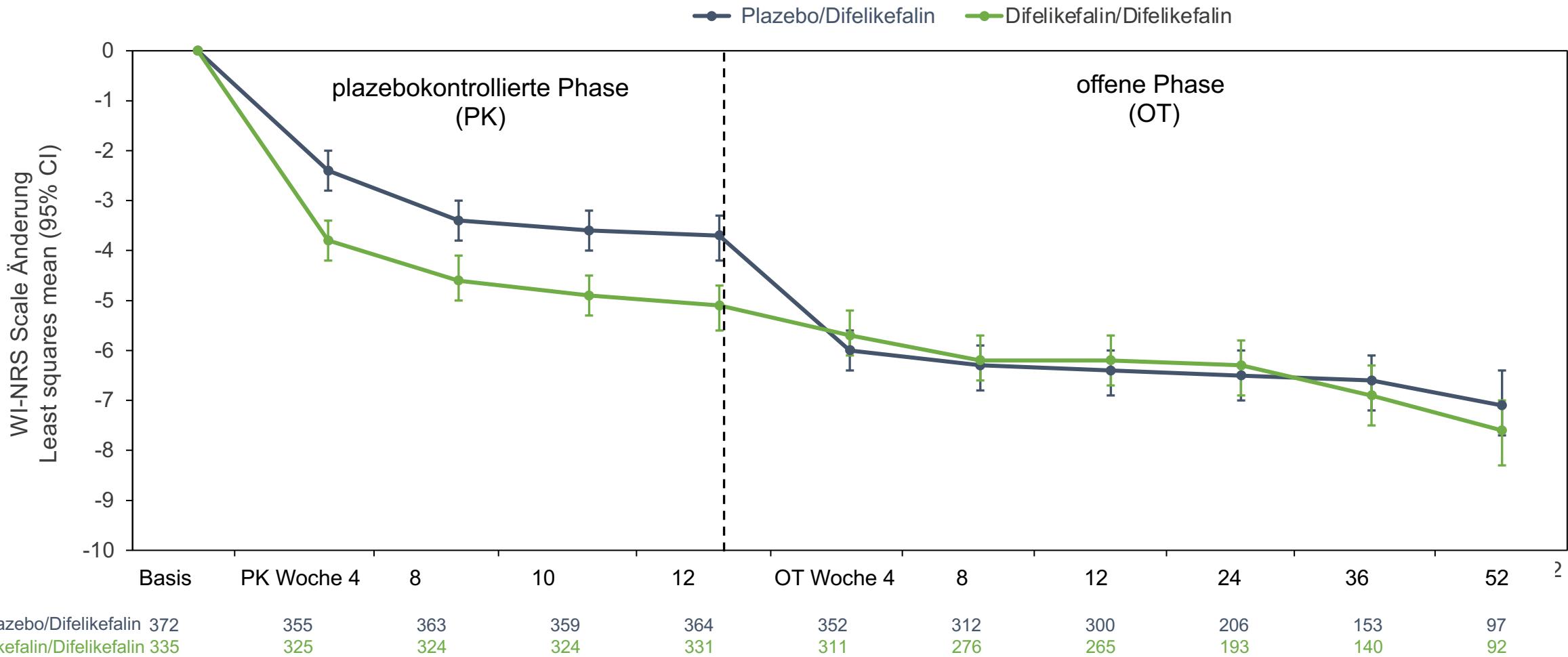
≥ 3 Punkte Reduktion WI-NRS Woche 12



THERAPIE DIFELIKEFALIN



THERAPIE DIFELIKEFALIN



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

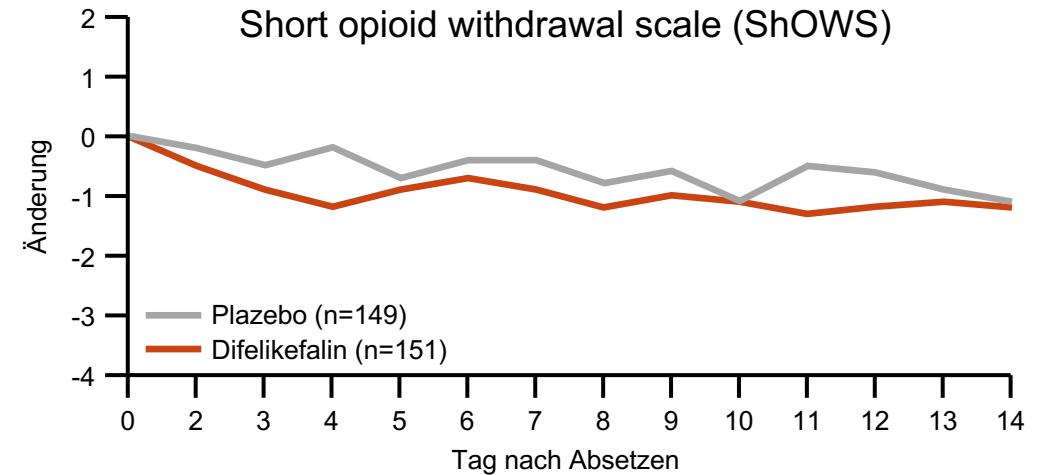
THERAPIE DIFELIKEFALIN

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

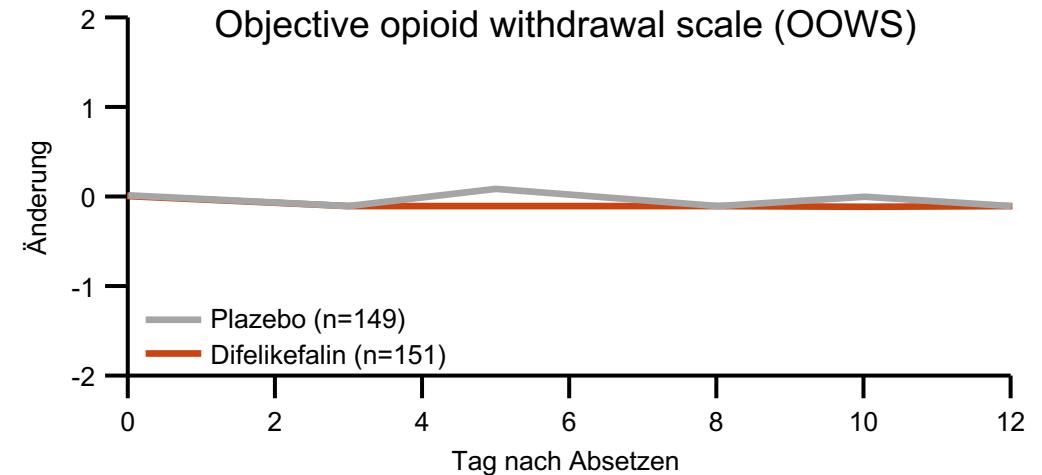
keine Zeichen einer physischen Abhängigkeit nach Absetzen in der Phase 3 (KALM-1) Studie

ShOVS total score: 0–30; höhere Werte bedeuten mehr Symptome
OOVS total score: 0–13; höhere Werte bedeuten mehr Symptome

Entzugssymptome (KALM-1)



Objective opioid withdrawal scale (OOVS)

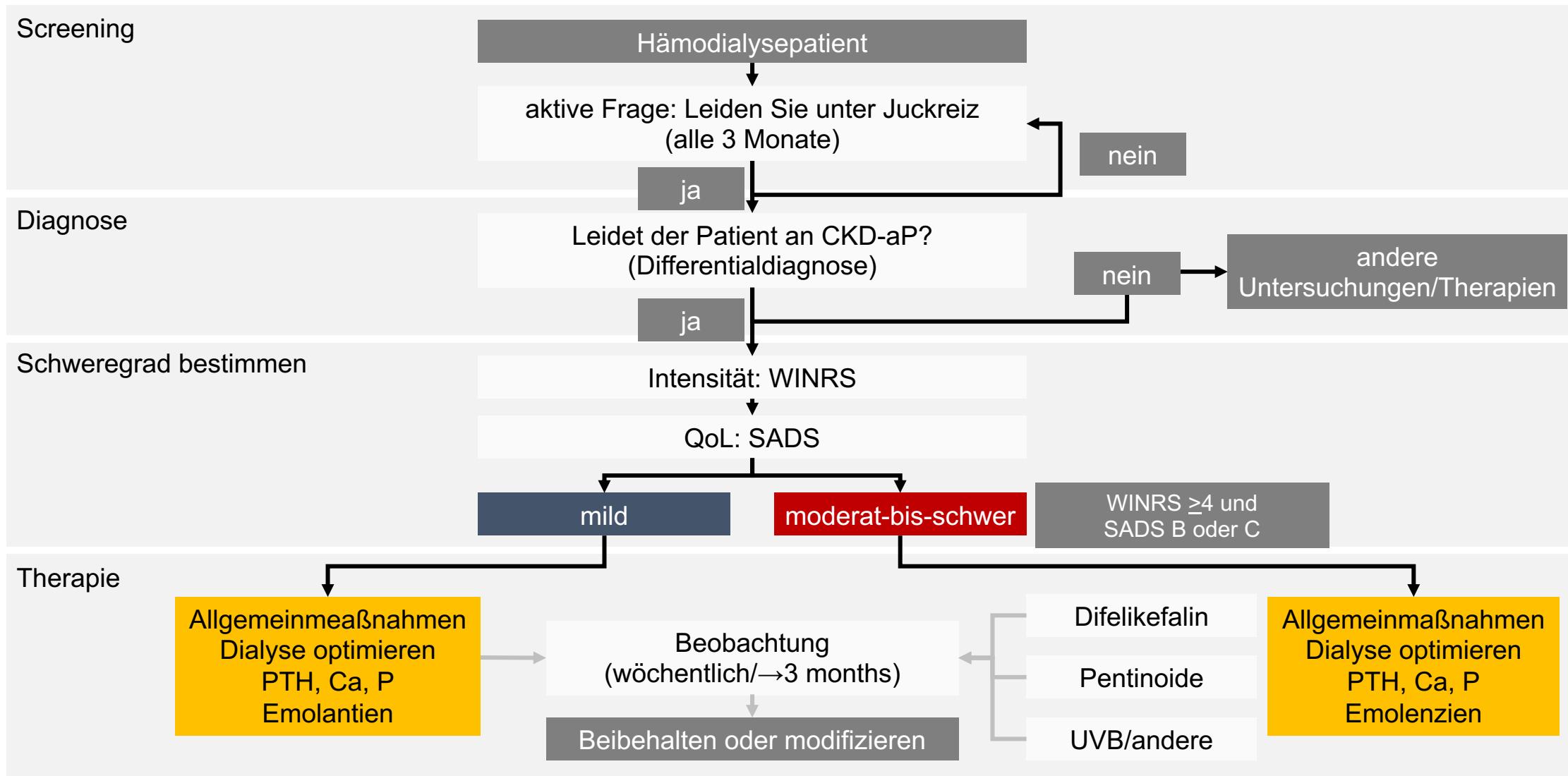


THERAPIE DIFELIKEFALIN

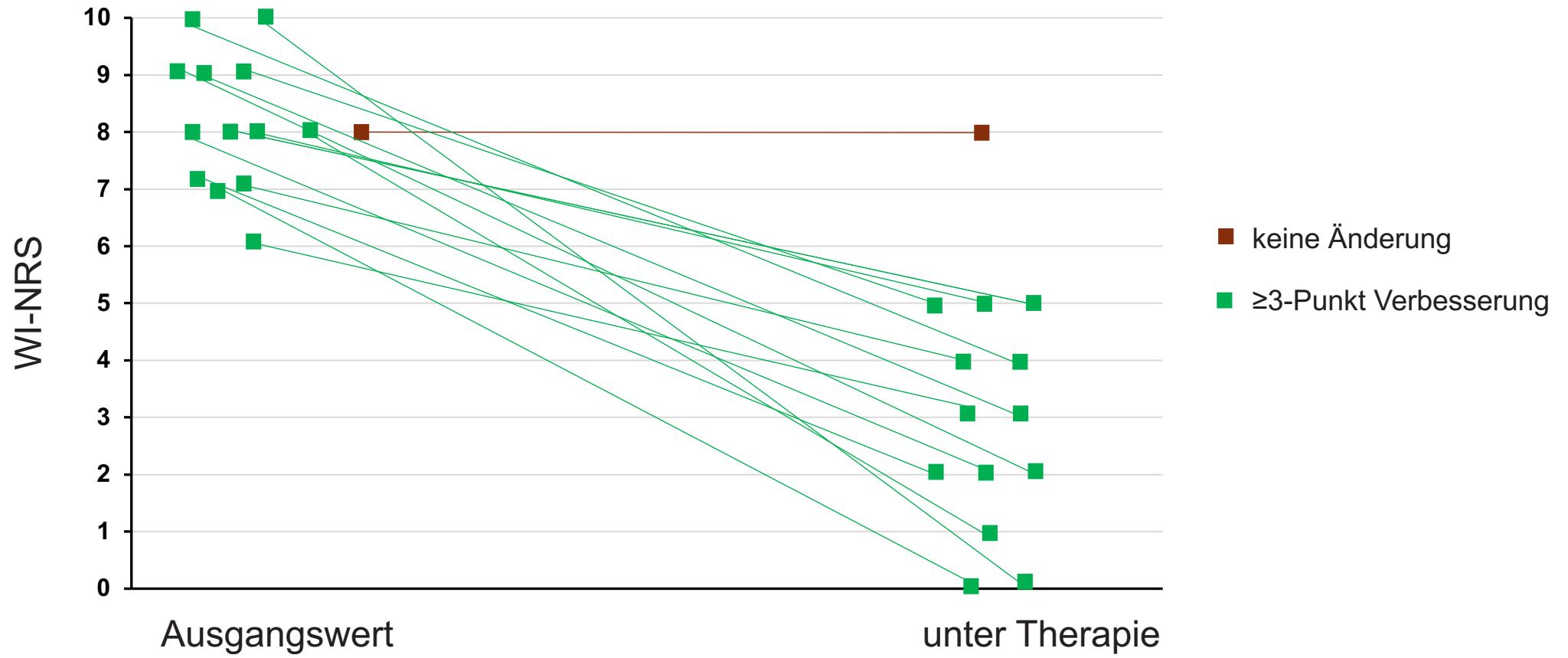
	Doppelblinde Phasen				Gesamtexposition		
	Plazebo (%)	Plazebo	Difelikefalin (%)	Difelikefalin	Difelikefalin (%)	Difelikefalin	Difelikefalin Inzidenz / 1000 Patientenjahre
		Inzidenz/1000 Patientenjahre		Inzidenz / 1000 Patientenjahre			
≥1 TEAE	65.3	9598	71.2	10.863	78.3		8.116
≥ nicht tödliches TEAE	22.6	1860	25.2	2.040	41.2		1.824
AES mit Todesfolge	1.2	50	0.7	31	4.3		69
TEAE mit Absetzen	4.0	396	6.8	428	9.3		196
Diarrhoe	5.7	267	9.0	469	12.1		266
Schwindel	3.8	188	6.8	316	7.9		152
Übelkeit	4.5	208	6.6	326	11.3		226
Gangunsicherheit	5.4	238	6.6	337	11.6		268
Hyperkaliämie	3.5	158	4.7	235	8.3		158
Kopfschmerz	2.8	119	4.5	214	6.0		106
Somnolenz	2.4	99	4.2	204	2.2		39
Änderung mentaler Status	1.4	50	3.3	143	4.4		80

nach Fishbane S et al. Kidney Med 2022

CKD ASSOZIIERTER PRURITUS SCREENING, DIAGNOSE, EINSCHÄTZUNG UND THERAPIE



REAL WORLD DATEN AUS DEM MANAGED ACCESS PROGRAMM



13 von 14 Patienten (93%) hatten eine ≥ 3 -Punkt Verbesserung in der WI-NRS Skala

FOCUS STUDIE

Patientenfragebögen:

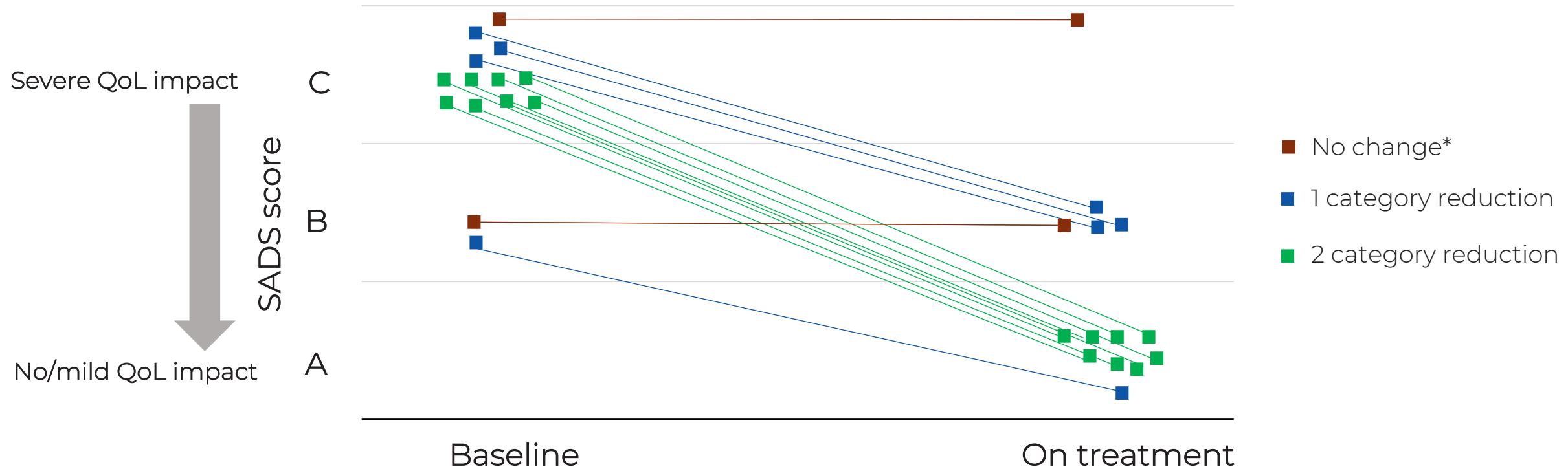
- WI-NRS Skala 0-10
- Fragebögen Lebensqualität
 - 5-D Itch Skala
 - Self-Assessed Disease Severity Tool
 - Patient Global Impression of Change
 - Sleep Quality Questionnaire

Medizinische Daten:

- Sicherheit
(Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Vitalzeichen, Elektrokardiogramm)
- Klinische Charakteristika
- Laborwerte

DIFELIKEFALIN UND URÄMISCHER PRURITUS

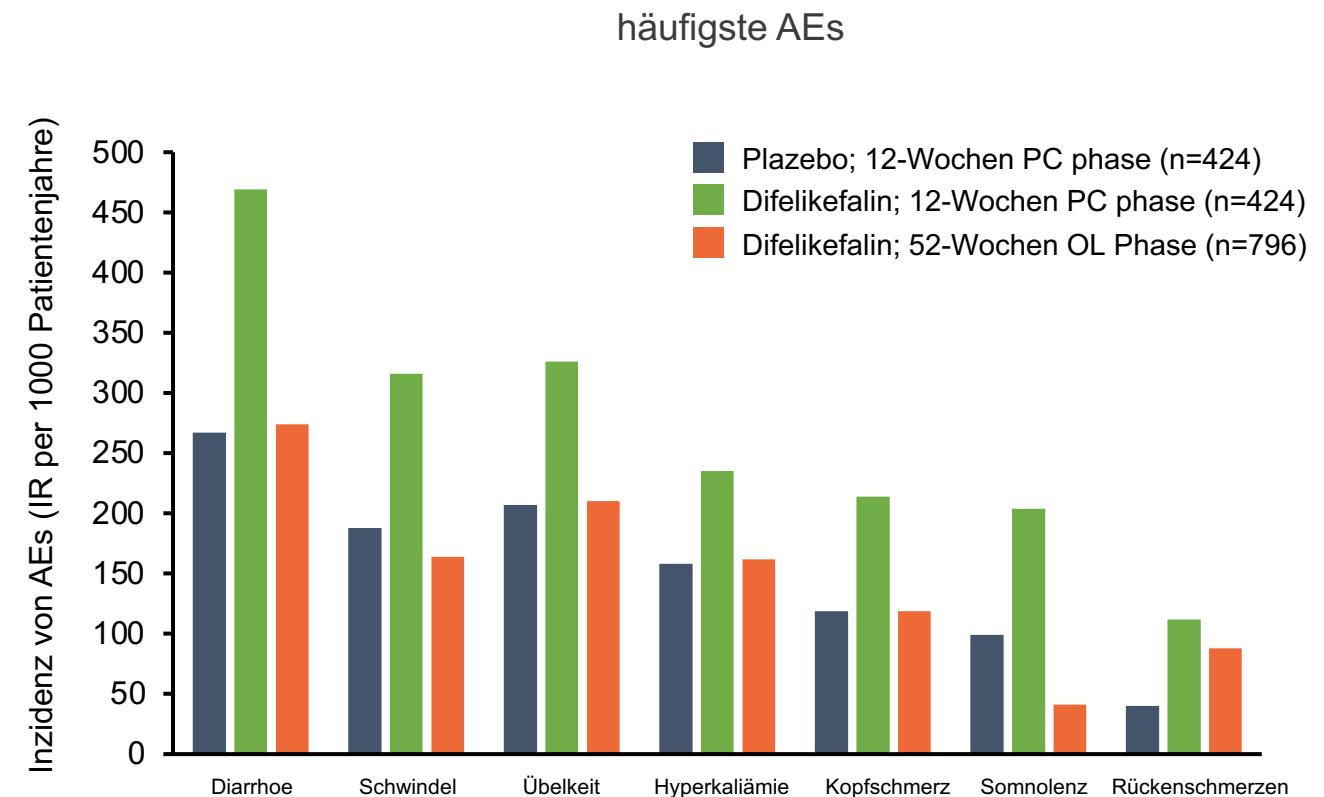
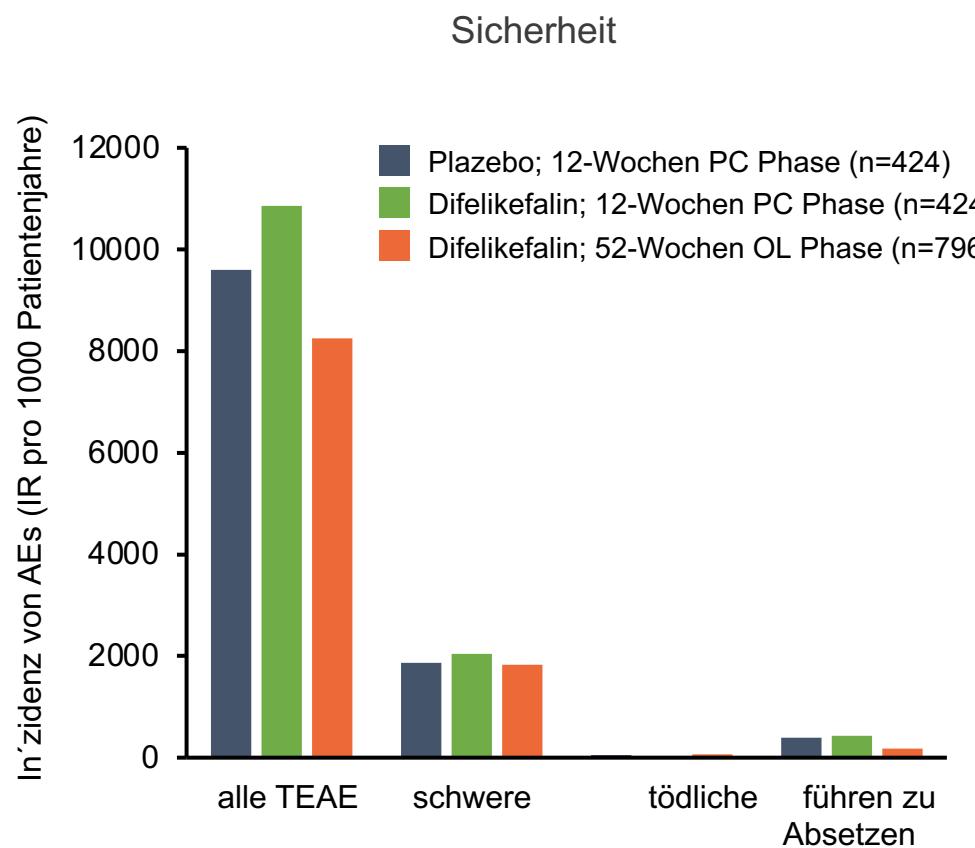
- Change in QoL (SADS)



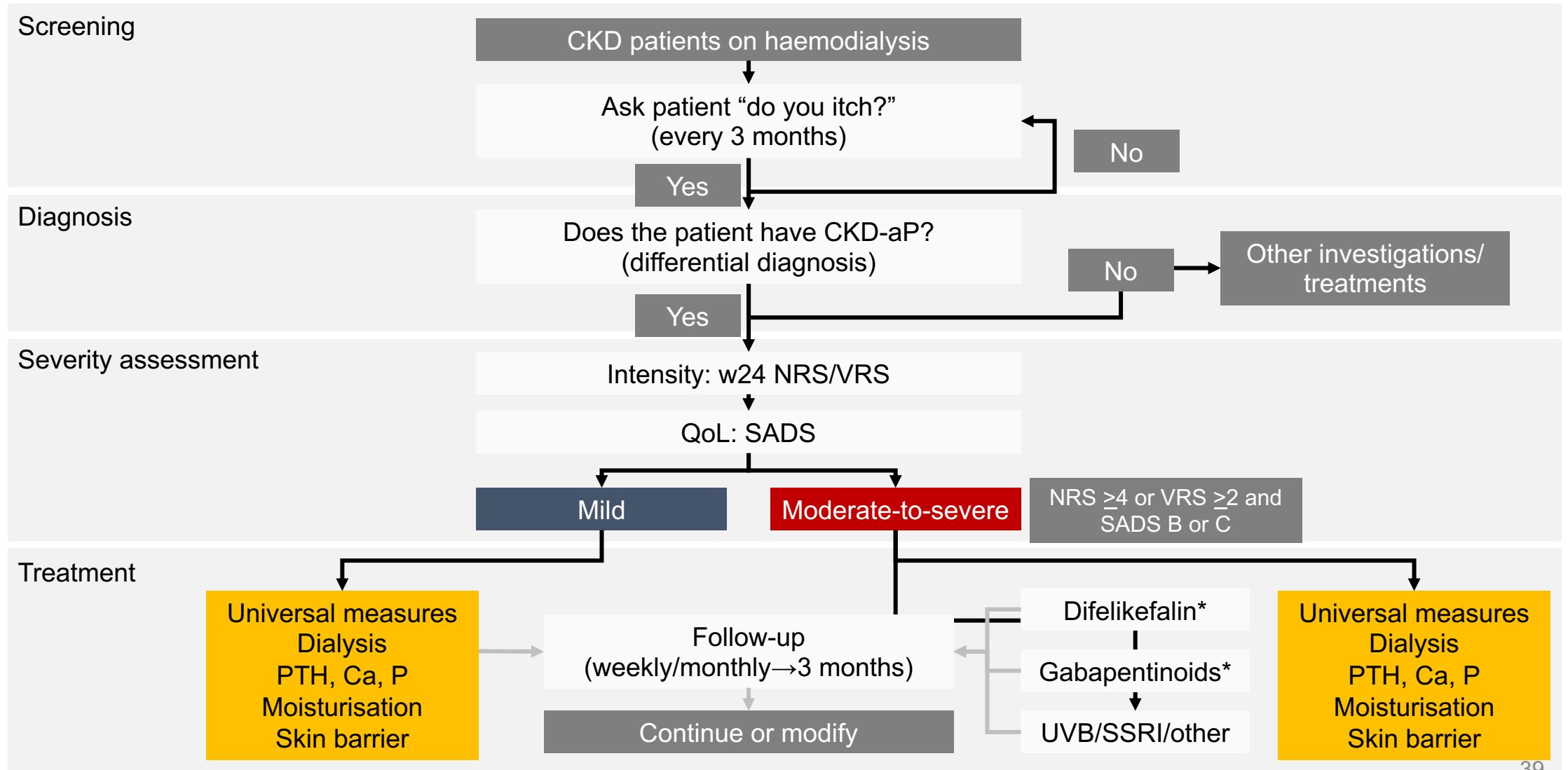
- 8 of 14 patients[†] (57%) experienced an improvement in QoL from SADS C to SADS A with DFK treatment

*Patients 6 and 14 experienced no SADS response after 6 and 4 weeks on treatment, respectively. [†]No SADS data available for Patient 7.
DFK, difelikefalin; QoL, quality of life; SADS, Self-Assessed Disease Severity.

THERAPIE DIFELIKEFALIN

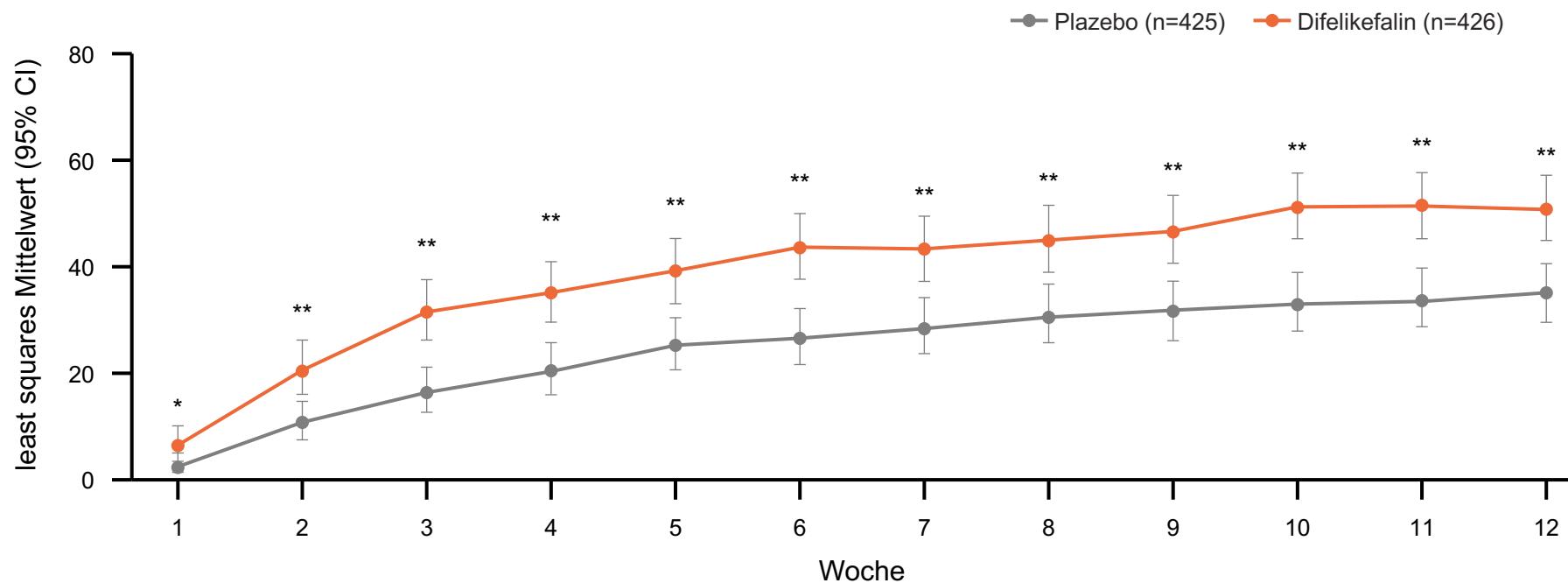


CKD ASSOZIIERTER PRURITUS SCREENING, DIAGNOSE, EINSCHÄTZUNG UND THERAPIE



THERAPIE DIFELIKEFALIN

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



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

CKD-ASSOZIIERTER PRURITUS HÄMODIALYSE

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"/>										
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

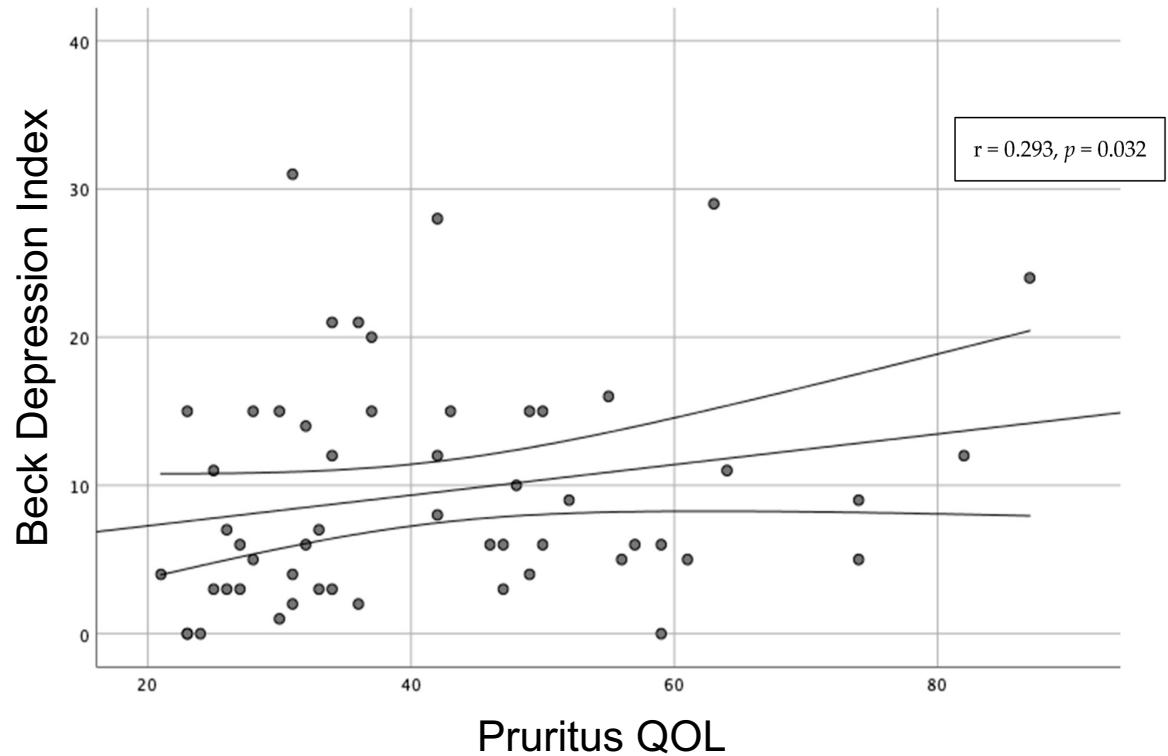
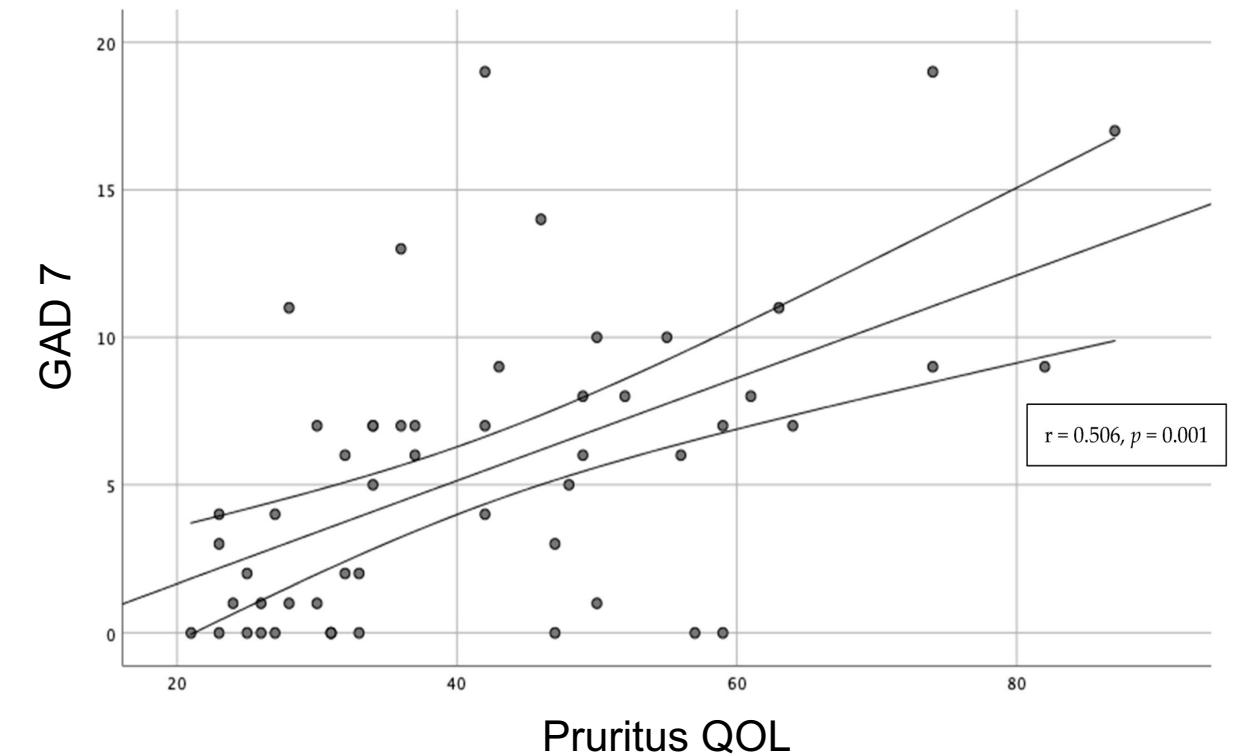
Patient B (moderate):

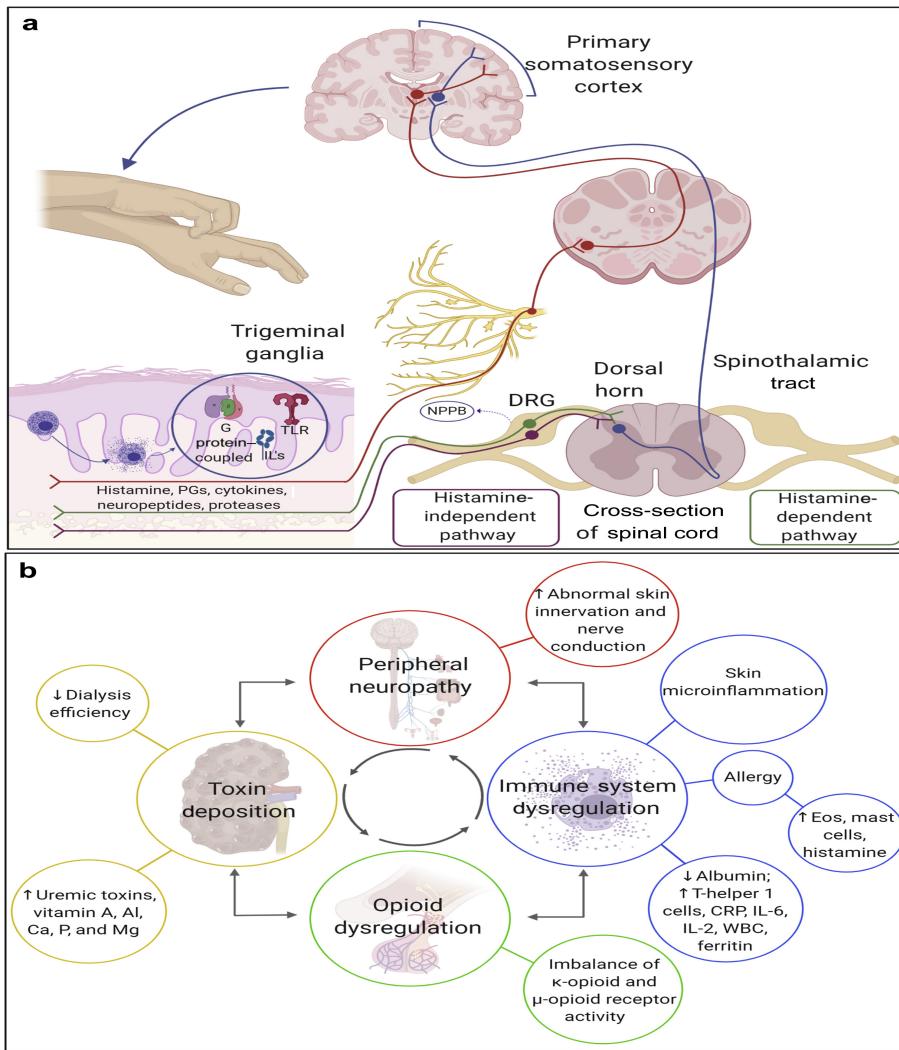
- I sometimes have scratch marks on my skin
- I sometimes have problems sleeping because of itching
- My itching can sometimes make me feel agitated or sad

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

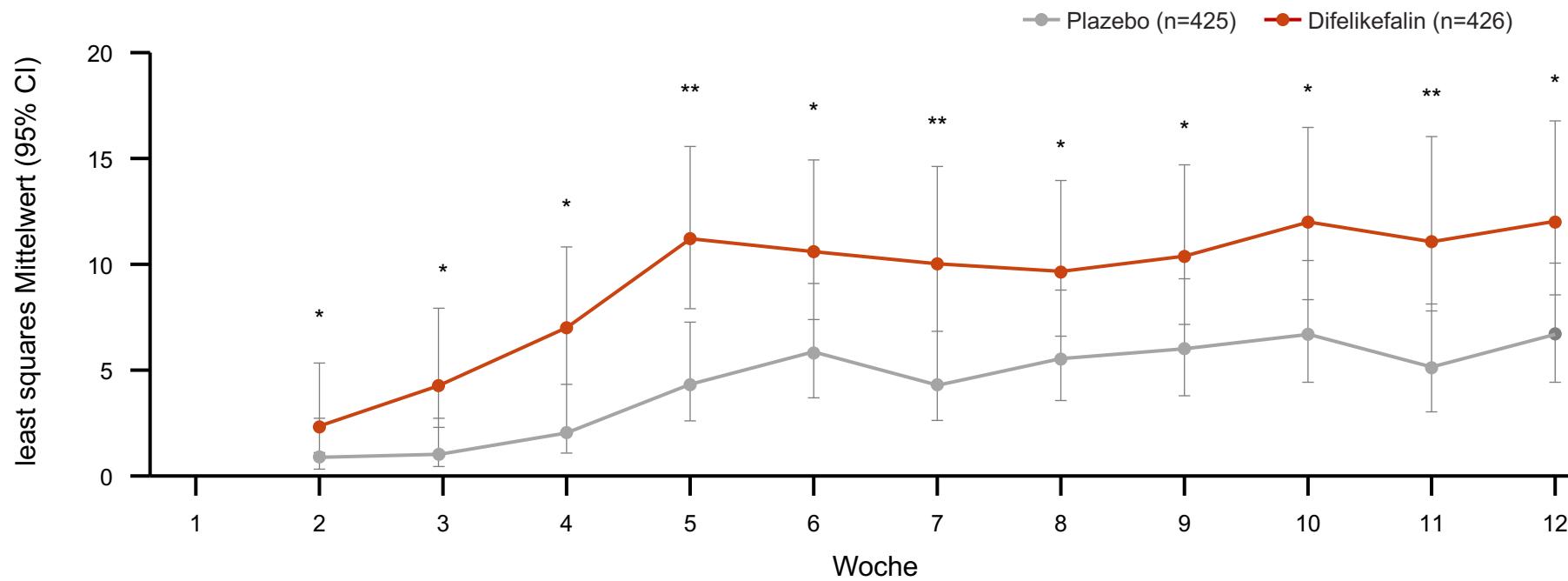
PRURITUS, ANGST UND DEPRESSION



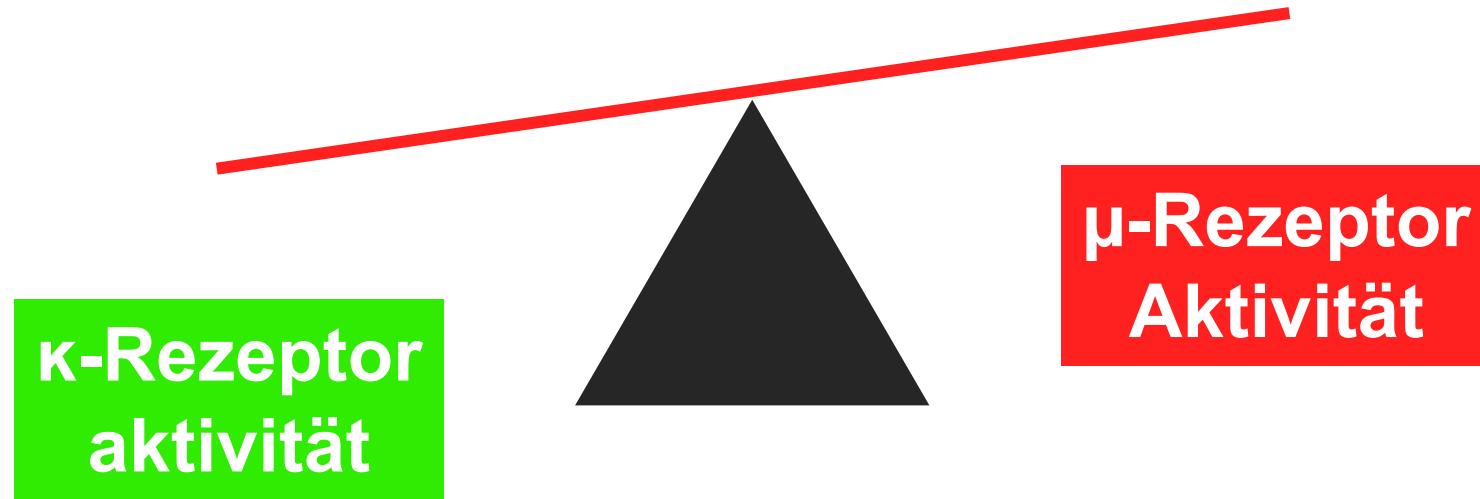


THERAPIE DIFELIKEFALIN

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

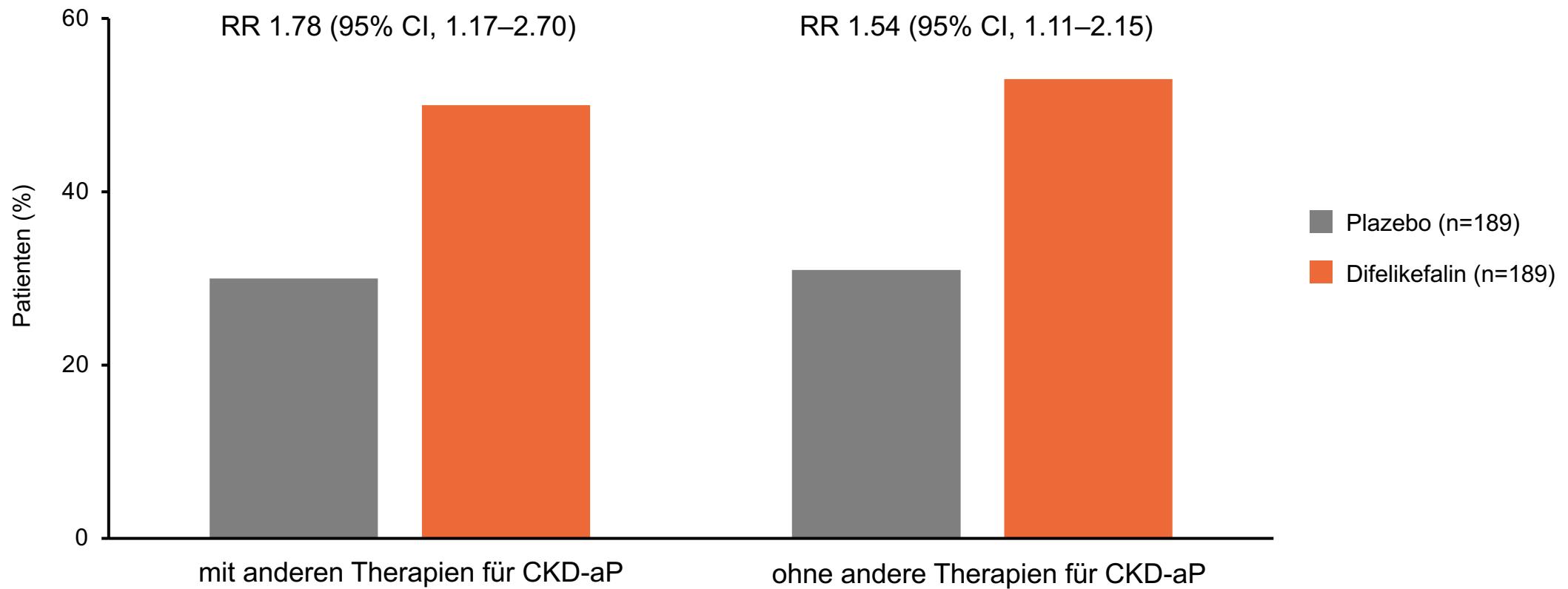


IMBALANCE VON OPIOIDREZEPTORAKTIVITÄTEN?



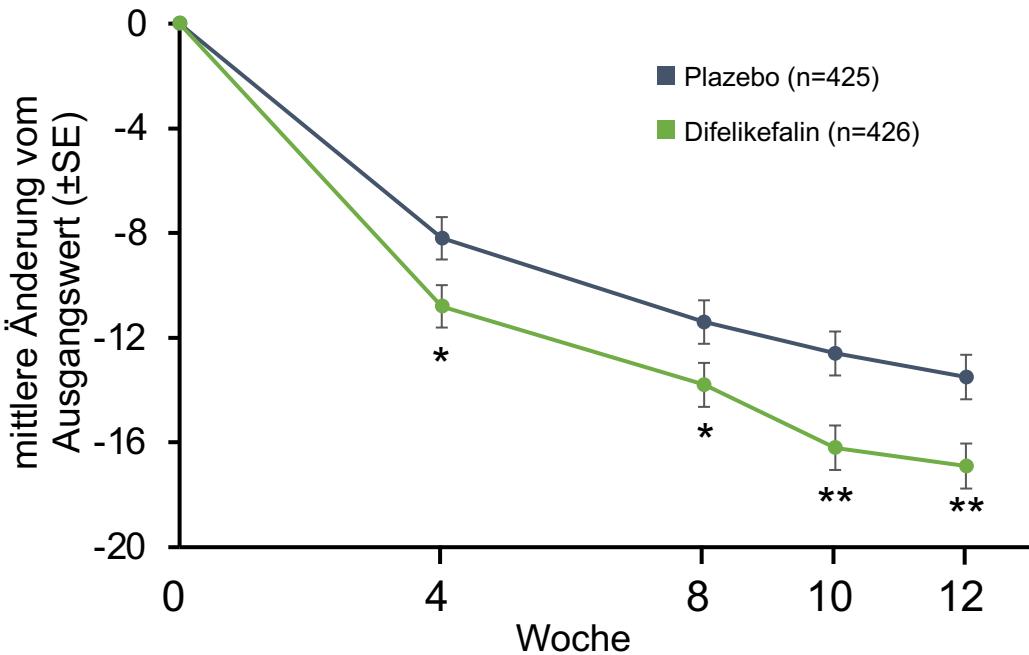
THERAPIE DIFELIKEFALIN

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



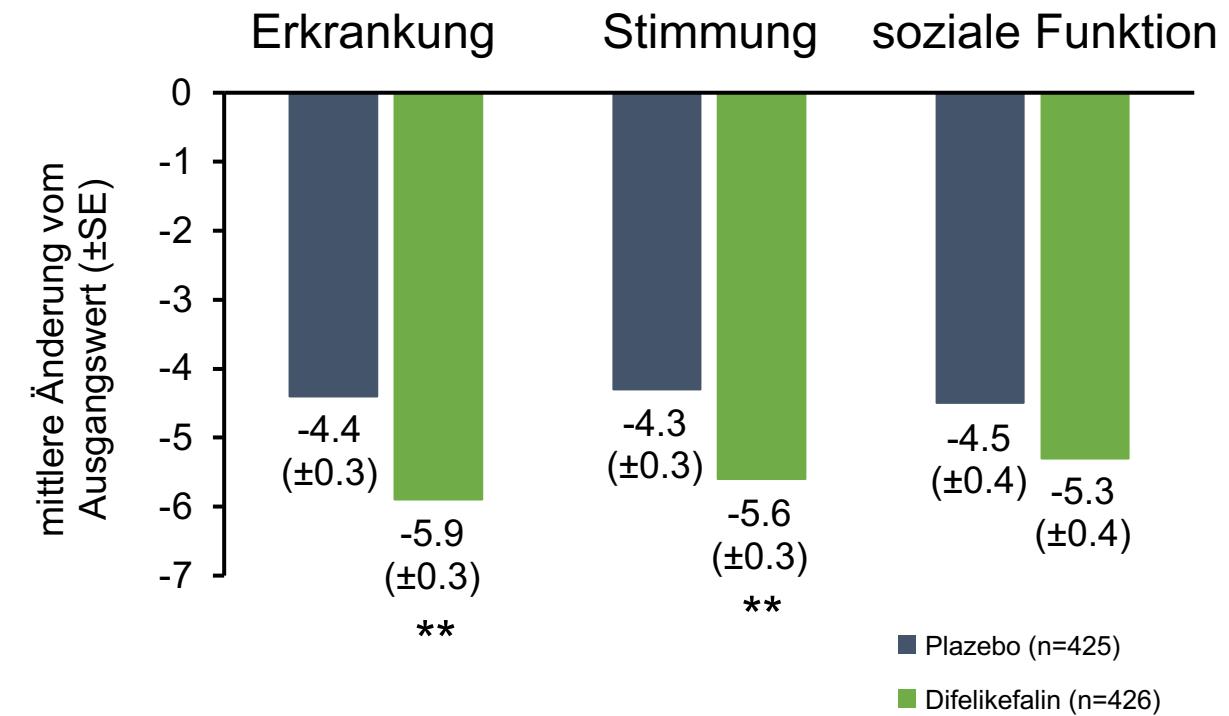
THERAPIE DIFELIKEFALIN

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

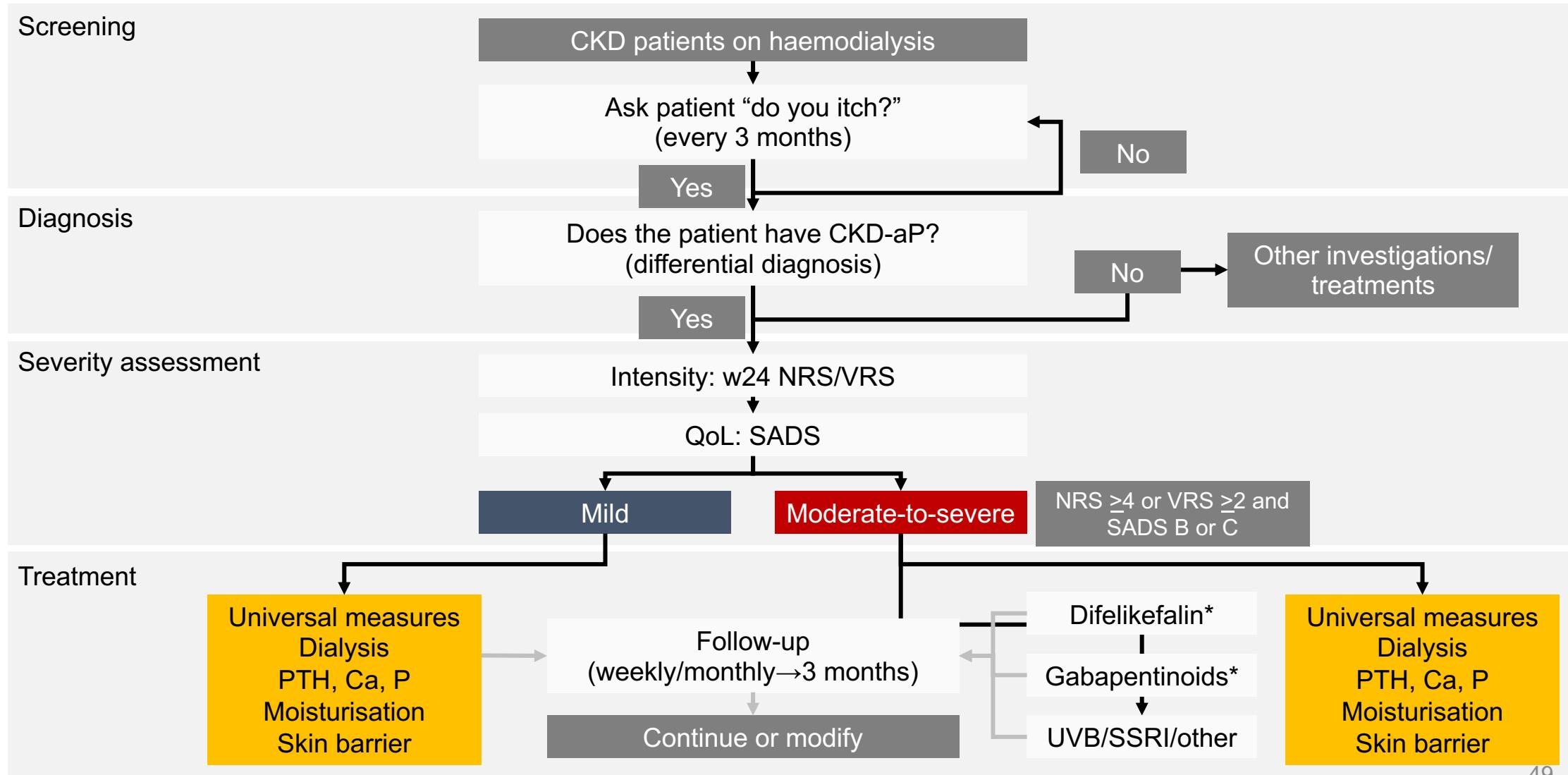


QoL besser

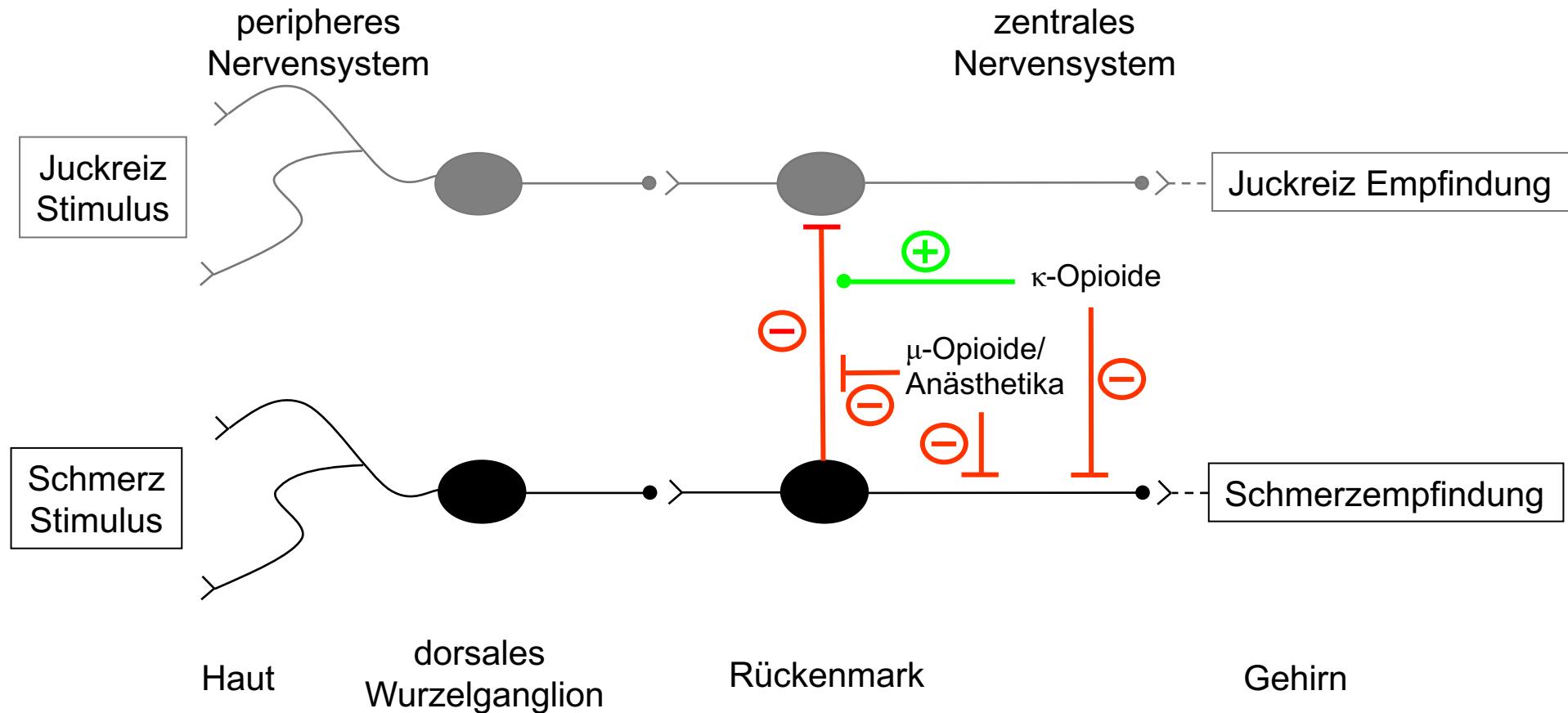
mittlere Änderung der Skindex-10 Subdomänen
(gepooled KALM-1 and KALM-2)



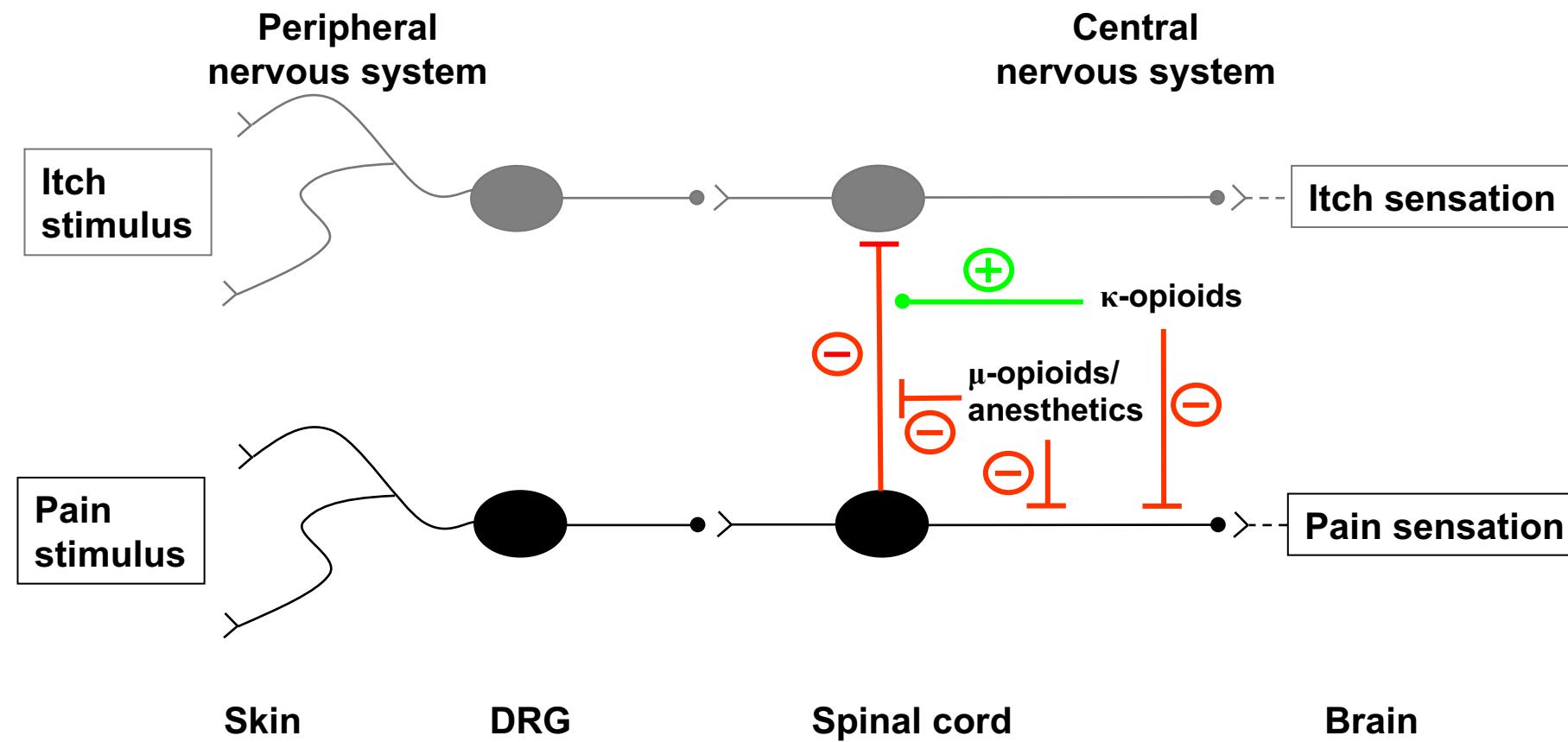
CKD ASSOCIATED PRURITUS (CKDaP) SCREENING, DIAGNOSIS, ASSESSMENT AND THERAPY



SCHMERZ UND JUCKREIZ INTERAGIEREN



Interaction between pain and itch



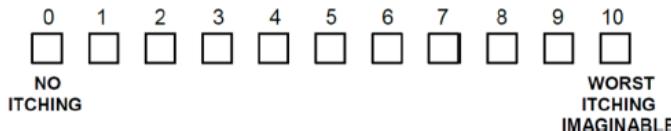
DRG, dorsal root ganglion.

Phan NQ, et al. J Am Acad Dermatol 2010;63:680–8; Dong X, Dong X. Neuron 2018;98:482–94.

WI-NRS

Worst Itching Over the Past 24 Hours

Please indicate the intensity of the **WORST ITCHING** you experienced over the past 24 hours.



0–3: Mild pruritus

4–6: Moderate pruritus

7–10: Severe pruritus

Worst Itching Numeric Rating Scale (0 to 10)

0 = no itch and 10 = worst itching imaginable

5D ITCH SCALE

1. Duration: During the last 2 weeks, how many hours a day have you been itching?

Less than 6 hrs/day 6-12 hrs/day 12-18 hrs/day 18-23 hrs/day All day

<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------

2. Degree: Please rate the intensity of your itching over the past 2 weeks?

Not present Mild Moderate Severe Unbearable

<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------

3. Direction: Over the past 2 weeks, has your itching gotten better or worse compared to the previous month?

Completely resolved Much better, but still present Little bit better, but still present Unchanged Getting worse

<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------

4. Disability: Rate the impact of your itching on the following activities over the last 2 weeks.

Sleep: Never affects sleep 1

Occasionally delays falling asleep 2

Frequently delays falling asleep 3

Delays falling asleep and occasionally wakes me up at night 4

Delays falling asleep and frequently wakes me up at night 5

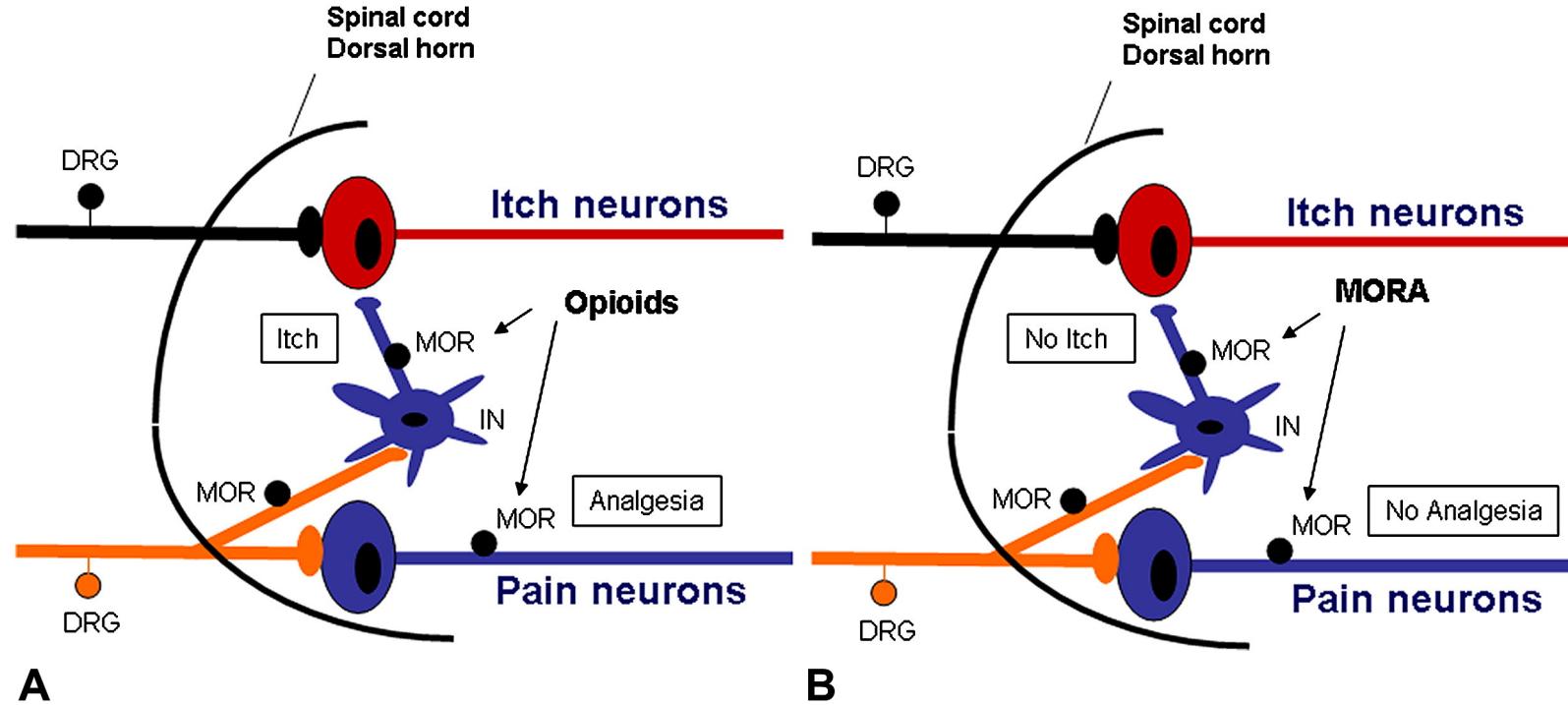
	N/A	Never affects this activity	Rarely affects this activity	Occasionally affects this activity	Frequently affects this activity	Always affects this activity
Leisure/	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Social		1	2	3	4	5
Housework/	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Errands		1	2	3	4	5
Work/	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
School		1	2	3	4	5

5. Distribution: Mark whether itching has been present in the following parts of your body over the last 2 weeks. If a body part is not listed, choose the one that is closest anatomically.

Head/Scalp	<input type="checkbox"/>	Soles	<input type="checkbox"/>	Lower legs	<input type="checkbox"/>
Face	<input type="checkbox"/>	Palms	<input type="checkbox"/>	Tops of Feet/Toes	<input type="checkbox"/>
Chest	<input type="checkbox"/>	Tops of Hands/Fingers	<input type="checkbox"/>	Groin	<input type="checkbox"/>
Abdomen	<input type="checkbox"/>	Forearms	<input type="checkbox"/>		
Back	<input type="checkbox"/>	Upper Arms	<input type="checkbox"/>		
Buttocks	<input type="checkbox"/>	Points of Contact w/ Clothing	<input type="checkbox"/>		
Thighs	<input type="checkbox"/>	(e.g. waistband, undergarment)			

5-D itch scale ranges from 5 to 25, with higher scores indicating worse itch-related quality of life

SCHMERZ UND JUCKREIZ INTERAGIEREN



INTENSITY AND QUALITY OF LIFE

Skindex-10 quantifies the effect of CKD-aP on patients' QoL

- 10 questions covering 3 domains
- Measures 'degree of bother'
 - Scale ranging from 0–60 (scores of 0–6 for each of the 10 questions)
 - Lower scores indicate better QoL
- Skindex-10 can be administered during haemodialysis sessions or at pre-specified intervals
- Results over time are strongly correlated with evolving disease severity

Example of validated Skindex-10 questionnaire

Question: During the past week, how often have you been bothered by:		
Pruritus severity	Emotional distress	Social functioning
1. Your itching 2. The persistence or recurrence of your itching 3. The appearance of your skin from scratching	4. Frustration about your itching 5. Being annoyed about your itching 6. Feeling depressed about your itching 7. Feeling embarrassed about your itching	8. The effects of your itching on your interactions with others 9. The effects of your itching on your desire to be with people 10. The effect of your itching making it hard to work or do what you enjoy

IMMUNOTHERAPIE

ImmunoHypothesis: Anti-Histamines, Mast Cell Stabilizers, Inflammatory Mediators:

Drug	Study	Conclusions
Antihistamines		With exception of urticarial eruptions and mastocytosis no data for role of antihistamines in uremic conditions.
Zinc Oxide	Examined in one trial;	More effective than placebo
Cromolyn sodium	Compared to placebo in 2 studies	Significant reduction in pruritus in cromolyn group. Topical Cromolyn also shown to be beneficial
Montelukast (Leukotriene receptor antagonist):	Compared to placebo in 1 trial; 80 HD patients. Visual analogue scale	Montelukast improved uremic pruritus vs placebo. No adverse drug reactions were recorded.
Nimolizumab (anti IL 31); Dupilumab (anti IL 4; T helper 2)	Cases series	Nimolizumab unsuccessful in clinical trial; Dupilumab beneficial in small case series

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	Loratadine	Kein Unterschied zu Naltrexon
Nakhee, et al, 2015	Hydroxyzin	Kein Unterschied zu topischem verdünnten Essig

Antihistaminika werden für CKD-aP nicht empfohlen

THERAPIE DIFELIKEFALIN

	Placebo n = 424 101.1 PY		Difelikefalin n = 424 98.0 PY		Difelikefalin n = 1,306 811.3 PY	
	n (%)	IR/1,000 PY	n (%)	IR/1,000 PY	n (%)	IR/1,000 PY
Overview of TEAEs						
≥1 TEAE	277 (65.3)	9,597.8	302 (71.2)	10,862.9	1,022 (78.3)	8,115.5
≥1 Nonfatal, serious TEAE	96 (22.6)	1,860.2	107 (25.2)	2,040.0	542 (41.5)	1,824.3
AEs leading to death	5 (1.2)	49.5	3 (0.7)	30.6	56 (4.3)	69.0
TEAEs leading to discontinuation	17 (4.0)	395.8	29 (6.8)	428.4	121 (9.3)	196.0
Commonly reported TEAEs ^a						
Diarrhea	24 (5.7)	267.2	38 (9.0)	469.2	158 (12.1)	266.2
Dizziness	16 (3.8)	188.0	29 (6.8)	316.2	103 (7.9)	151.6
Nausea	19 (4.5)	207.8	28 (6.6)	326.4	147 (11.3)	225.6
Gait disturbances ^b	23 (5.4)	237.5	28 (6.6)	336.6	152 (11.6)	267.5
Hyperkalemia	15 (3.5)	158.3	20 (4.7)	234.6	108 (8.3)	157.8
Headache	11 (2.6)	118.7	19 (4.5)	214.2	78 (6.0)	106.0
Somnolence	10 (2.4)	98.9	18 (4.2)	204.0	29 (2.2)	39.4
Mental status change ^c	6 (1.4)	59.4	14 (3.3)	142.8	58 (4.4)	80.1

THERAPIE DER NEUROPATHIE 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

THERAPIE DIFELIKEFALIN

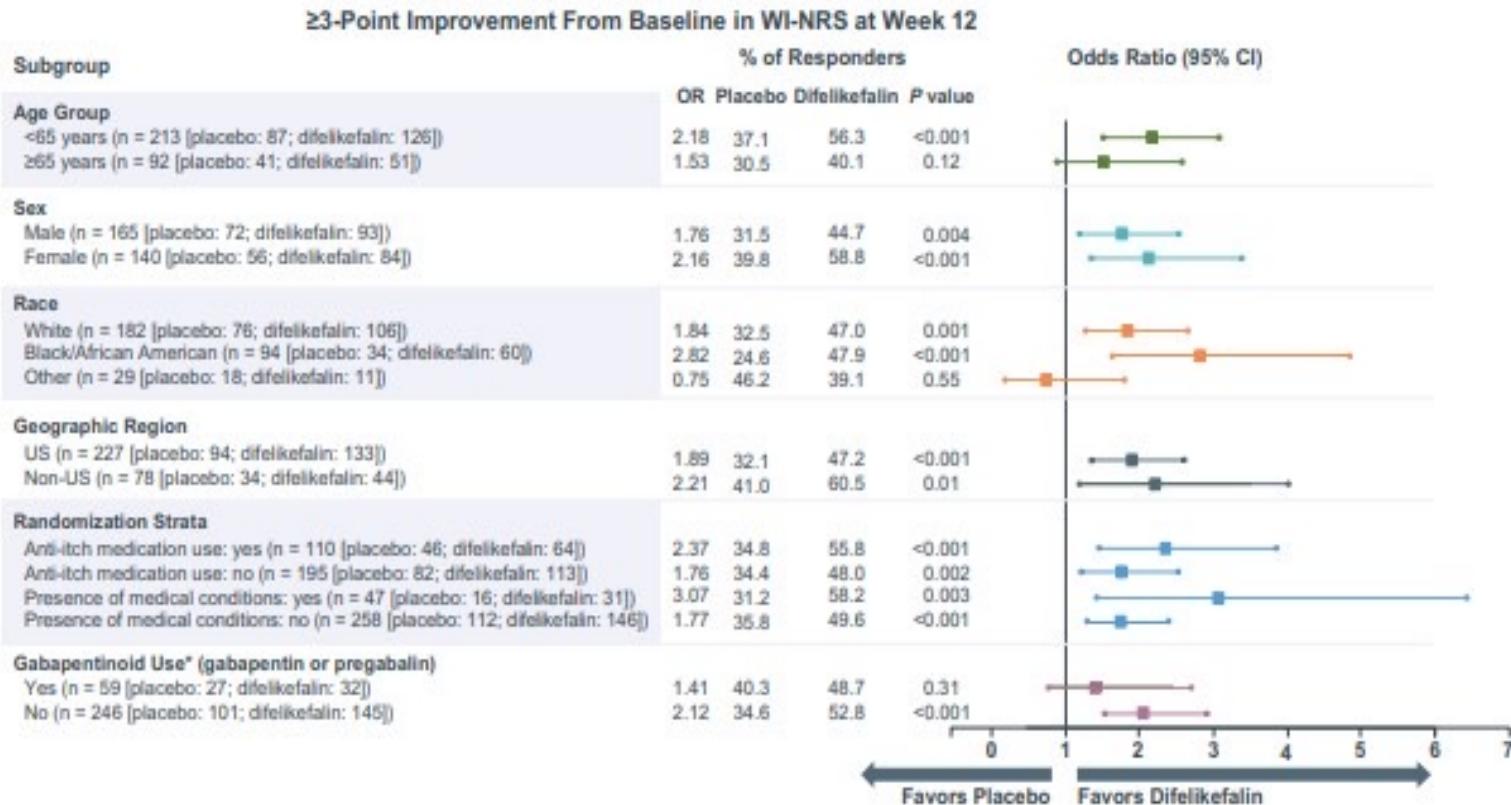
- geringe Eiweissbindung, kaum Verdrängung anderer, stark eiweissgebundener Medikamente
- keine Interferenz, Induktion oder Hemmung von wesentlichen Transportern
- keine Interferenz mit den wesentlichen Cytochrome P450 Enzymen, wenig Potential für Interaktionen
- vorwiegend renal eliminiert, eine Dialyse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

*Cara Therapeutics Difelikefalin Investigator's Brochure;
Cara Therapeutics Request for Breakthrough Therapy Designation Document.*

KALM 1 UND KALM 2

Characteristics	Pooled KALM-1 and KALM-2	
	Placebo n = 425	Difelikefalin n = 426
Age, mean \pm SD, years	58.3 \pm 13.5	59.1 \pm 12.4
Male, n (%)	258 (60.7)	249 (58.5)
Ethnicity, n (%)		
Not Hispanic or Latino	287 (67.5)	287 (67.4)
Hispanic or Latino	136 (32.0)	133 (31.2)
Race, n (%)		
White	262 (61.6)	255 (59.9)
Black or African American	114 (26.8)	135 (31.7)
Other ^a	49 (11.5)	36 (8.5)
Region, n (%)		
United States	322 (75.8)	335 (78.6)
Eastern Europe	60 (14.1)	54 (12.7)
Western Europe	31 (7.3)	29 (6.8)
Asia	12 (2.8)	8 (1.9)
Prescription dry body weight, mean \pm SD, kg	82.4 \pm 20.6	83.4 \pm 20.1
Years since diagnosis of ESKD, median (IQR)	4.1 (5.3)	3.8 (4.8)
Etiology of CKD, ^b n (%)		
Diabetes	206 (48.5)	225 (52.8)
Hypertension	138 (32.5)	122 (28.6)
Glomerulonephritis	16 (3.8)	18 (4.2)
Cystic kidney	15 (3.5)	14 (3.3)
Other	50 (11.8)	47 (11.0)
Years on chronic HD, median (IQR)	3.9 (5.0)	3.5 (4.8)
Duration of pruritus, median (IQR), years	2.5 (3.2)	2.1 (3.2)
Blood chemical testing ^c		
Bilirubin, mean \pm SD, mg/dL	0.5 \pm 0.3	0.5 \pm 0.6
Calcium, mean \pm SD, mg/dL	8.4 \pm 0.8	8.8 \pm 0.8
Phosphate, mean \pm SD, mg/dL	5.6 \pm 2.2	5.6 \pm 1.9
Baseline use of an anti-itch medication, n (%)	163 (38.4)	159 (37.3)
Most commonly used (>2%) anti-itch medications at baseline, n (%)		
Diphenhydramine	100 (23.5)	104 (24.4)
Hydroxyzine	52 (12.2)	42 (9.9)
Hydrocortisone	16 (3.8)	11 (2.6)
Cetirizine	10 (2.4)	7 (1.6)
Clemastine	10 (2.4)	7 (1.6)
Presence of selected medical conditions, ^d n (%)	65 (15.3)	67 (15.7)
WI-NRS score, mean \pm SD	7.2 \pm 1.5	7.2 \pm 1.4
Skindex-10 total score, mean \pm SD	36.0 \pm 15.1	35.8 \pm 14.7
5-D Itch total score, mean \pm SD	16.9 \pm 3.5	16.8 \pm 3.5

KALM 1 UND KALM 2



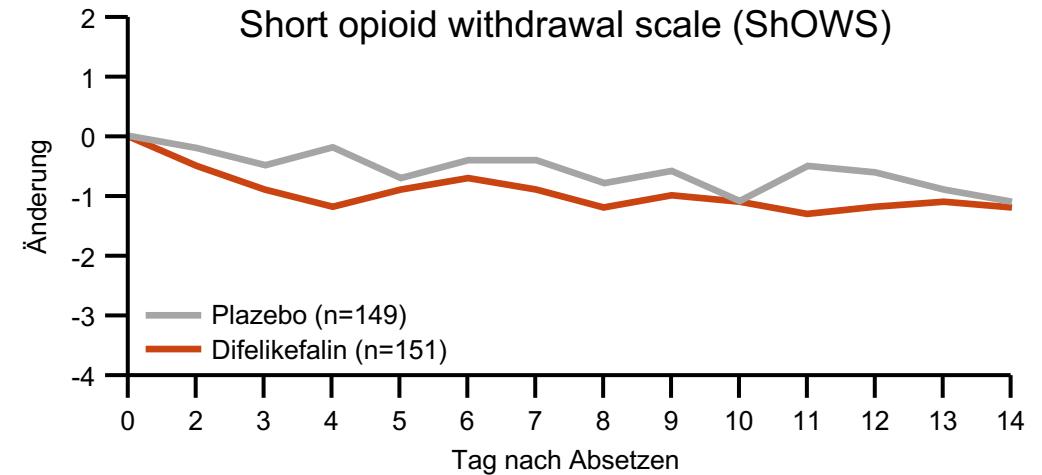
THERAPIE DIFELIKEFALIN

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

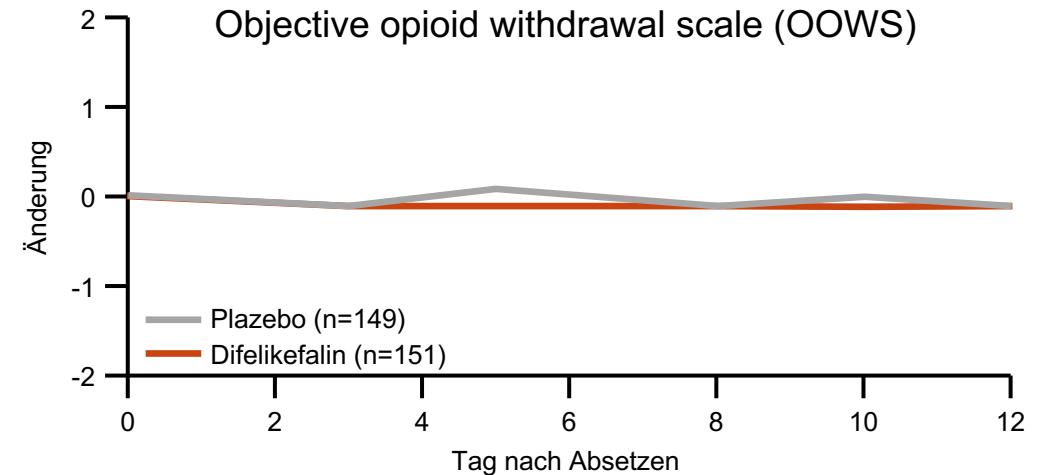
keine Zeichen einer physischen Abhängigkeit nach Absetzen in der Phase 3 (KALM-1) Studie

ShOVS total score: 0–30; höhere Werte bedeuten mehr Symptome
OOVS total score: 0–13; höhere Werte bedeuten mehr Symptome

Entzugssymptome (KALM-1)

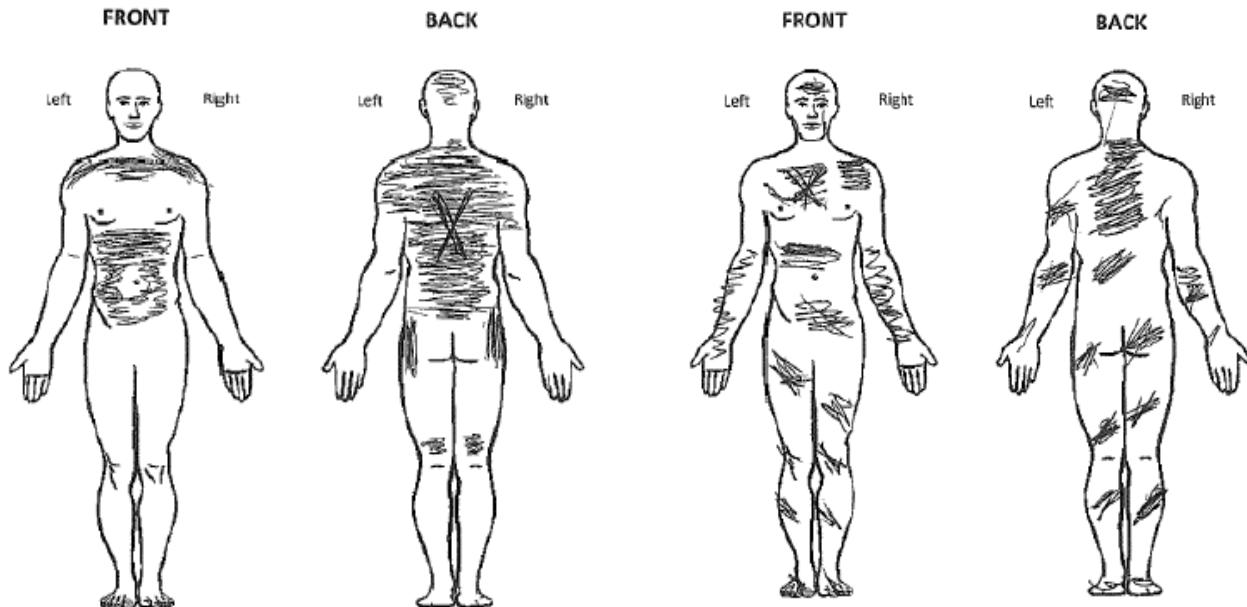


Objective opioid withdrawal scale (OOVS)



CKD ASSOCIATED PRURITUS (CKDaP)

CKA-aP is often bilaterally symmetrical,
and can be localised or generalised



CKD-aP is associated with visible skin lesions



Scratch marks with excoriations
at the lower leg



Prurigo nodularis located
on the forearm



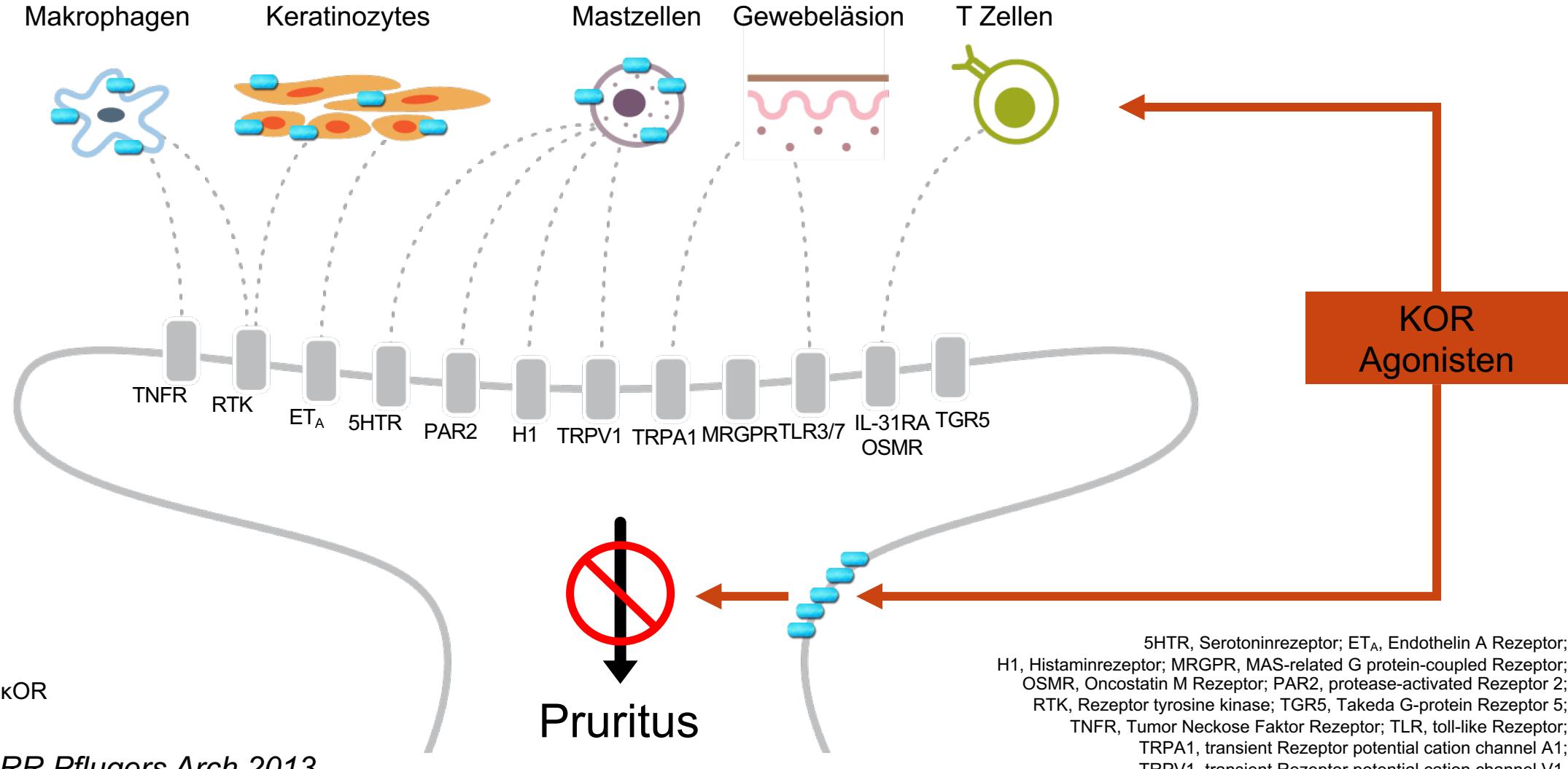
Deep scars and prurigo
nodules at shoulders and back

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

Chronic pruritus can be defined as an **unpleasant sensation of the skin leading to the desire to scratch...with symptoms present for more than 6 weeks**

Causes	Presentation	Examples
Dermatologic	Primary skin lesions	Atopic dermatitis, psoriasis, prurigo nodularis, xerosis, scabies, insect bites, unknown origin
Systemic		Chronic kidney disease (CKD), primary biliary cholangitis (PBC), HIV infection, hyperthyroidism
Neuropathic	No primary skin lesions	Postherpetic itch, brachioradial pruritus (spinal-nerve impingement), notalgia paraesthesia
Psychogenic		Obsessive-compulsive disorder, substance abuse, delusions of parasitosis

κ OR AKTIVIERUNG IN PERIPHEREN SENSORISCHEN NEURONEN KANN DAS PRURITUSSIGNAL REDUZIEREN



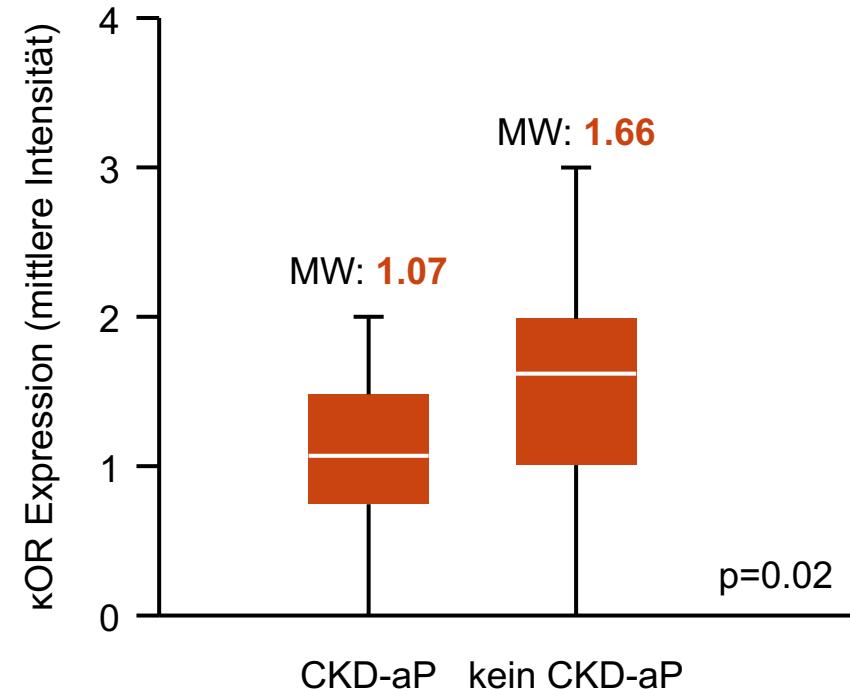
nach Liu T Ji RR Pflugers Arch 2013.

IMBALANCE VON OPIOIDREZEPTORAKTIVITÄTEN? μ OR>>> κ OR IN DER HAUT

κ OR Expression bei 21 HD Patienten mit und ohne CKD-aP¹

- κ OR Expression ist signifikant erniedrigt bei Patienten mit CKD-aP vs. ohne CKD-aP
- μ OR Expression ist in beiden Gruppen gleich
- κ OR Expression korreliert negativ mit dem Schweregrad des Pruritus

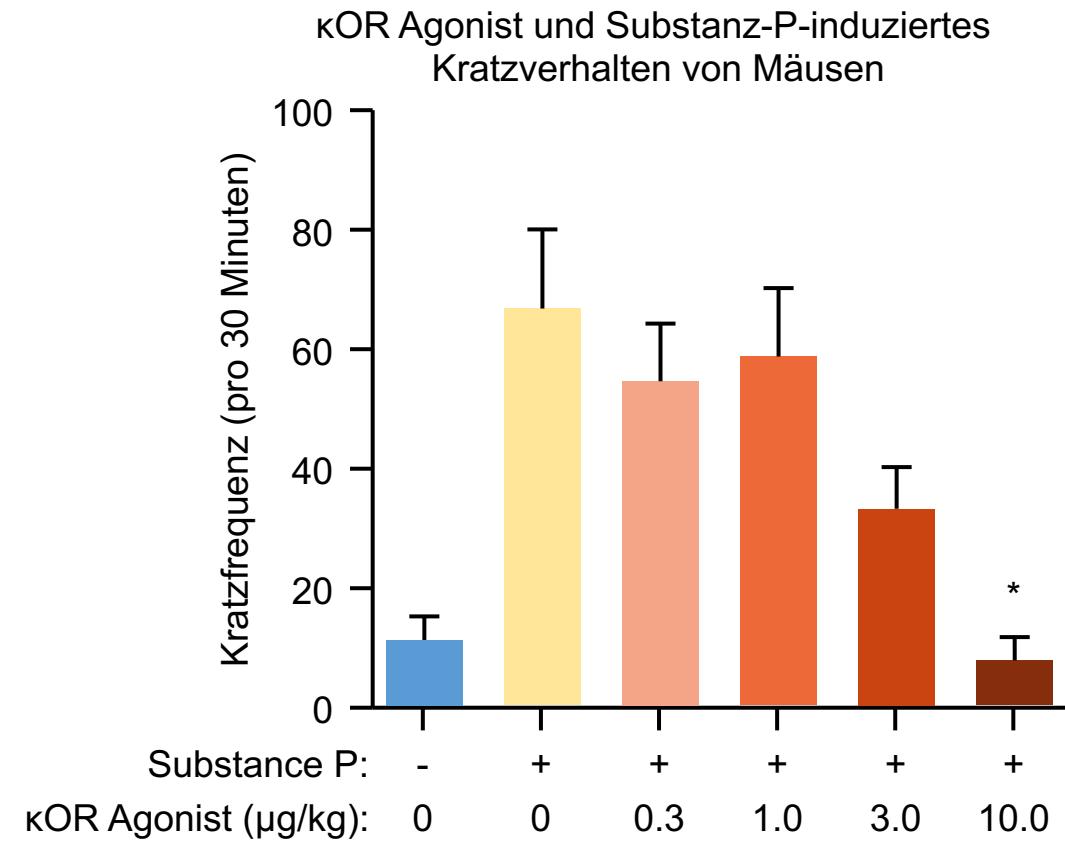
κ OR Expression bei Patienten mit oder ohne CKD-aP¹



μ OR AKTIVIERUNG FÖRDERT PRURITUS κ OR AKTIVIERUNG UNTERDRÜCKT PRURITUS

Substanz P induziert Juckreiz in Mäusen

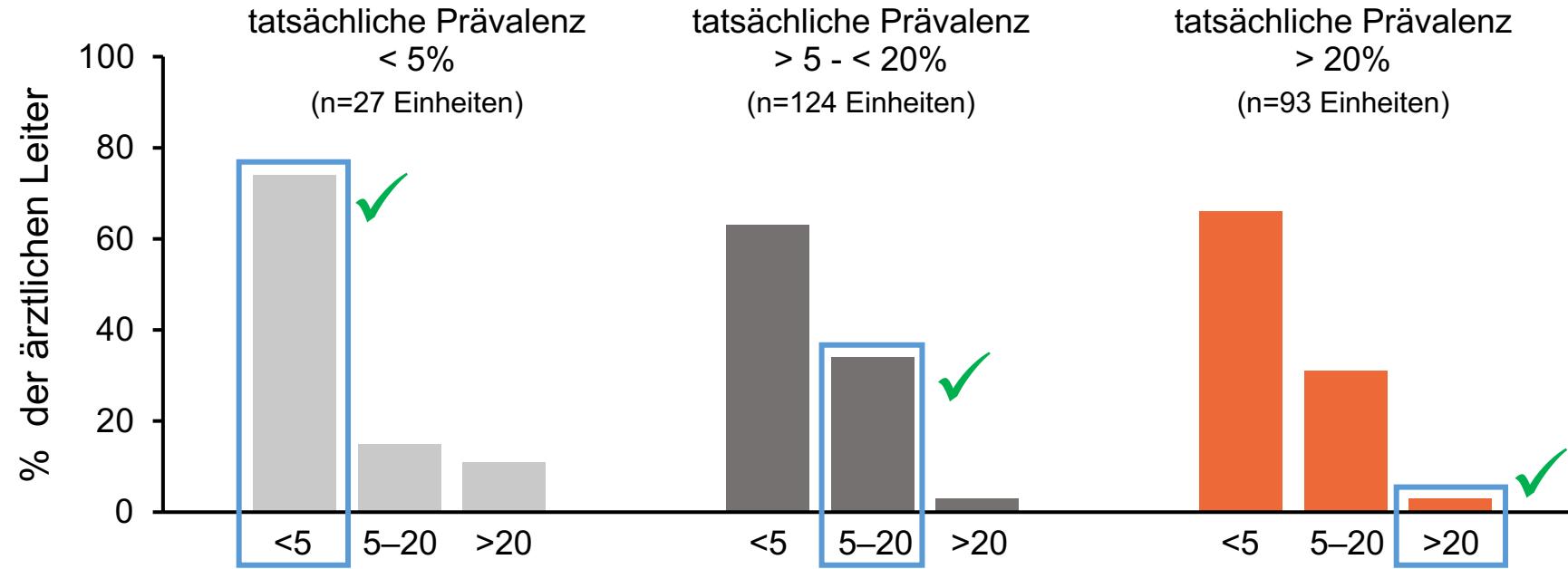
- dieser wird blockiert durch
 - μ OR Antagonisten
 - κ OR Agonists



IMMUNOTHERAPIE PHOTOTHERAPIE

Ko ³⁵ (2011)	Narrow-band UV-B starting at 210 mJ/cm ² with gradually increasing doses 3x/wk for 6 wk	Long-wave UV-A at 1-6 J/cm ² 3x/wk for 6 wk	0- to 10-cm VAS, pruritus questionnaire	Mean VAS change from BL to post	Narrow-band UV-B: 3.53; UV-A: 3.38	No	NR
Hsu ³⁴ (2009)	Far-infrared ray for 15 min 2x/wk at 40°C for 9 wk	Control for 9 wk	10-cm VAS, pruritus questionnaire	% reduction in VAS post	Far-infrared ray: 42%; placebo: 35%	No	None
Gilchrest ³¹ (1979)	UV-B 400-4,800 J/M ² whole body 2x/wk for 4 wk	UV-A 1-10 J/cm ² 2x/wk for 4 wk	4-point VRS	% Responders ^d	UV-B: 90%; UV-A: 25%	Yes, in favor of UV-B	UV-B: mild localized sunburn: 50%, mild-moderate tanning: 78.9%
Gilchrest ³² (1977)	UV-B 40-475 mJ/cm ² 2x/wk for 4 wk	UV-A 1-10 J/cm ² 2x/wk for 4 wk	4-point VRS	% Responders ^d	UV-B: 90%; UV-A: 25%	Yes, in favor of UVB	UV-B: mild sunburn: 80%, slight tanning: 100%; UV-A: mild sunburn: 12.5%

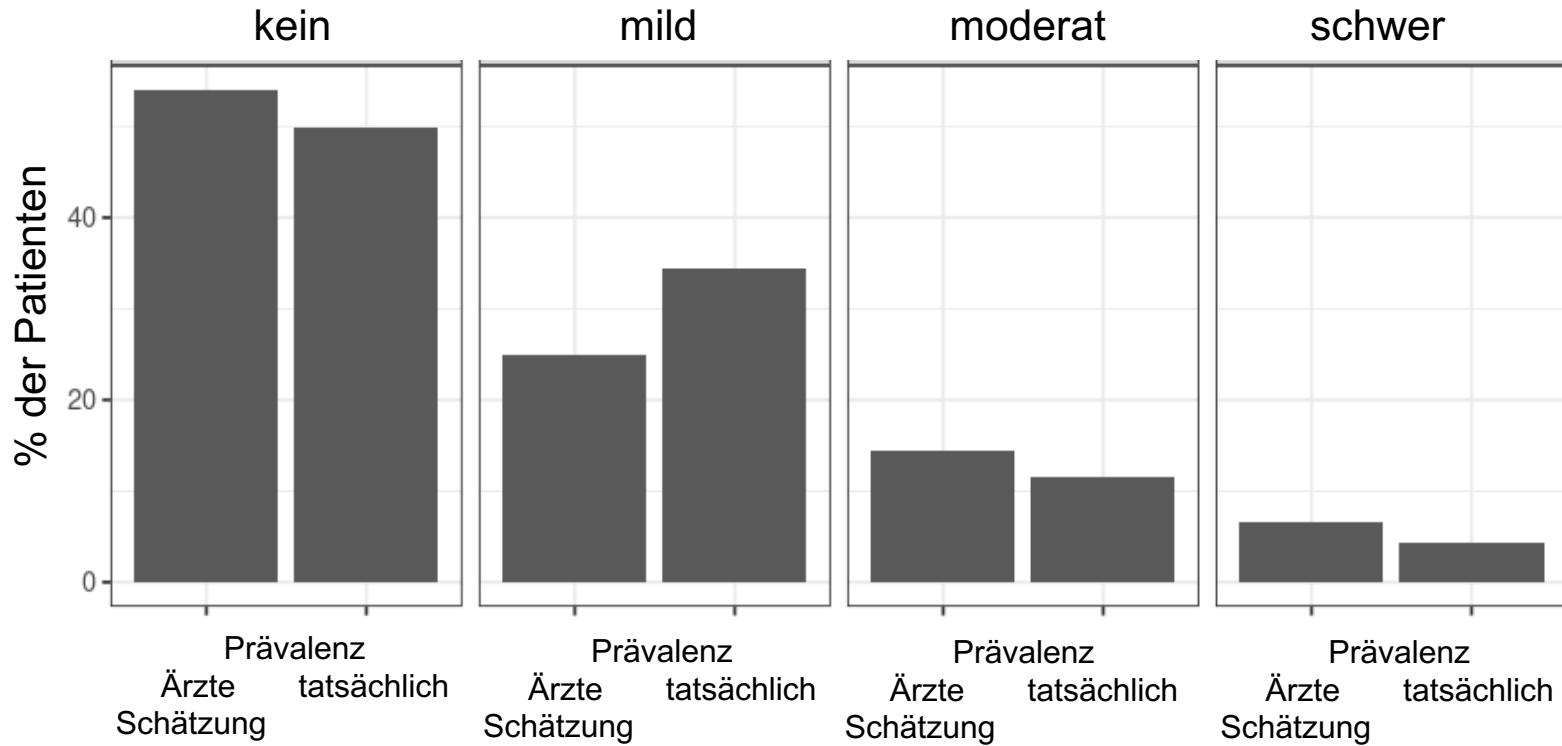
UNTERSCHÄTZEN ÄRZTE DIE PRÄVALENZ ?



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

□ Übereinstimmung Schätzung Arzt/tatsächliche Prävalenz

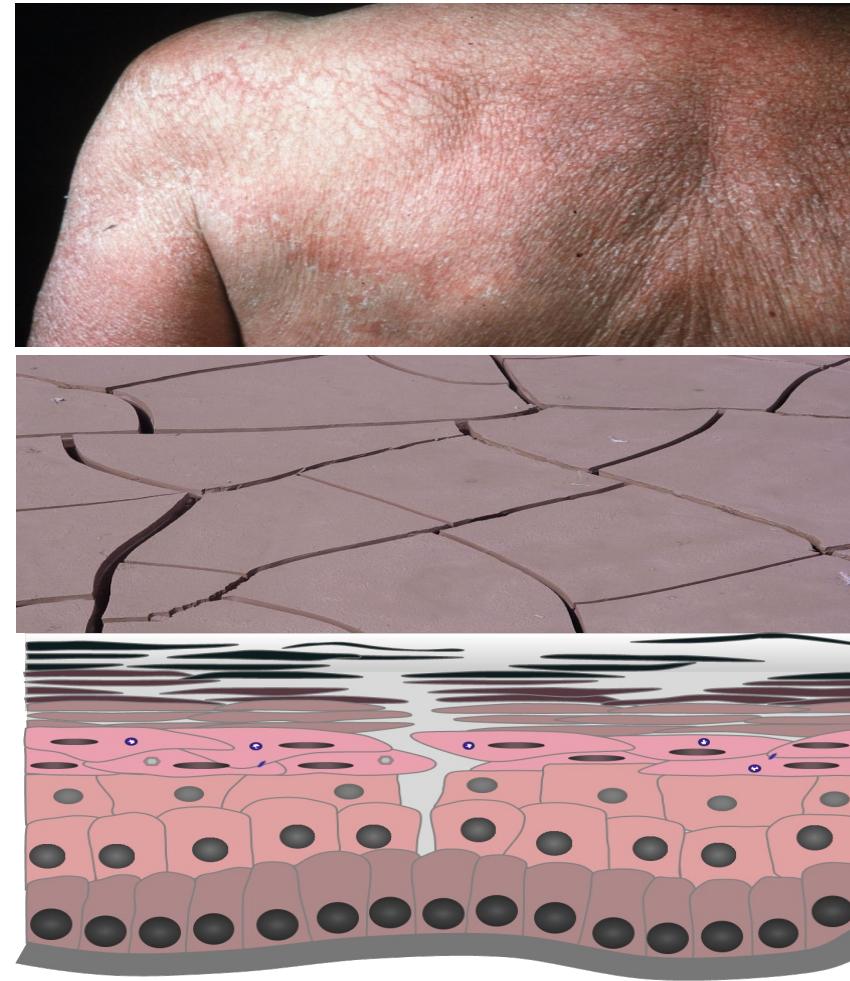
UNTERSCHÄTZEN ÄRZTE DIE PRÄVALENZ ?



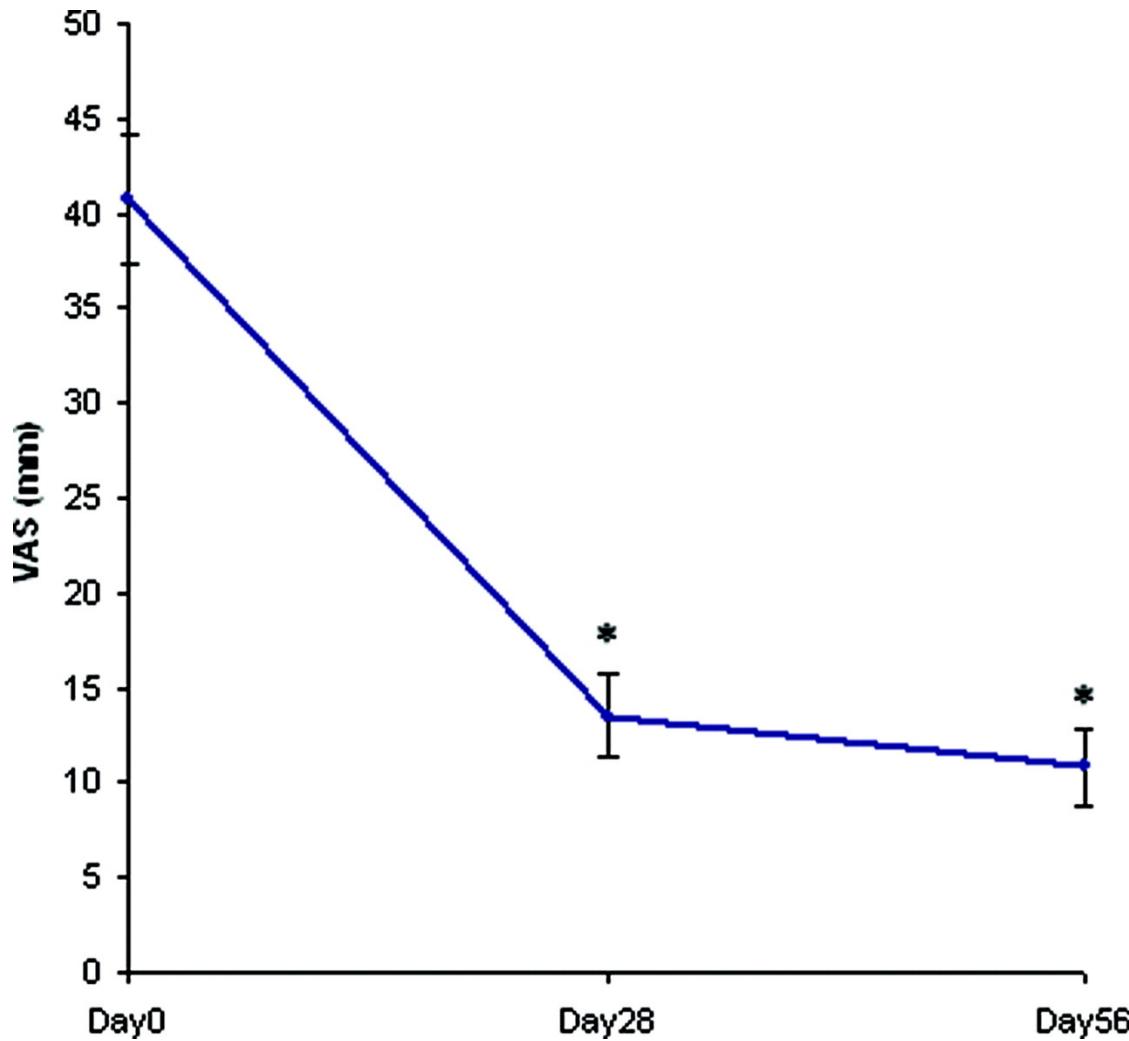
XEROSIS CUTIS

Xerosis betrifft 50–85% der Patienten mit CKDaP

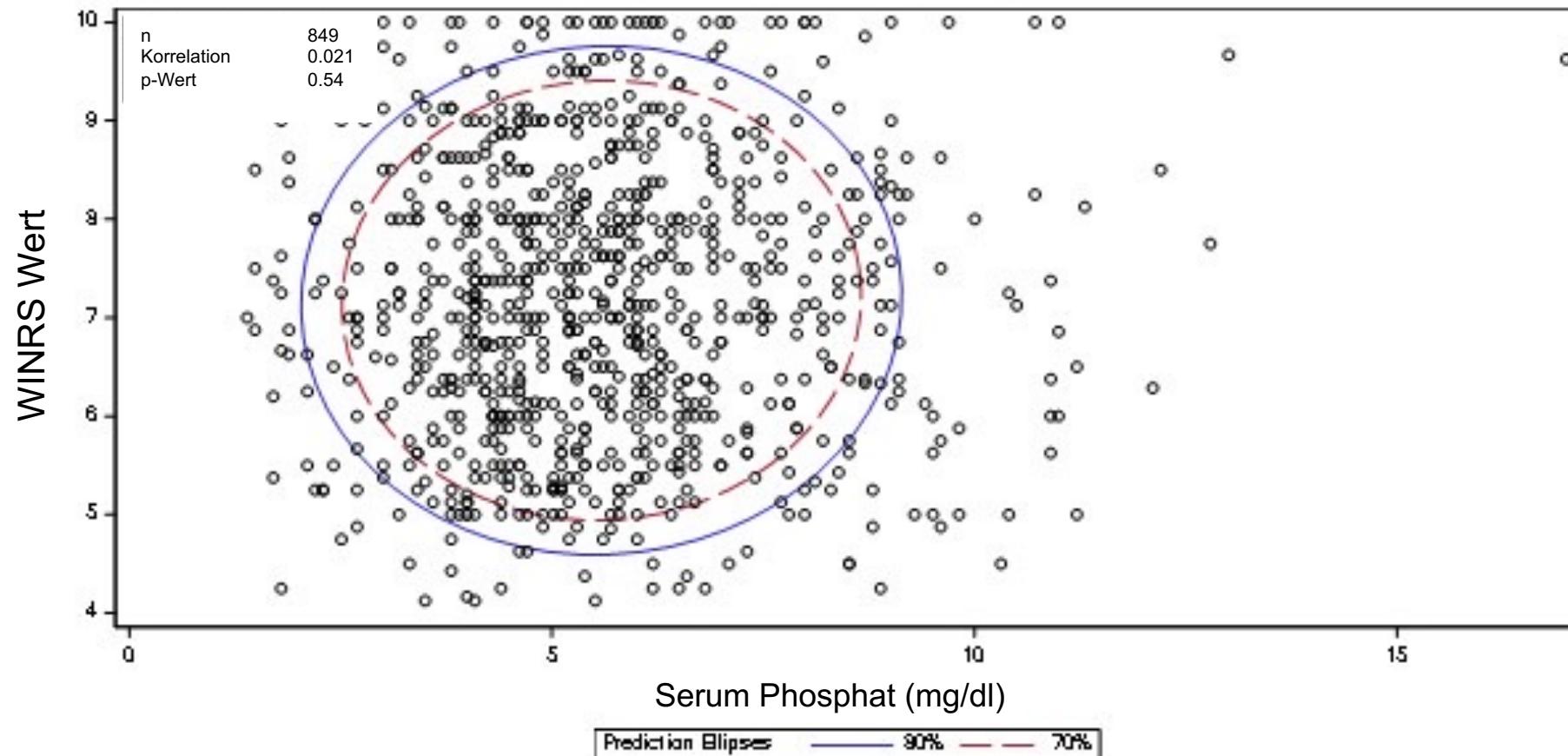
- trägt significant zu CKDaP bei, ist aber nicht die alleinige Ursache
 - verstärkt aber häufig den Pruritus
 - prädisponiert zu schlechter Wundheilung
- Viele Patienten mit Xerosis haben keinen Juckreiz
- Hydrierung und Herstellen der Hautbarriere kann den Juckreiz bei Xerose verbessern



HAUTPFLEGE (GLYCEROL UND PARAFFIN)



SERUMPHOSPHAT UND CKD-aP



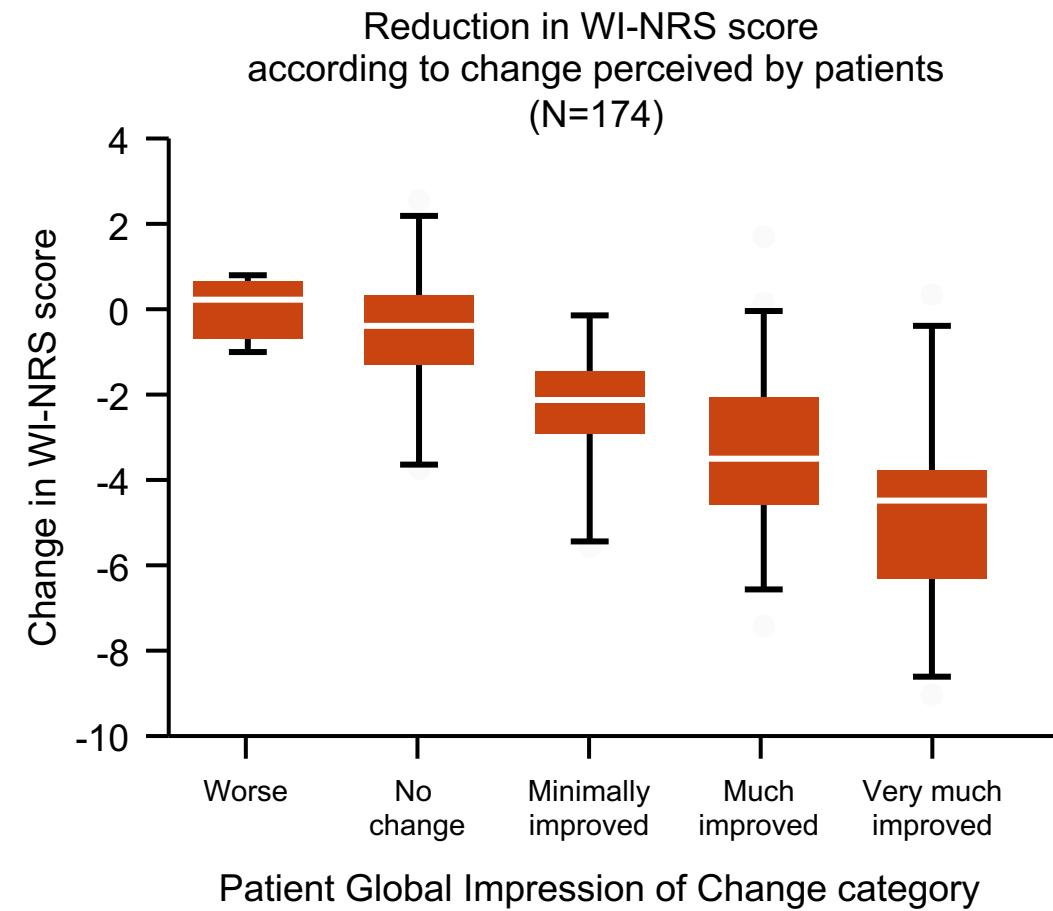
INTENSITY

WI-NRS is commonly used in clinical trials for anti-pruritic medications

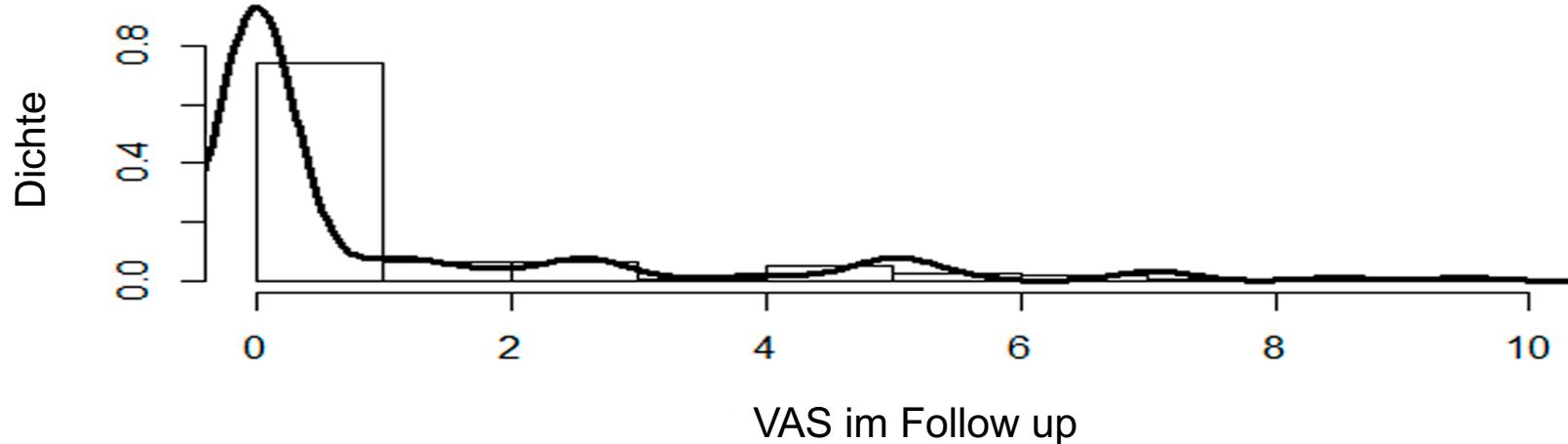
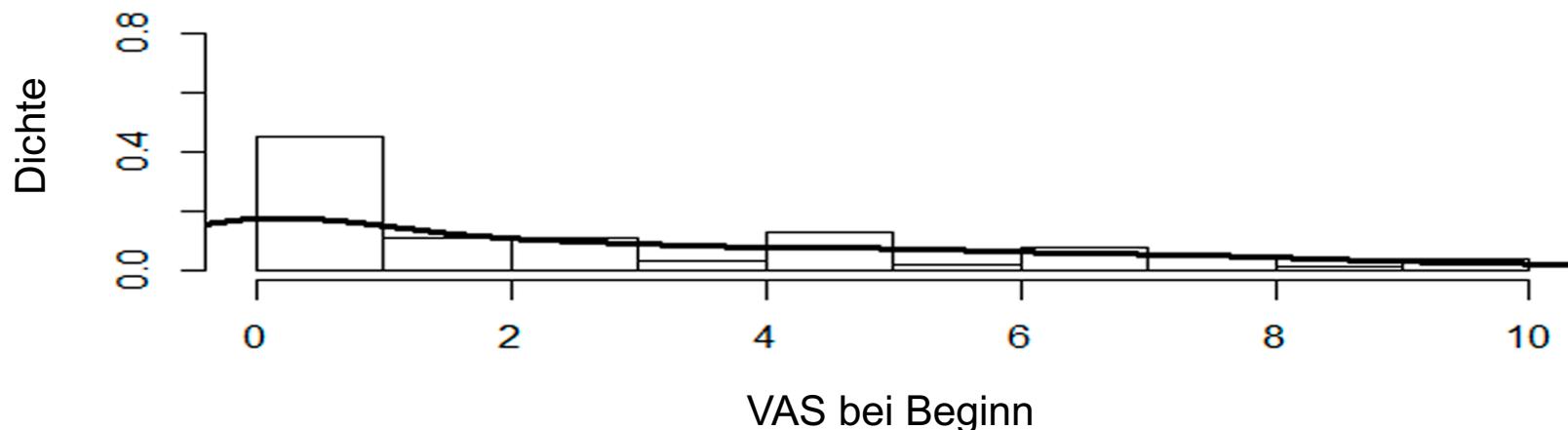
- Scale ranges from 0 (no itching) to 10 (worst itching imaginable)
- Magnitude of reduction in WI-NRS score must represent a meaningful improvement to patients

Secondary analysis of data from the KALM-1 study established a threshold for clinically meaningful change in CKD-aP severity

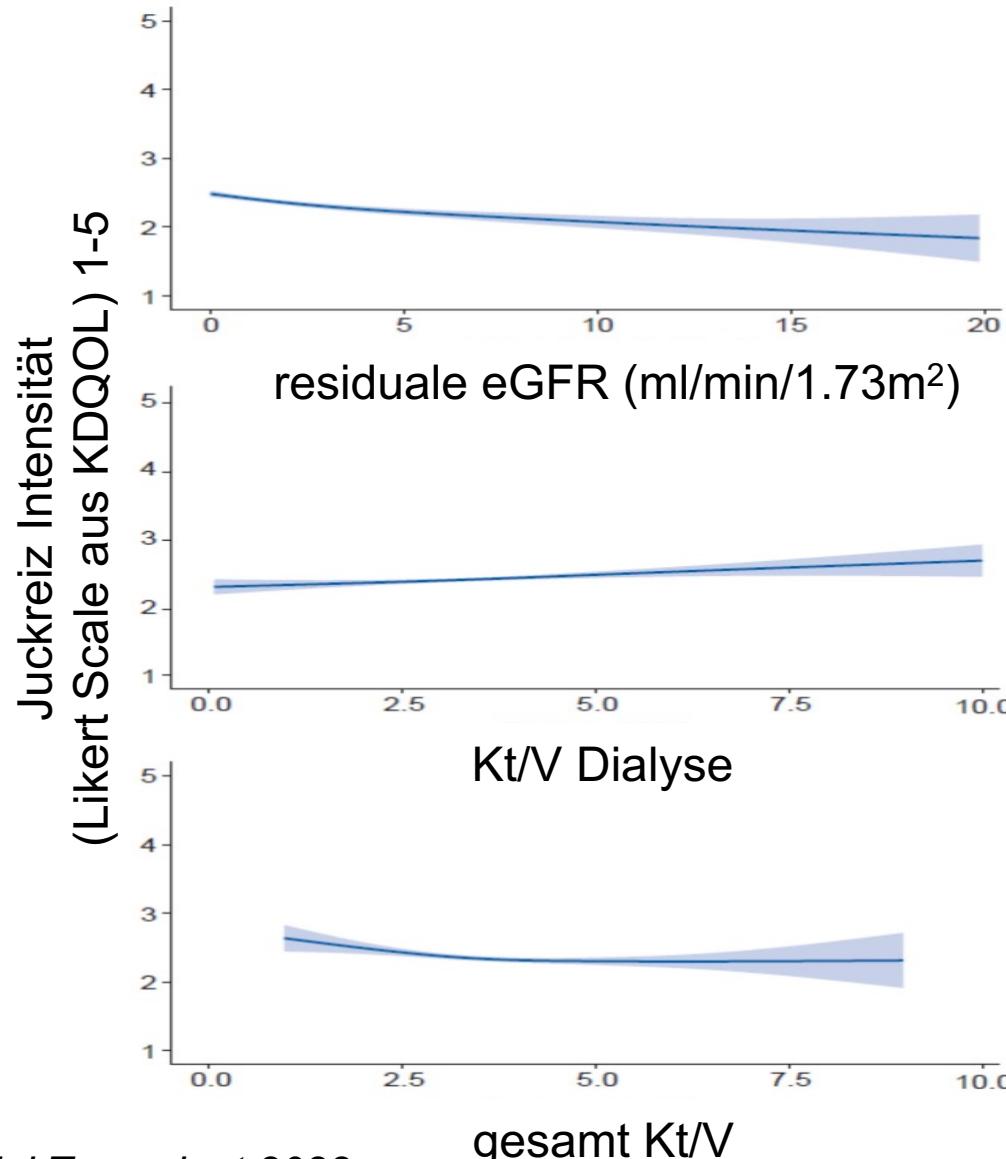
- ≥ 3 -point improvement in WI-NRS represents a clinically meaningful improvement in patients with CKD-aP



HIGH Kt/V UND HIGH FLUX DIALYSE



PRURITUS, DIALYSEQUALITÄT UND RESIDUALE NIERENFUNKTION



nach Lengton R et al. Nephrol Dial Transplant 2022