



Diagnostik und Therapie des CKD-assoziierten Pruritus

Univ.-Prof. Dr. med. Danilo Fliser, Homburg/Saar

Zusammenfassung

„Chronic kidney disease“-assoziiierter Pruritus (CKD-aP), auch bekannt als urämischer oder nephrogener Pruritus, beschreibt einen häufigen, oft unterschätzten Juckreiz, der bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz auftritt. CKD-aP ist mit einer verminderten Lebensqualität und einer erhöhten Sterblichkeit verbunden. Obwohl 58 % der Hämodialysepatienten in Deutschland unter CKD-aP leiden, wird das Problem viel zu selten erkannt und adäquat behandelt.

Bei der Entstehung des CKD-aP spielt ein Ungleichgewicht peripherer μ - und κ -Opioidrezeptoren (MOR bzw. KOR) eine wichtige Rolle. Folglich lässt sich eine Linderung des Pruritus über MOR-Antagonisten bzw. KOR-Agonisten erreichen. Mittlerweile wurde der erste KOR-Agonist zur Behandlung des CKD-aP hierzu zugelassen.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung ...

- ✓ kennen Sie die Symptome des CKD-aP und die wichtigsten Differenzialdiagnosen,
- ✓ sind Ihnen die möglichen Folgen von CKD-aP bei Dialysepatienten bewusst,
- ✓ wissen Sie, wie Sie ein Pruritus-Screening etablieren,
- ✓ wissen Sie, welche Maßnahmen und Therapien zur Behandlung des CKD-aP in Leitlinien empfohlen werden,
- ✓ kennen Sie die Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit des ersten zugelassenen KOR-Agonisten.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Webinar-Aufzeichnung und zusätzlich als Fachartikel zum Download zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Fortbildungspartner

Vifor Pharma Deutschland GmbH



EINLEITUNG

Viele Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz leiden unter starkem Juckreiz. Dieser wird aufgrund des direkten Zusammenhanges mit der chronischen Nierenerkrankung („chronic kidney disease“, CKD) als CKD-assoziiierter Pruritus (CKD-aP) bezeichnet, auch bekannt als urämischer oder nephrogener Pruritus [1, 2].

Das klinische Erscheinungsbild von Pruritus bei Patienten mit CKD ist individuell sehr unterschiedlich [1, 2]. Auch können Intensität und Lokalisation im Laufe der Zeit erheblich variieren [2]. Die Intensität reicht von sporadischem Unbehagen bis zu völliger Unruhe während des Tages und der Nacht [1]. In der Regel treten die Symptome über Monate bis Jahre auf [2]. Definitionsgemäß liegt bei Juckreiz, der länger als sechs Wochen anhält, ein chronischer Pruritus vor [3].

JUCKREIZ IN VERSCHIEDENEN AUSPRÄGUNGEN

Im Gegensatz zum dermatologischen Pruritus werden bei Patienten mit CKD-aP keine primären Hautläsionen beobachtet; die Haut ist lediglich sehr trocken [2]. Da die Betroffenen versuchen, sich durch Kratzen und Reiben, u. a. durch den Einsatz von Hilfsmitteln, Linderung zu verschaffen, entstehen sekundäre Hautveränderungen, wie Exkoriationen mit und ohne Impetigo, Krusten, Papeln, Ulzerationen und seltener auch eine Prurigo nodularis [1, 2] (■ **Abb. 1**).



Abbildung 1

Typische Hautveränderungen bei Patienten mit CKD-aP [2]

- a) Kratzspuren mit Exkoriationen auf dem Rücken
- b) Prurigo nodularis auf dem Rücken
- c) Tiefe Narben und Prurigo-knötchen am Unterarm

Bis zu 50 % der Patienten mit CKD-aP berichten über generalisierten Pruritus [2]. Häufige Lokalisationen sind außerdem Rücken, Gesicht und Unterarme [1]. Zu den verschlimmernden Faktoren für den Pruritus gehören u. a. Hitze und Kälte, Duschen, Stress und körperliche Aktivität [4]. Der Juckreiz kann auch im Zusammenhang mit der Dialyse auftreten, und zwar jederzeit, d. h. vor, während oder nach der Dialyse [1].

CKD-aP IST HÄUFIGER ALS ANGENOMMEN

Von über 23.000 befragten Hämodialyse-(HD-)Patienten gaben 67 % an, unter Juckreiz zu leiden; 37 % fühlten sich dadurch mäßig bis schwer beeinträchtigt [5]. So das Ergebnis der prospektiven Kohortenstudie Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), die seit 1996 weltweit den Zusammenhang zwischen Hämodialyse und Behandlungsergebnissen bei erwachsenen Patienten untersucht [5]. Von den befragten HD-Patienten in Deutschland berichteten 58 % über Juckreiz, für 27 % war der Pruritus mäßig bis schwer belastend [5] (■ **Abb. 2**).

Dabei wird die Häufigkeit von CKD-aP von den meisten ärztlichen Leitern der Dialyseeinrichtungen unterschätzt – möglicherweise weil von Juckreiz Betroffene nicht über ihre Symptome sprechen [6]. 17 % der DOPPS-Teilnehmer, die über ständigen Juckreiz klagten, berichteten davon nicht an medizinisches Fachpersonal [6]. Manche Patienten brachten den Juckreiz nicht in Zusammenhang mit ihrer Nierenerkrankung; andere hatten sich damit abgefunden, mit dem Juckreiz leben

zu müssen [7]. Es gab aber auch Patienten, die beklagten, dass das medizinische Fachpersonal sich nicht um CKD-aP kümmere und/oder nicht darüber Bescheid wisse [7].

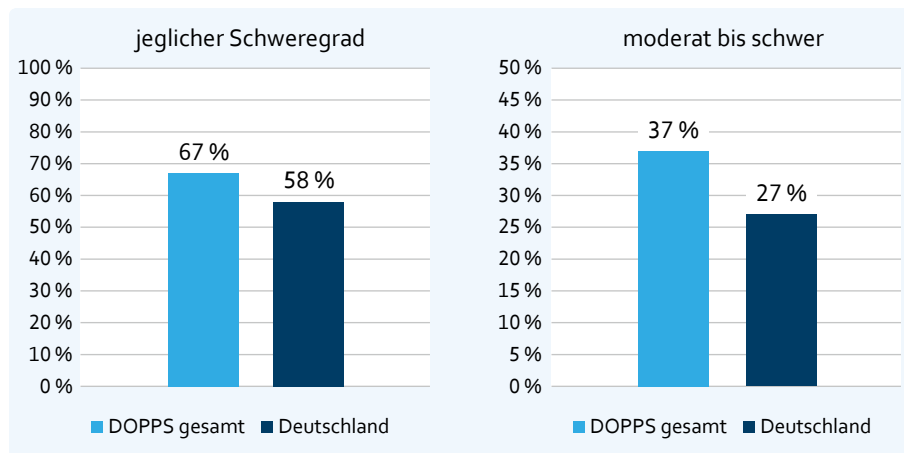


Abbildung 2
Prävalenz von CKD-aP weltweit und in Deutschland in der Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) (mod. nach [5])

CKD-aP VERRINGERT DIE LEBENSQUALITÄT

Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz leiden bereits aufgrund ihrer Grunderkrankung unter einer eingeschränkten Lebensqualität. Die CKD-aP verschlimmert diese Belastung erheblich, da der zunehmende Juckreiz sowohl physisch als auch psychisch zu einer weiteren Verschlechterung der Lebensqualität führt [1]. Diese Verschlechterung kann sich in Problemen im sozialen und beruflichen Umfeld, in Schlafstörungen, Unruhe, Stimmungsschwankungen und Depressionen äußern [1, 8, 9]. Zudem ist eine schlechte Schlafqualität mit einer erhöhten Mortalität und einer verminderten Lebensqualität bei Patienten mit CKD-aP assoziiert [9, 10] (Abb. 3).

Der hohe Leidensdruck der Patienten kann dazu führen, dass sie die Dialysebehandlung weniger konsequent durchführen und Dialysetermine auslassen [11]. Dies wiederum kann zu längeren Dialyseabständen, einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes, einem erhöhten Komplikationsrisiko und vermehrten Krankenhausaufenthalten führen [11]. Letztere erfolgten vor allem aufgrund von schweren Hautinfektionen, kardiovaskulären Ursachen sowie aufgrund Bakteriämie oder Sepsis im Zusammenhang mit dem HD-Katheter [11] (Abb. 3).

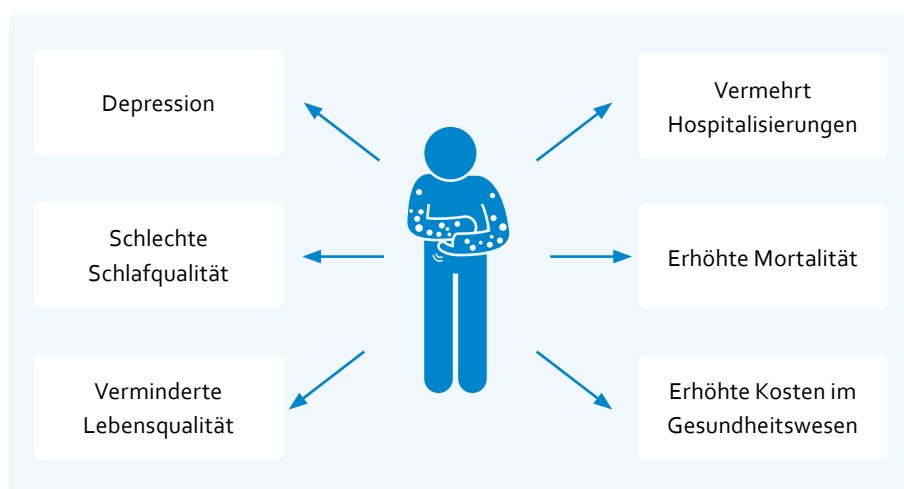


Abbildung 3
CKD-aP ist mit einer hohen Belastung verbunden (mod. nach [1, 8–11])

DAS STERBERISIKO IST BEI CKD-aP ERHÖHT

In mehreren Studien wurde über ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei HD-Patienten mit CKD-aP im Vergleich zu HD-Patienten ohne Pruritus berichtet [9, 12]. Der Zusammenhang zwischen CKD-aP und Mortalität wurde auch in der DOPPS-Studie gezeigt, in der Patienten, die extrem unter Juckreiz litten, ein um 59 % höheres Risiko hatten, innerhalb des 18-monatigen Nachbeobachtungszeitraumes zu sterben, als Patienten, die nicht unter Pruritus litten [5]. Das Risiko an kardiovaskulären Ereignissen oder an einer Infektion zu sterben, war bei denen, die sich extrem stark durch den Juckreiz beeinträchtigt fühlten, um 29 % bzw. um 44 % erhöht [5]. Diese Ergebnisse unterstreichen die enorme Bedeutung einer angemessenen Behandlung der CKD-aP.

SCREENING AUF CKD-aP EMPFOHLEN

Da HD-Patienten oft nicht mit dem Dialyseteam über ihre Juckreizprobleme sprechen, wird eine proaktive Abfrage in regelmäßigen Abständen (z. B. alle drei Monate) vorgeschlagen [13]. So empfiehlt auch die Österreichische Gesellschaft für Nephrologie (ÖGN) bei allen Dialysepatienten ein Basis-Screening auf CKD-aP in der ersten Hälfte der Dialysesitzung, das möglichst alle drei Monate wiederholt werden sollte [14]. Dabei werden die Patienten gefragt, ob sie in den letzten Wochen unter Juckreiz gelitten haben. Zusätzlich beinhaltet das Screening die Erfassung des Schweregrades mittels einer validierten Bewertungsskala, der „Worst Itch Numeric Rating Scale“ (WI-NRS) [13, 14, 15] (■ **Abb. 4**). Die WI-NR-Skala eignet sich auch zur Kontrolle und Dokumentation des Behandlungserfolges [14].

Bitte bewerten Sie die Intensität Ihres Juckreizes in den letzten 24 Stunden:

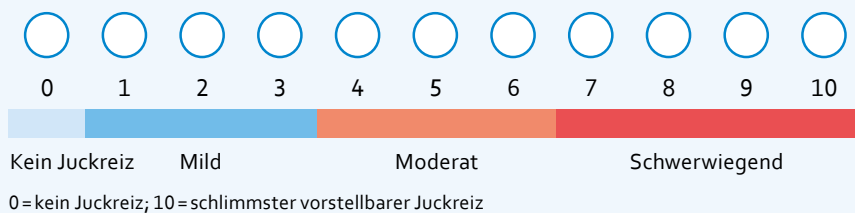


Abbildung 4
Worst Itch Numeric Rating Scale
(WI-NRS) [13, 14, 15]

WI-NRS und Nieren-App mit Leitlinienempfehlungen

Eine Vorlage der WI-NRS in fünf Sprachen findet sich in den ÖGN-Leitlinien [14]. Die Leitlinienempfehlungen für einen Diagnose- und Behandlungspfad für CKD-assoziierten Pruritus werden u. a. auch in der Nieren-App kostenlos zur Verfügung gestellt. Die App kann einfach auf jedem Smartphone oder Tablet installiert werden. Darüber hinaus steht die WI-NRS in insgesamt zehn Sprachen zum Download zur Verfügung.

Gibt der Patient an, in den letzten 24 Stunden Juckreiz verspürt zu haben (WI-NRS ≥ 1), sollte ein Arzt hinzugezogen werden, um die Diagnose zu bestätigen oder gegebenenfalls eine Differenzialdiagnose zu stellen [14]. Hilfreich sind auch Pruritustagebücher, in denen die Patienten ihre Beschwerden täglich eintragen können. Die Juckreiztagebücher gibt es z. B. unter www.sagwennsjuckt.de zum Ausdrucken oder in digitaler Form in der MIZU-App für Dialysepatienten.



<https://nieren.app>
<http://www.pruritussymposium.de/itchintensity.html>



www.sagwennsjuckt.de
www.mizu-app.com

IM AUSSCHLUSSVERFAHREN ZUR CKD-aP-DIAGNOSE

Patienten mit fortgeschrittener chronischer Niereninsuffizienz leiden oft an anderen Erkrankungen wie Diabetes, kardiovaskulären, hämatologischen, hepatobiliären, endokrinologischen, neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen, die selbst oder durch ihre Medikation Pruritus auslösen können [2]. Daher müssen diese systemischen Ursachen sowie dermatologische, neuropathische und psychogene Ursachen zunächst ausgeschlossen werden [3, 14] (■ **Tab. 1**). Die Kontrolle der Leber-, Schilddrüsen- und Elektrolytwerte sowie ein kleines Blutbild können zum Ausschluss anderer internistischer Ursachen des Pruritus beitragen. Ist eine eindeutige Diagnosestellung dennoch nicht möglich, können ein Dermatologe sowie weitere Fachdisziplinen zur differenzialdiagnostischen Abklärung hinzugezogen werden [14].

URSACHEN	BEISPIELE
Dermatologisch – primäre Erkrankung der Haut	Atope Dermatitis, Psoriasis, Xerosis, Scabies, Insektenstiche
Systemisch – sekundäre Hautläsion, ausgelöst durch Erkrankung anderer Organe, Stoffwechselvorgänge oder als Nebenwirkung von Therapien	Chronische Nierenerkrankung (CKD), primär biliäre Cholangitis (PBC), HIV-Infektion, Hyperthyreose
Neuropathisch – sekundäre Hautläsion, ausgelöst durch Erkrankung des zentralen oder peripheren Nervensystems	Post-Zoster-Pruritus, brachioradialer Pruritus, Notalgia paraesthetica
Psychogen – sekundäre Hautläsion, ausgelöst durch psychiatrische oder psychosomatische Erkrankungen	Obsessiv-kompulsive Störung, Substanzmissbrauch

Tabelle 1
Differentialdiagnosen des chronischen Pruritus [14]

Falls die Ausschlussdiagnose CKD-aP gestellt wurde, ist diese mit dem ICD-10-Code L29.8 (Sonstiger Pruritus) oder L29.9 (Pruritus, nicht näher bezeichnet) in Kombination mit einem CKD- oder Dialyse-Code zu verschlüsseln. Ein CKD-aP-spezifischer Diagnoseschlüssel existiert in der aktuellen Fassung des ICD-10 nicht [16].

WAS VERURSACHT DEN JUCKREIZ?

Die Pathophysiologie des CKD-aP ist nach wie vor unklar und multifaktoriell. Die folgenden vier Haupthypothesen zur Pathogenese der CKD-aP werden diskutiert [1, 2, 17] (■ **Abb. 5**):

■ Toxinablagerung

Möglicherweise lagern sich Vitamin A, Aluminium, Calcium, Magnesium und Phosphat in der Haut ab und führen zu Mikroverkalkungen, die den Juckreiz auslösen [2]. Diese Theorie stützt sich unter anderem auf eine Verbesserung der CKD-aP-Prävalenzraten im Laufe der Zeit, die vermutlich mit Verbesserungen der Dialyseeffizienz zusammenhängt [1].

■ Dysregulation des Immunsystems

Es wird vermutet, dass eine dysregulierte systemische Inflammation die Ursache des CKD-aP sein kann. Die Theorie stützt sich unter anderem auf die Beobachtung erhöhter Spiegel des C-reaktiven Proteins (CRP) und des Entzündungsmediators Interleukin-6 bei Patienten mit CKD-aP [1, 2].

■ Periphere Neuropathie

Man nimmt an, dass eine Dysfunktion des peripheren Nervensystems zu CKD-aP führen kann. Der Hypothese liegen unter anderem bei Dialysepatienten beobachtete Veränderungen der Erregungsübertragung bei peripheren Hautnerven zugrunde sowie Assoziationen von CKD-aP mit Parästhesien und dem Restless-Legs-Syndrom [1].

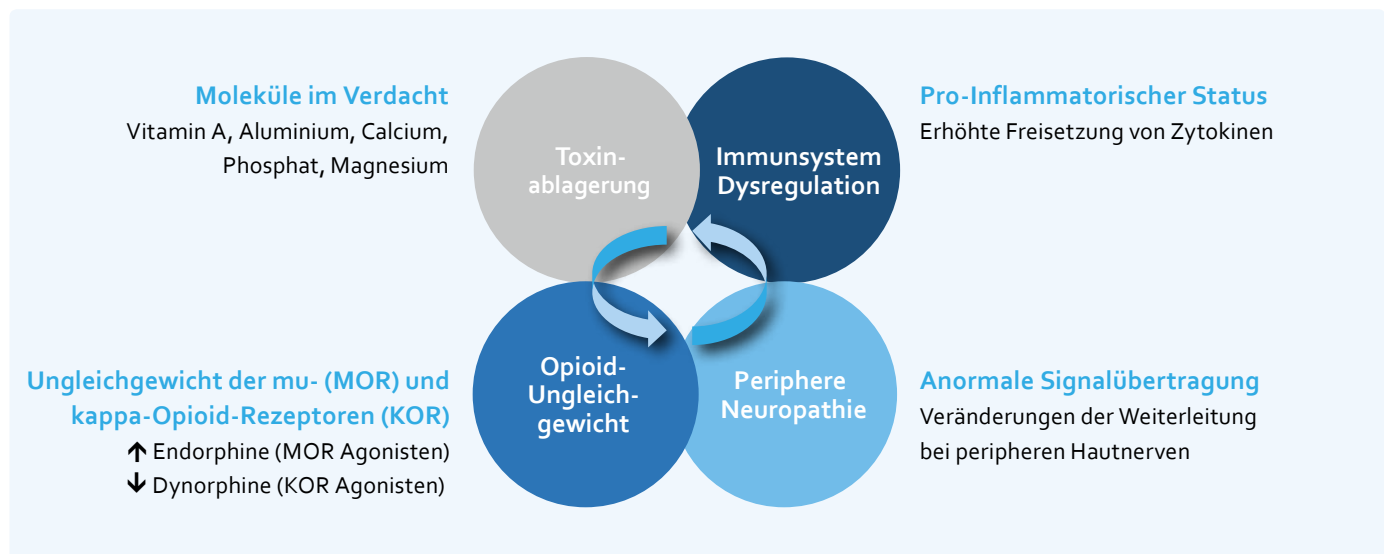
■ Opioidrezeptor-Ungleichgewicht

Das körpereigene Opioidsystem besteht u. a. aus dem μ -Opioidrezeptor (MOR, ein Rezeptor für Endorphine) und dem κ -Opioidrezeptor (KOR, ein Rezeptor für Dynorphine) [18]. Dynorphine fungieren als endogene KOR-Agonisten, die den Juckreiz hemmen, während MOR-Agonisten den Juckreiz verstärken [18]. In der Haut von HD-Patienten mit Juckreiz wurde eine signifikante Abnahme der KOR-Expression nachgewiesen, während die MOR-Expression unverändert war [19]. Daher wurde die Hypothese aufgestellt, dass ein Ungleichgewicht der Aktivitäten von MOR bzw. KOR an der Pathogenese des CKD-aP beteiligt ist [19]. Folglich stellen sog. KOR-Agonisten bzw. MOR-Antagonisten (potenzielle) Therapieoptionen dar.

Abbildung 5

Pathophysiologie des CKD-aP
(mod. nach [20])

Derzeit verfügbare und in der Entwicklung befindliche Therapien zielen mit einem oder mehreren dieser vier Ansätze auf CKD-aP ab.



LEITLINIENGERECHTE BEHANDLUNG VON PATIENTEN MIT CKD-AP

Die Behandlung des leichten CKD-aP (WI-NRS <4) besteht ausschließlich aus den folgenden allgemeinen Maßnahmen, während die des mäßigen bis schweren CKD-aP zusätzlich eine Pruritus-spezifische Therapie beinhaltet [3, 14] (Abb. 6):

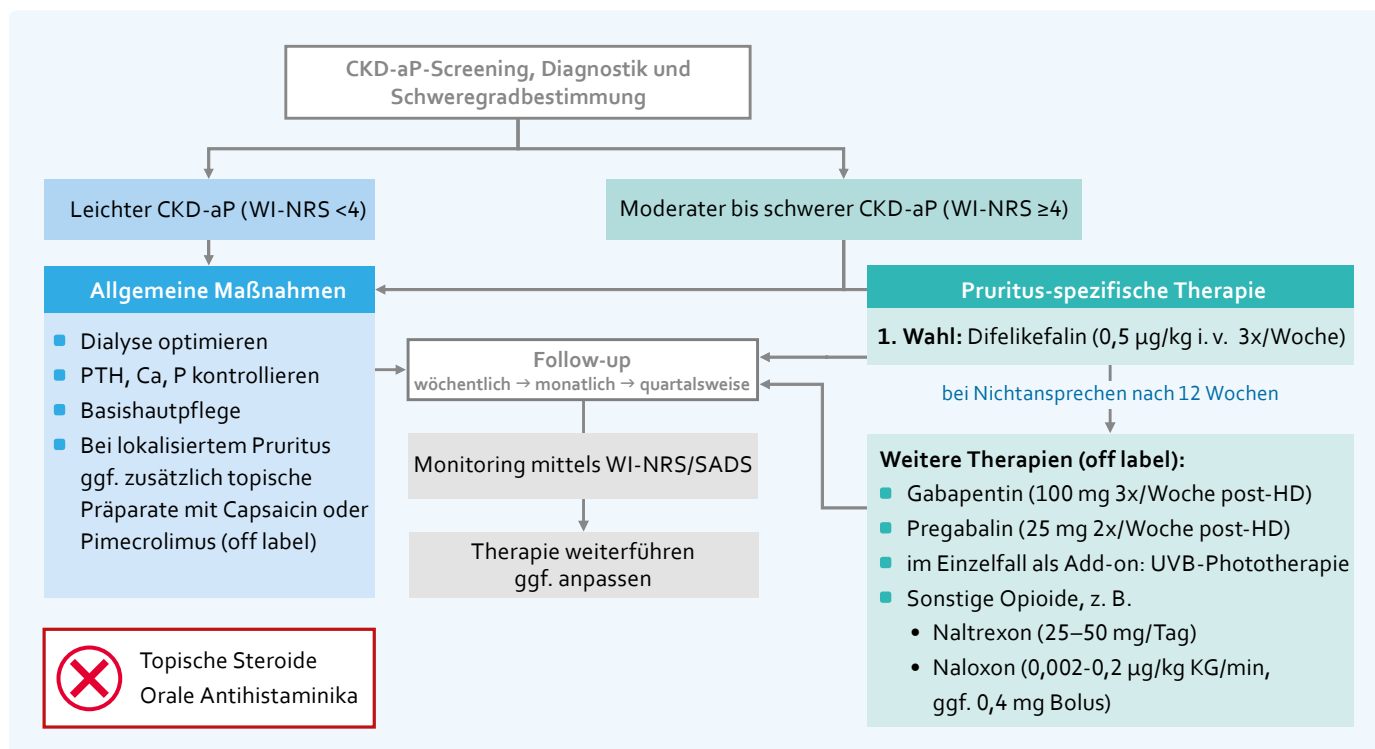
1. ALLGEMEINE MASSNAHMEN

Optimierung der Dialysebedingungen

Bei HD-Patienten mit CKD-aP sollte als erster Schritt immer die Dialyse optimiert werden, um urämische Toxine zu entfernen [14, 21]. Grundsätzlich sollten die Basisparameter der CKD-„mineral bone disorder“ (CKD-MBD) – Parathormon (PTH), Calcium (Ca) und Phosphat (P) – kontrolliert werden [14]. Eine Assoziation zwischen dem Schweregrad des CKD-aP und den CKD-MBD-Parametern ist jedoch nicht gesichert [6, 14].

Symptomatische Therapien

Eine Basistherapie aus rückfettenden und feuchtigkeitsspendenden Cremes, Salben oder Hautölen wird mit starkem Konsens durch die deutsche S2k-Leitlinie empfohlen und sollte bei allen CKD-aP-Patienten die Grundlage für eine therapeutische Intervention bilden [3]. Generell wird empfohlen, Emollienzen mit hohem Wassergehalt zu wählen, um den Juckreiz zu reduzieren [21]. Bei lokalisiertem Pruritus können auch topische Analgetika wie Capsaicin und Pramoxin den Juckreiz bei CKD lindern [3, 14, 21]. Beide Wirkstoffe blockieren die Weiterleitung von Nervenimpulsen durch die Haut, was zu einer verminderten Sensibilität und einem Taubheitsgefühl führt. Die topische Anwendung von Pimecrolimus kann eine (Off-Label-)Alternative darstellen [3, 14] (■ Abb. 6).



Keine Empfehlung für Steroide und Antihistaminika

Nach einer Umfrage unter Nephrologen in Deutschland setzen 62 % der Befragten häufig oder gelegentlich topische Steroide zur Behandlung von CDK-aP ein [22]. Es gibt jedoch wenig bis keine Evidenz für den Einsatz von topischen Steroiden zur Juckreizreduktion bei diesen Patienten, obwohl eine Dysregulation des Immunsystems als Teil der Pathophysiologie des CKD-aP diskutiert wird. Sofern keine komorbide entzündliche Dermatose mit sichtbaren Hautläsionen diagnostiziert wird, sollte die Anwendung topischer Steroide vermieden werden [21] (Abb. 6).

Obwohl orale Antihistaminika die am häufigsten verordnete Therapie gegen Pruritus sind [22], haben sie in Studien bei der CKD-aP-Population widersprüchliche Ergebnisse gezeigt [3, 21] oder sich als unwirksam erwiesen [23]. Darüber hinaus sind Antihistaminika bei Patienten mit Niereninsuffizienz in der Regel kontraindiziert [13].

2. SYSTEMISCHE THERAPIEN

Difelikefalin

Difelikefalin ist ein peripher wirkender κ -Opioidrezeptor-(KOR-)Agonist. Die aktuellen Leitlinien empfehlen Difelikefalin als Mittel der ersten Wahl für die Behandlung von mäßigem bis schwerem CKD-aP bei erwachsenen HD-Patienten [3, 14] (Abb. 6).

Abbildung 6

Behandlungsalgorithmus für das Management von CKD-aP (mod. nach [14, 20])

Abkürzungen
Ca = Calcium
HD = Hämodialyse
i. v. = intravenös
KG = Körpergewicht
P = Phosphat
p. o. = per os
PTH = Parathormone
UVB = Ultraviolett-B
WI-NRS = Worst Itch Numeric Rating Scale

Difelikefalin ist in den USA seit August 2021 und in der EU seit April 2022 für die Behandlung von mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung bei erwachsenen HD-Patienten zugelassen [3, 24, 25]. Difelikefalin ist das erste und derzeit einzige in den USA und der EU zugelassene Medikament zur Behandlung von CKD-aP [26].

Gemäß Fachinformation erfolgt die Verabreichung von Difelikefalin dreimal wöchentlich am Ende der Hämodialysebehandlung beim Rückspülen oder nach dem Rückspülen als intravenöse Bolusinjektion in den venösen Zugang des extrakorporalen Kreislaufes [24]. Mit dem Einsetzen der antipruritischen Wirkung von Difelikefalin ist zwei bis drei Wochen nach der ersten Applikation zu rechnen [24]. Um eine maximale Ansprechrate zu erreichen, sollte der Patient mindestens zwölf Wochen mit Difelikefalin behandelt werden und anschließend der Therapieerfolg mit dem WI-NRS überprüft werden [14]. Bei Nichtansprechen auf Difelikefalin nach zwölf Wochen wird ein Wechsel auf eine alternative Therapie empfohlen [14].

Gabapentin und Pregabalin

Die Gabapentinoide, Gabapentin und Pregabalin, haben sich in kleinen klinischen Studien als wirksam bei der Behandlung der CKD-aP erwiesen, sind aber für diese Indikation nicht zugelassen [21]. Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass Gabapentinoide zwar allgemein als sicher und wirksam gelten, bei CKD-Patienten jedoch ein erhöhtes Risiko für psychische Veränderungen, Stürze und Frakturen besteht [17]. Da Gabapentinoide ausschließlich renal ausgeschieden werden, wird eine einschleichende Dosierung in Abhängigkeit vom Ausmaß der Niereninsuffizienz empfohlen [3]. Dosen von 300 mg bzw. 75 mg für Gabapentin und Pregabalin sollten bei Dialysepatienten nicht überschritten werden, da vermehrt Komplikationen auftreten können [21]. Die Patienten sollten engmaschig auf Schwindel und Somnolenz überwacht werden, da diese unerwünschten Arzneimittelwirkungen durch die CKD verstärkt werden können [21].

UV-B-Phototherapie

Zu den nicht pharmakologischen Therapien gehört die ultraviolette Lichttherapie (UV-B), die sich in zahlreichen Studien als wirksam erwiesen hat [27]. Die UV-B-Therapie wird in der S2k-Leitlinie ggf. in Kombination mit anderen Therapieoptionen bei CKD-aP empfohlen und sollte drei- bis sechsmal wöchentlich durchgeführt werden [3]. Die Phototherapie ist nicht überall verfügbar, da ihr Einsatz von der Ausstattung der jeweiligen dermatologischen Praxis oder Klinik und der „Ausbildung in Photodermatologie“ der Ärzte abhängig ist [28].

Weitere Therapien

Die μ -Opioidrezeptor-Antagonisten Naloxon und Naltrexon werden in der deutschen S2k-Leitlinie zur Behandlung der CKD-aP als Mittel der dritten Wahl aufgeführt [3]. Die Wirksamkeitsnachweise sind widersprüchlich [3, 17]; im Einzelfall kann ein Therapieversuch mit Naltrexon oder Naloxon bei CKD-aP erwogen werden [3]. Die Patienten sind über die zu erwartenden Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Schwindel oder Müdigkeit in den ersten Therapietagen aufzuklären [3].

WIRKMECHANISMUS VON DIFELIKEFALIN

Die Wirkung von Difelikefalin beruht auf zwei der vier oben genannten pathophysiologischen Mechanismen des CKD-aP: Zum einen wird die systemische Entzündung reduziert, zum anderen wird das Gleichgewicht im Opioidsystem wiederhergestellt [13]. Sowohl KOR als auch MOR sind an der Entstehung von Pruritus beteiligt: Während die Aktivierung von μ -Opioidrezeptoren zu Juckreiz führt, hat die Aktivierung von κ -Opioidrezeptoren eine antipruritische Wirkung [29]. Eine Behandlung mit Difelikefalin aktiviert die endogenen κ -Opioidrezeptoren, die sich

u. a. an freien Nervenendigungen, Keratinozyten der Haut und auf verschiedenen Entzündungszellen befinden, sodass sich ein Gleichgewicht zwischen der Aktivierung von κ - und μ -Opioidrezeptoren einstellen kann [13]. Auf diese Weise wirkt der KOR-Agonist Difelikefalin der Entstehung von Juckreiz entgegen. Da Difelikefalin aufgrund seiner geringen Membranpermeabilität kaum in der Lage ist, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren, ist es ausschließlich peripher wirksam [24]. Eine Abhängigkeits- oder Toleranzentwicklung wurde nicht beobachtet [30]. Darüber hinaus konnten für Difelikefalin in präklinischen Studien antiinflammatorische und analgetische Effekte durch eine Reduktion von Entzündungsmediatoren, z. B. Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α), gezeigt werden [31].

WIRKSAMKEIT VON DIFELIKEFALIN IN KLINISCHEN STUDIEN

Der Zulassung von Difelikefalin lagen zwei Phase-III-Studien (KALM-1 und KALM-2) mit ähnlichem doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Design zugrunde [24, 32]. Eingeschlossen waren insgesamt 851 Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus. Der Juckreiz bestand bereits seit über drei Jahren und wurde zu Studienbeginn mit ca. 7,2 auf der WI-NR-Skala eingestuft [24, 32].

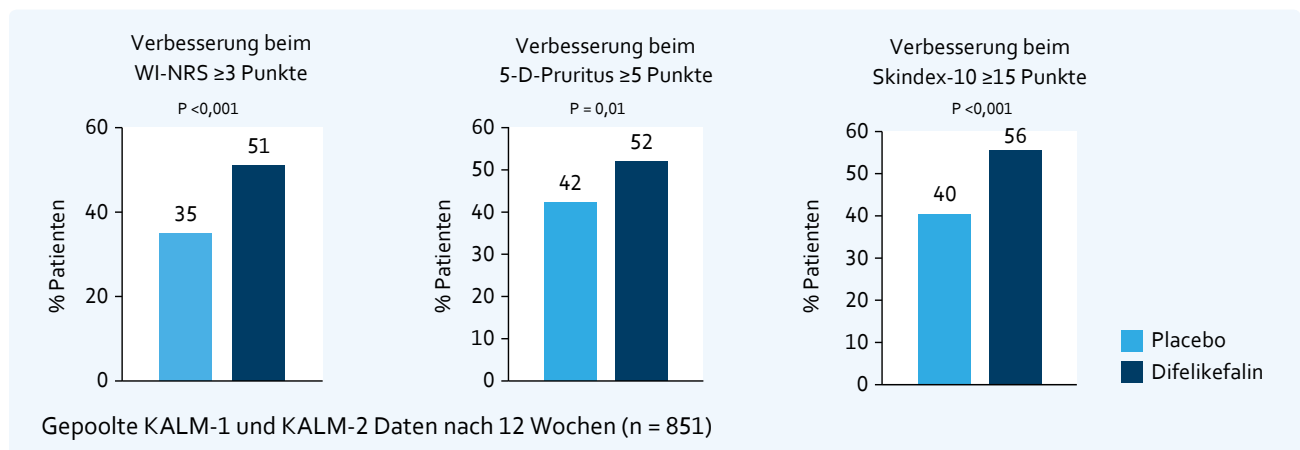
Ab dem Zeitpunkt der Randomisierung erhielten die Patienten in beiden Studien während einer zwölfwöchigen Behandlungsphase jeweils entweder Difelikefalin gemäß Fachinformation oder Placebo als intravenöse Bolusinjektion zum Ende jeder Dialyse. Anschließend konnten die Teilnehmer an einer 52-wöchigen offenen, einarmigen Verlängerungsphase teilnehmen. Ein wichtiger Aspekt: Während der Studien war die Verwendung von Arzneimitteln zur Linderung des Pruritus wie Antihistaminika, Kortikosteroide, Gabapentin oder Pregabalin erlaubt, wenn damit vor dem Screening begonnen worden war [24, 32]. Der primäre Endpunkt war in beiden Studien der Anteil der Patienten, die in Woche 12 auf der WI-NR-Skala eine Verbesserung von ≥ 3 Punkten erreichten.

ENDPUNKT JUCKREIZ

In der gepoolten Analyse erreichten ca. 51 % der Teilnehmer in der Difelikefalin-Gruppe und ca. 35 % der Teilnehmer in der Placebogruppe in Woche 12 eine signifikante Reduktion des wöchentlichen mittleren WI-NRS-Wertes um ≥ 3 Punkte ($P < 0,001$). Die Wahrscheinlichkeit, in Woche 12 eine Verringerung des Wochenmittelwertes des WI-NRS-Scores um ≥ 3 Punkte zu erreichen, war unter Difelikefalin fast doppelt so hoch wie unter Placebo [32]. Als wichtige sekundäre Endpunkte wurden u. a. die Veränderungen der Juckreizstärke und der juckreizbezogenen Lebensqualität anhand der 5-D-Prurituskala bzw. des Skindex-10 gemessen. Auch hier zeigte sich eine deutliche Überlegenheit von Difelikefalin [24, 32] (■ **Abb. 7**).

Abbildung 7

Wirksamkeit von Difelikefalin vs. Placebo auf den Juckreiz in Woche 12 (mod. nach [32])



Klinisch bedeutsame Verbesserungen der juckreizbezogenen Lebensqualität hielten bis zu 64 Wochen an – auch bei Patienten, die in der Verlängerungsphase von Placebo auf Difelikefalin wechselten [32].

EINFLUSS AUF DIE SCHLAFQUALITÄT

In einer Post-hoc-Analyse der Phase-III-Studien KALM-1 und KALM-2 wurde untersucht, ob eine Juckreizreduktion bei Patienten mit CKD-aP die Schlafqualität verbessert [10]. Es zeigte sich, dass die Schlafqualität und der Schweregrad des Juckreizes zu Beginn der Studie und nach zwölf Wochen Behandlung mit Difelikefalin stark miteinander korrelierten.

Zu Studienbeginn gaben nur etwa 10 % der Patienten in der Placebo- und der Difelikefalin-Gruppe an, dass der Juckreiz „nie den Schlaf beeinträchtigt“. Nach zwölf bzw. 64 Wochen Behandlung mit Difelikefalin fühlten sich 34,3 % bzw. 50,0 % der Patienten durch den Juckreiz nicht im Schlaf gestört. Von den Patienten unter Placebo, die anschließend in der offenen Verlängerungsphase Difelikefalin erhielten, gaben nach zwölf Wochen 26,4 % und nach 52 Wochen 42,3 % an, dass der Juckreiz ihren Schlaf nicht beeinträchtigte [10] (■ Abb. 8).

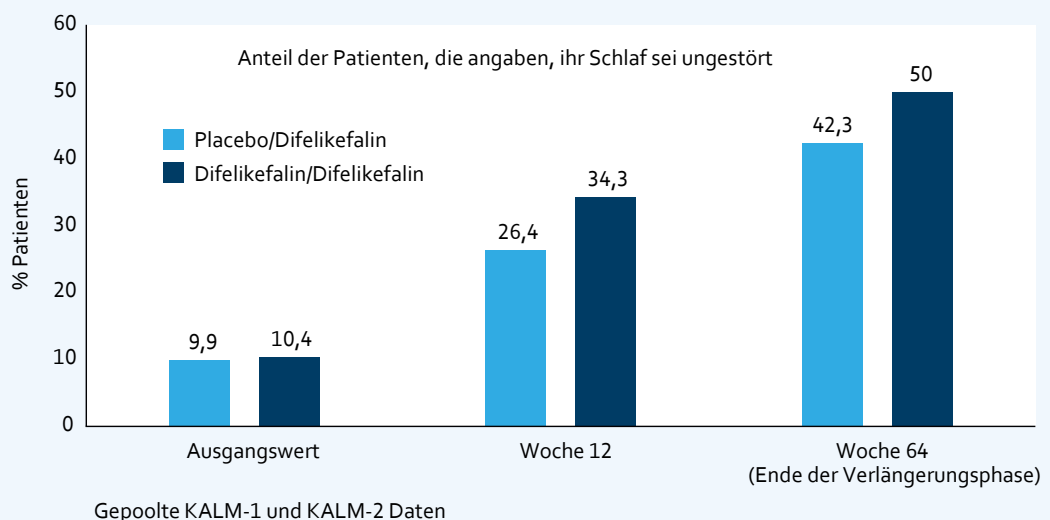


Abbildung 8
Wirksamkeit von Difelikefalin vs. Placebo auf den Schlaf (mod. nach [10])

Da Schlafstörungen bei CKD-aP mit Mortalität und Morbidität assoziiert sind, könnte die Behandlung mit Difelikefalin durch Verbesserung der Schlafqualität bei gleichzeitiger Linderung des Juckreizes zur Bewältigung einer erheblichen klinischen Belastung beitragen [10].

SICHERHEITSPROFIL VON DIFELIKEFALIN

In klinischen Phase-III-Studien trat bei etwa 6,6 % der Patienten während der Behandlung mit Difelikefalin mindestens eine Nebenwirkung auf [24]. Die häufigsten Nebenwirkungen, die in einem kausalen Zusammenhang mit der Difelikefalin-Behandlung standen, waren:

- Somnolenz (1,1 %)
- Parästhesie (1,1 %)
- Schwindelgefühl (0,9 %)
- Übelkeit (0,7 %)
- Erbrechen (0,7 %)
- Kopfschmerzen (0,6 %)
- Veränderungen des Gemütszustandes (0,3 %)
- Durchfall (0,2 %)

Die meisten Vorfälle waren leicht oder mittelschwer, hatten keine schädlichen Folgen und klangen während des weiteren Verlaufes der Behandlung ab. Kein Ereignis war schwerwiegend, und die Inzidenz von Ereignissen, die zu einem Behandlungsabbruch führten, betrug $\leq 0,5$ % für jede der oben aufgeführten Nebenwirkungen [24].

FAZIT

CKD-aP ist eine häufige und oft unterschätzte Begleiterscheinung, die die durch die HD ohnehin eingeschränkte Lebensqualität erheblich reduziert und das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko der Betroffenen erhöht. Durch ein regelmäßiges Screening (Befragung, Prurituskala/WI-NRS, Tagebuch, klinische Untersuchung) können Ärzte und Pflegepersonal Veränderungen im Pruritusstatus frühzeitig erkennen und adäquat darauf reagieren, um die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Bisherige (Off-Label-) Therapieoptionen zeigen eine begrenzte Wirksamkeit. Mit dem KOR-Agonisten Difelikefalin steht erstmals ein zugelassenes Medikament zur Verfügung, welches den Juckreiz und die juckreizbezogene Lebensqualität der betroffenen HD-Patienten signifikant verbessern kann. In den aktuellen Leitlinien wird Difelikefalin als erste Wahl bei mäßigem bis schwerem CKD-aP empfohlen.

LITERATUR

1. Shirazian S et al. Int J Nephrol Renovasc Dis 2017;10:11–26
2. Mettang T et al. Kidney Int 2015;87(4):685–691
3. Ständer S et al; 2022. Verfügbar unter register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-048 [09.04.2024]
4. Verduzco HA et al. Kidney Int Rep 2020;5(9):1387–1402
5. Sukul N et al. Kidney Med 2021;3(1):42–53
6. Rayner HC et al. Clin J Am Soc Nephrol 2017;12(12):2000–2007
7. Aresi G et al. J Pain Symptom Manage 2019;58(4):578–586
8. Mathur VS et al. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5(8):1410–1419
9. Pisoni RL et al. Nephrol Dial Transplant 2006;21(12):3495–3505
10. Weiner DE et al. Nephrol Dial Transplant 2024(0):1–13
11. Ramakrishnan K et al. Int J Nephrol Renovasc Dis 2013;7:1–12
12. Narita I et al. Kidney Int 2006;69(9):1626–1632
13. Latus J et al. Nephrologie aktuell 2023;27:137–142
14. Österreichische Gesellschaft für Nephrologie; 2023. Verfügbar unter www.nephrologie.at/arzte-studierende-pflege/guidelines-und-downloads [10.04.2024]
15. Vernon MK et al. J Patient Rep Outcomes 2021;5(1):134
16. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Verfügbar unter klassifikationen.bfarm.de/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2024/block-l20-l30.htm [11.04.2024]
17. Weisshaar E et al. Acta Derm Venereol 2019;99(5):469–506
18. Okutani H et al. Eur J Pain 2024;28(2):214–230.
19. Wieczorek A et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020;34(10):2368–2372
20. Rastogi A et al. Expert Rev Clin Pharmacol 2023;16(5):387–400
21. Lipman ZM et al. Clin Kidney J 2021;14(Suppl 3):i16–i22
22. Burton JO et al. Kidney Int Rep 2023;8(7):1455–1459
23. Agarwal P et al. Toxins (Basel) 2021;13(8):1–15
24. Fachinformation Kapruvia 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung, Stand Mai 2022.
25. Fugal J et al. Ann Pharmacother 2023;57(4):480–8.

26. Lipman ZM et al. Expert Opin Pharmacother 2021;22(5):549–555
27. Combs SA et al. Semin Nephrol 2015;35(4):383–391
28. Legat FJ. Hautarzt 2018;69(8):631–640
29. Yosipovitch G et al. J Allergy Clin Immunol 2018;142(5):1375–1390
30. Fishbane S et al. Kidney Int Rep 2020;5(5):600–610
31. Gardell LR et al; 2008. Verfügbar unter ir.caratherapeutics.com/static-files/396df363-8031-47f6-b903-eca1df1df26f [16.04.2024]
32. Topf J et al. Kidney Med 2022;4(8):100512

Referent

Univ.-Prof. Dr. med. Danilo Fliser
Direktor der Klinik für Innere Medizin IV – Nieren- und Hochdruckkrankheiten
Universitätsklinikum des Saarlandes
Universität des Saarlandes – Campus Homburg
Kirrbergerstraße
66424 Homburg/Saar

Veranstalter

CME-Verlag – Fachverlag für medizinische Fortbildung GmbH
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
redaktion@cme-verlag.de

Beauftragt und finanziert durch

Vifor Pharma Deutschland GmbH

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Bildnachweis

Titelbild: Voyagerix – stock.adobe.com
Abbildung 1: Voyagerix, Vitalis83, Dermatology11 – shutterstock.de
Abbildung 3 unter Verwendung von: leremy – stock.adobe.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche der folgenden Aussagen zum CKD-assoziierten Pruritus (CKD-aP) ist falsch?

- ☐ Die Intensität des Pruritus bei CKD-Patienten kann im Laufe der Zeit erheblich variieren.
- ☐ CKD-aP wird auch als urämischer oder nephrogener Pruritus bezeichnet.
- ☐ Häufige Lokalisationen des Pruritus bei CKD-Patienten sind Rücken, Gesicht und Unterarme.
- ☐ Hitze und Kälte, Duschen, Stress und körperliche Aktivität können den Pruritus bei CKD-Patienten auslösen oder verschlimmern.
- ☐ Primäre Hautläsionen sind ein typisches Kennzeichen für CKD-aP.

? Welche der folgenden Aussagen zum CKD-assoziierten Pruritus (CKD-aP) ist richtig?

- ☐ CKD-aP hat keinen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität von Dialysepatienten.
- ☐ Die Verschlechterung der Lebensqualität durch CKD-aP kann sich in Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen und vermehrten Krankenhausaufenthalten äußern.
- ☐ Eine schlechte Schlafqualität bei CKD-aP-Patienten ist nicht mit erhöhter Mortalität assoziiert.
- ☐ Dialysepatienten mit CKD-aP sind in der Regel konsequenter in ihrer Dialysebehandlung.
- ☐ CKD-aP hat keinen Einfluss auf das Mortalitätsrisiko von Dialysepatienten.

? Welche der folgenden Aussagen zum Screening auf einen CKD-assoziierten Pruritus (CKD-aP) bei Hämodialysepatienten ist falsch?

- ☐ Das Basis-Screening auf CKD-aP darf nur von ärztlichem Personal durchgeführt werden.
- ☐ Das Screening beinhaltet die Erfassung des Schweregrades mittels der „Worst Itch Numeric Rating Scale“ (WI-NRS).
- ☐ Bei einem WI-NRS-Wert von ≥ 1 , sollte ein Arzt die Diagnose CKD-aP bestätigen oder eine Differenzialdiagnose stellen.

- ☐ Pruritustagebücher können den Patienten helfen, ihre Beschwerden täglich zu dokumentieren.
- ☐ Zur Verlaufsbeobachtung und Bewertung der juckreizbezogenen Lebensqualität eignet sich auch die SADS-Skala.

? Welche der folgenden Aussagen zur Pathophysiologie des CKD-assoziierten Pruritus (CKD-aP) ist falsch?

- ☐ Urämische Toxine, die sich in der Haut ablagern, können den Juckreiz verursachen.
- ☐ Eine dysregulierte systemische Inflammation kann eine Ursache für CKD-aP sein.
- ☐ Eine Dysfunktion des zentralen Nervensystems kann CKD-aP verursachen.
- ☐ Das Ungleichgewicht der Aktivität von μ - und κ -Opioidrezeptoren (MOR und KOR) kann an der Entstehung von CKD-aP beteiligt sein.
- ☐ Therapien zur Behandlung von CKD-aP können einen oder mehrere der genannten Ansätze zur Pathophysiologie des CKD-aP ansprechen.

? Welche Maßnahmen und Medikamente werden nicht zur Behandlung des CKD-aP empfohlen?

- ☐ Dialyse optimieren
- ☐ Calcium und Phosphat kontrollieren
- ☐ Emollienzen mit hohem Wassergehalt
- ☐ Topische Analgetika wie Capsaicin und Pramoxin
- ☐ Topische Steroide

? Welche Pruritus-spezifische Therapie ist in der EU zur Behandlung von mäßigem bis schwerem CKD-aP zugelassen?

- ☐ Gabapentin
- ☐ Pregabalin
- ☐ Naloxon
- ☐ Difelikefalin
- ☐ Citirizin

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche der folgenden Aussagen über Difelikefalin zur Behandlung von CKD-assoziiertem Pruritus (CKD-aP) ist falsch?

- ☐ Difelikefalin ist ein peripher wirkender μ -Opioidrezeptor-Antagonist.
- ☐ Difelikefalin wird in der Regel dreimal wöchentlich verabreicht.
- ☐ Die Verabreichung von Difelikefalin erfolgt intravenös als Bolusinjektion am Ende der Dialyse.
- ☐ Mit dem Einsetzen der antipruritischen Wirkung von Difelikefalin ist zwei bis drei Wochen nach der ersten Anwendung zu rechnen.
- ☐ Die aktuellen Leitlinien empfehlen Difelikefalin als Mittel der ersten Wahl für die Behandlung von mäßigem bis schwerem CKD-aP bei erwachsenen Hämodialysepatienten.

? Wie hoch war etwa der Anteil an Patienten mit CKD-aP, die in den Zulassungsstudien nach zwölfwöchiger Behandlung mit Difelikefalin eine signifikante Reduktion des wöchentlichen mittleren WI-NRS-Wertes um ≥ 3 Punkte erreichten?

- ☐ 10 %
- ☐ 20 %
- ☐ 40 %
- ☐ 50 %
- ☐ 100 %

? In einer Post-hoc-Analyse der KALM-1- und KALM-2-Studie wurden zu Studienbeginn nur etwa 10 % der Patienten nie durch Juckreiz im Schlaf beeinträchtigt. Wie hoch war der Anteil an Patienten, die nach 64-wöchiger Behandlung mit Difelikefalin angaben, nicht durch Juckreiz im Schlaf gestört zu werden?

- ☐ 30 %
- ☐ 40 %
- ☐ 50 %
- ☐ 60 %
- ☐ 70 %

? Welche Nebenwirkungen, die in einem kausalen Zusammenhang mit der Difelikefalin-Behandlung standen, traten (gemäß Fachinformation) am häufigsten (>1 %) auf?

- ☐ Schwindelgefühl und Kopfschmerzen
- ☐ Somnolenz und Parästhesie
- ☐ Übelkeit und Erbrechen
- ☐ Durchfall und Verstopfung
- ☐ Akne und Ras