

**Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft**  
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft zur frühen  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Difelikefalin  
Pruritus bei chronischer Nierenerkrankung,  
Hämodialysepatienten**

Berlin, den 23. Januar 2023

[www.akdae.de](http://www.akdae.de)

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)  
Bundesärztekammer  
Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

**Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Difelikefalin (Pruritus bei chronischer Nierenerkrankung, Hämodialysepatienten) zur**

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1474,

Auftrag: A22-105, Version 1.0, Stand: 20.12.2022:

[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6140/2022-10-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Difelikefalin-D-854.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6140/2022-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Difelikefalin-D-854.pdf)

G-BA Vorgangsnummer 2022-10-01-D-854:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/887/>

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>TEIL 1: Allgemeine Aspekte</b> .....	<b>4</b>
Einleitung .....	4
Arzneimittel.....	4
<b>TEIL 2: Spezifische Aspekte</b> .....	<b>4</b>
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).....	4
Eingeschlossene Studien.....	5
Studiendesign und Endpunkte.....	6
Studiendesign .....	6
Studiendauer.....	6
Studienpopulation .....	6
Einschlusskriterien .....	6
Studienmedikation.....	6
Begleittherapie.....	6
Primärer Endpunkt.....	7
Patientencharakteristika .....	7
Eignung der Studien zur Nutzenbewertung .....	8
Endpunkte.....	8
Effektivität.....	8
Sicherheit.....	9
Bewertung von Effektivität und Sicherheit .....	10
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	10
Fazit .....	10
Literaturverzeichnis .....	10

## TEIL 1: Allgemeine Aspekte

### Einleitung

Bei der chronischen Nierenerkrankung (CKD) kommt es zu einem fortschreitenden Verlust der Nierenfunktion. Eine häufige Begleiterkrankung bei CKD-Patienten im Endstadium ist ein chronischer Juckreiz, der als CKD-assoziiertes Pruritus bezeichnet wird (CKD-aP). Die Intensität des CKD-aP kann mit verschiedenen patientenberichteten Skalen oder Fragebögen erfasst werden. Ein mögliches Messinstrument ist die Worst Itching Intensity Numeric Rating Scale (WI-NRS), die von 0 (kein Juckreiz) bis 10 (schlimmstmöglicher Juckreiz) reicht.

Neben sekundären Hautläsionen durch Kratzen leiden viele Patienten an Schlaflosigkeit und depressiven Symptomen. Die Ätiologie des CKD-aP ist bislang nicht abschließend geklärt. Mögliche Ursachen sind eine Anhäufung urämischer Toxine, eine urämische Neuropathie, eine dysregulierte Immunantwort und eine Dysbalance im endogenen Opioidsystem.

### Arzneimittel

Difelikefalin ist ein selektiver  $\kappa$ (Kappa)-Opioidrezeptor-Agonist. Aufgrund seiner hohen Wasserlöslichkeit weist Difelikefalin nur eine geringe ZNS-Gängigkeit auf. Difelikefalin aktiviert in erster Linie periphere  $\kappa$ -Opioidrezeptoren in sensorischen Neuronen, Immunzellen und Keratinozyten der Haut. Hierdurch soll das Gleichgewicht zwischen  $\kappa$ - und  $\mu$ -Opioidrezeptor-Aktivierung wiederhergestellt werden. Zudem werden antiinflammatorische Effekte diskutiert.

## TEIL 2: Spezifische Aspekte

### Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der Zusatznutzen von Difelikefalin wird bewertet bei erwachsenen Hämodialysepatientinnen und -patienten mit Pruritus. Die genaue Fragestellung der Dossierbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.8]

**Tabelle 1:** Fragestellung der Nutzenbewertung von Difelikefalin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Hämodialysepatientinnen und -patienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung (CKD-aP)	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapien und der Schwere der Symptomatik <sup>b</sup>

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b. Eine adäquate Therapie der Grunderkrankung – insbesondere die Durchführung und Optimierung der Hämodialyse – wird vorausgesetzt. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie können topische und/oder systemische Therapien unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung infrage kommen: rückfettende und hydratisierende Topika, nicht-sedierende systemische H1-Antihistaminika, UVB-Therapie sowie Gabapentin und Pregabalin.  
CKD: chronische Nierenerkrankung; CKD-aP: CKD-assoziiertes Pruritus; UVB: Ultraviolettstrahlung-B

Die deutsche dermatologische Gesellschaft (DDG) hat eine S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus publiziert (1). Die Leitlinie empfiehlt bei allen Formen des chronischen Pruritus eine Basistherapie mit Emollienzien. Bei CKD-aP wird speziell auf Glycerin-Paraffin-haltige Externa hingewiesen. Zudem wird bei chronischem Pruritus eine starke Empfehlung für den Einsatz von topischen Lokalanästhetika (Menthol/Polidocanol) gegeben. Diese sind bei CKD-aP allerdings von untergeordneter Bedeutung, da der Pruritus bei CKD-aP zumeist generalisiert auftritt.

Bei Notwendigkeit einer systemischen Therapie empfiehlt die Leitlinie für Patienten mit CKD-aP Gabapentin und Pregabalin als erste Wahl. Alternative Therapieoptionen sind die UVB-Phototherapie (zweite Wahl) oder Naltrexon bzw. Naloxon (dritte Wahl). Antihistaminika können laut Leitlinie bei verschiedenen Formen des chronischen Pruritus erwogen werden, erhalten jedoch keine spezielle Empfehlung bei CKD-aP. Aufgrund des Sicherheitsprofils sollen sedierende Antihistaminika vermieden werden.

Der Einsatz von Gabapentin, Pregabalin, Naltrexon und Naloxon bei CKD-aP ist off-label. Der vorzugsweise Einsatz von Gabapentin und Pregabalin – auch gegenüber Antihistaminika – erscheint jedoch durch die Datenlage begründet: Das Cochrane-Review von 2020 sieht die Wirksamkeit von Gabapentin und Pregabalin bei CKD-aP als mit hoher Sicherheit erwiesen an (fünf placebokontrollierte, randomisierte, kontrollierte Studien [RCT], n = 297) (2). Für die UVB-Phototherapie liegen ebenfalls Daten aus RCTs zu CKD-aP vor, allerdings in deutlich geringerem Umfang als zu Gabapentin und Pregabalin (vier Studien, Vergleich mit UVA, n = 86). Zudem ist in der gepoolten Analyse des Cochrane-Reviews der Effekt der UVB-Therapie zwar statistisch signifikant, das Ausmaß des Effekts ist jedoch gering und es besteht eine hohe Heterogenität der Studienergebnisse. Die Effektivität von Naltrexon und Naloxon bei CKD-aP ist nicht belegt. Laut Cochrane-Review ist die Evidenzbasis klein (zwei Cross-over Studien, n = 62) und der Effekt in der gepoolten Analyse nicht signifikant. Antihistaminika wurden bei CKD-aP nur in einem sehr kleinen RCT gegen Placebo untersucht (n = 13). Daten aus fünf RCT (n = 220) zeigen eine geringere Wirksamkeit von Antihistaminika im Vergleich zu Pregabalin und Gabapentin.

Insgesamt stimmt die AkdÄ der durch den G-BA festgelegten ZVT zu. Allerdings sind aus Sicht der AkdÄ die genannten therapeutischen Optionen nicht gleichrangig: Studiendaten und Sicherheitsprofil sprechen für die Anwendung von Emollienzien bei allen Patienten mit CKD-aP als Basistherapie. Bei unzureichender Besserung unter Emollienzien sollten vorzugsweise Gabapentin oder Pregabalin eingesetzt werden. Dies entspricht sowohl der aktuellen S2k-Leitlinie der DGG als auch der Einschätzung des Cochrane-Reviews. Bei Kontraindikationen oder unzureichendem Ansprechen liegen am ehesten für die UVB-Therapie ausreichende Studiendaten vor. Nach Einschätzung der AkdÄ sollte aufgrund des fehlenden Wirksamkeitsnachweises bei CKD-aP nur im Einzelfall eine Therapieversuch mit Antihistaminika, Naltrexon und Naloxon bei CKD-aP erwogen werden.

### **Eingeschlossene Studien**

Die beiden zur Nutzenbewertung vorgelegten Studien KALM-1 und KALM-2 weisen als Schwesterstudien ein überwiegend identisches Studiendesign auf. Sie werden deshalb im

Folgenden gemeinsam beschrieben. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.10–I.11; Dossier pU, Modul 4A, S. 100–123]

## Studiendesign und Endpunkte

### Studiendesign

- multizentrische, doppelblinde RCT zum Vergleich von Difelikefalin mit Placebo im Verhältnis 1:1

### Studiendauer

- Run-in-Phase sieben Tage, randomisierte Behandlungsphase zwölf Wochen, Open-label-Phase 52 Wochen, Nachbeobachtung maximal 30 Tage

### Studienpopulation

- KALM-1: n = 378
- KALM-2: n = 473

### Einschlusskriterien

- terminale Niereninsuffizienz mit mindestens dreimal wöchentlicher Hämodialyse seit mindestens drei Monaten
- mäßiger bis schwerer CKD-aP, operationalisiert als wöchentlicher WI-NRS-Durchschnittscore von  $\geq 5$
- eine adäquate Dialysequalität, operationalisiert als Erfüllung mindestens eines der folgenden Kriterien an verschiedenen Dialysetagen im Zeitraum von drei Monaten vor dem Screening:
  - mindestens zwei Single-Pool Kt/V-Messungen  $\geq 1,2$
  - mindestens zwei Harnstoffreduktionsraten  $\geq 65\%$
  - eine Single-Pool Kt/V-Messung  $\geq 1,2$  und eine Harnstoffreduktionsrate  $\geq 65\%$

### Studienmedikation

- 5 µg/kg Difelikefalin oder Placebo als intravenöse Bolusinjektion zum Ende jeder Dialyse (in der Regel 3 x wöchentlich, maximal 4 x wöchentlich bei zusätzlicher Dialyse)

### Begleittherapie

- Fortführung, aber nicht Neu-Initiierung der Therapie erlaubt mit Antihistaminika (p.o., i.v., topisch), Kortikosteroiden (p.o., i.v., topisch), anderen Opioiden als den unten genannten sowie Gabapentin und Pregabalin, wobei Dosisänderungen vermieden werden sollten
- nicht erlaubte Begleittherapie: UVB-Lichttherapie, Naloxon, Naltrexon oder kombinierte Opioidrezeptor-Agonisten-Antagonisten

## Primärer Endpunkt

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um  $\geq 3$  Punkte des wöchentlichen WI-NRS-Durchschnittscores für Woche 12

## Patientencharakteristika

Die Studie KALM-1 wurde ausschließlich in den USA durchgeführt, die Studie KALM-2 dagegen multinational mit etwa 60 % Studienteilnehmern aus den USA und 35 % aus Europa. Die Ethnizität der eingeschlossenen Patienten unterscheidet sich deshalb: Die Studie KALM-1 schloss mehr als doppelt so viele schwarze oder afroamerikanische Patienten ein als die Studie KALM-2 (42 % vs. 19 %). Außerdem lag das durchschnittliche Trockengewicht in der Studie KALM-1 höher als in der Studie KALM-2 (85 kg vs. 80 kg). Die übrigen Patientencharakteristika sind zwischen den Studien KALM-1 und KALM-2 vergleichbar (siehe Tabelle 2).

**Tabelle 2:** Patientencharakteristika in den Studien KALM-1 und KALM-2

	KALM-1		KALM-2	
	Difelikefalin (n = 189)	Placebo (n = 189)	Difelikefalin (n = 237)	Placebo (n = 236)
Alter, MW	58 Jahre	57 Jahre	60 Jahre	60 Jahre
Alter > 75 Jahre	5 %	11 %	15 %	14 %
Männer	59 %	63 %	58 %	59 %
Dauer des Pruritus, MW	3 Jahre	3 Jahre	3 Jahre	3 Jahre
Dauer der chronischen Hämodialyse, MW	4 Jahre	5 Jahre	5 Jahre	5 Jahre
wöchentlicher WI-NRS-Durchschnittscore, MW	7	7	7	7

MW: Mittelwert; WI-NRS: Worst Itching Intensity Numeric Rating Scale

Zu Studienbeginn erhielten weniger als die Hälfte der Patienten eine juckreizstillende Therapie (siehe Tabelle 3). Dabei wurden überwiegend sedierende Antihistaminika angewendet. Nur sehr selten erfolgte eine leitliniengerechte Basistherapie mit Emollients (< 1 %) oder eine Behandlung mit Pregabalin bzw. Gabapentin (1,3 %).

**Tabelle 3:** Juckreizstillende Therapie zu Studienbeginn in KALM-1 und KALM-2 (Angabe der drei am häufigsten verwendeten Arzneimittel)

	KALM-1		KALM-2	
	Difelikefalin (n = 189)	Placebo (n = 189)	Difelikefalin (n = 189)	Placebo (n = 189)
$\geq 1$ juckreizstillende Medikation	45 %	50 %	40 %	39 %
Diphenhydramin	33 %	38 %	19 %	11 %
Hydroxyzin	10 %	10 %	9 %	11 %
Hydrocortison	3 %	4 %	2 %	3 %

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Vortherapie beziehen sich nur auf den Zeitraum von drei Monaten vor Studieneinschluss. Es ist unklar, wie viele Patienten vor diesem Zeitraum eine Therapie des CKD-aP begonnen und aufgrund von Unverträglichkeiten oder Unwirksamkeit wieder abgebrochen haben.

### **Eignung der Studien zur Nutzenbewertung**

Die AkdÄ folgt der Einschätzung des IQWiG, dass keine geeigneten Studiendaten für die Nutzenbewertung vorliegen: [IQWiG Dossierbewertung, S. I,11–I.12; Dossier pU, Modul 4A, S. 124]

1. Die Studiendauer von zwölf Wochen ist für die Therapie einer chronischen Erkrankung zu kurz. Aus Sicht der AkdÄ wäre bei CKD-aP eine Studiendauer über mindestens 52 Wochen sinnvoll.
2. Die ZVT wurde nicht umgesetzt. Mehr als die Hälfte der eingeschlossenen Patienten erhielten zu Studienbeginn keinerlei juckreizstillende Medikation. Sofern überhaupt eine Therapie des CKD-aP erfolgte, so wurden mehrheitlich (80 %) sedierende Antihistaminika eingesetzt, obgleich diese in aktuellen Leitlinien nicht empfohlen werden. Gabapentin und Pregabalin – die erste Wahl bei CKD-aP – wurden kaum genutzt (1,3 % der Patienten). Auch eine Basistherapie mit Emollientsen ist laut den Angaben des pU nur in Einzelfällen erfolgt (< 1 % der Patienten).

Im Studienverlauf durften keine neuen Therapien gegen CKD-aP begonnen werden und Dosisanpassungen sollten vermieden werden, obgleich die Behandlung des CKD-aP zu Studienbeginn offensichtlich unzureichend war (durchschnittlicher WI-NRS-Score 7). Zudem waren Therapieoptionen, die von der DGD-Leitlinie als zweite (UVB-Therapie) oder dritte Wahl (Naloxon, Naltrexon) eingestuft werden, generell nicht erlaubt. Diese Begleittherapie erfüllt nicht die Kriterien der Best Supportive Care (BSC). Auch die vom pU gewählte Vergleichstherapie wurde somit in den Studien KALM-1 und KALM-2 nicht umgesetzt.

### **Endpunkte**

#### **Effektivität**

Der primäre Endpunkt, eine Verbesserung des WI-NRS-Durchschnittscores um  $\geq 3$  in Woche 12, wird in der Studie KALM-1 von signifikant mehr Patienten unter Difelikefalin erreicht. In der Studie KALM-2 ist der Behandlungsunterschied nicht signifikant. Auffällig ist in beiden Studien eine hohe Placebo-Responderrate von etwa 30 %. In der gepoolten Analyse beträgt die absolute Risikoreduktion (ARR) 12 %, d. h. jeder neunte Patient profitierte von Difelikefalin hinsichtlich des primären Endpunktes (siehe Tabelle 4).



**Tabelle 4:** Effektivität von Difelikefalin in den Studien KALM-1 und KALM-2 (primärer Endpunkt)

Patienten mit Verbesserung des WI-NRS-Durchschnittscores um $\geq 3$ in Woche 12	KALM-1 (n = 378)	KALM-2 (n = 473)	Metaanalyse (n = 851)
<b>Difelikefalin</b>	43 %	40 %	42 %
<b>Placebo</b>	27 %	33 %	30 %
<b>RR (95 % CI)</b>	0,62 (0,47–0,83)	0,81 (0,64–1,04)	0,73 (0,60–0,87)
<b>p-Wert</b>	< 0,001	0,092	< 0,001

CI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; WI-NRS: Worst Itching Intensity Numeric Rating Scale

Insgesamt besteht in der Studie KALM-2 eine geringere Effektivität von Difelikefalin als in der Studie KALM-1 bezüglich aller Endpunkte, die sich auf den WI-NRS-Durchschnittscore beziehen: Der sekundäre Endpunkt „vollständiges Ansprechen“ (WI-NRS-Durchschnittscore  $\leq 1$ ) wird nur in KALM-1, nicht in KALM-2 signifikant beeinflusst, und der Behandlungseffekt hinsichtlich einer Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte fällt in KALM-1 deutlicher als in KALM-2 (ARR 15 % vs. 8 %, Hazard Ratio [HR] 0,55 vs. 0,73).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde operationalisiert mittels SKINDEX-10 und 5-D Pruritus. In beiden Studien gaben etwa 40 % der Patienten eine Verbesserung des 5-D-Pruritus-Gesamt-scores um  $\geq 5$  Punkte an. Die Studienarme unterschieden sich dabei nicht signifikant (Metaanalyse, Difelikefalin vs. Placebo: 43 % vs. 39 %; relatives Risiko [RR] 0,90; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,76–1,06). Der SKINDEX-10-Gesamtscore verbesserte sich in der gepoolten Analyse bei signifikant mehr Patienten unter Difelikefalin als unter Placebo um  $\geq 15$  Punkte. Die Placebo-Responderrate war auch hier mit 36 % sehr hoch. Die Hedges' g weisen auf eine klinisch nicht sicher relevante Verbesserung hin (Hedges' g  $-0,20$ ; 95 % CI  $-0,35$ ;  $-0,05$ ).

### Sicherheit

In der gepoolten Analyse von KALM-1 und KALM-2 traten unerwünschte Ereignisse (UE) signifikant häufiger unter Difelikefalin auf als unter Placebo (68 % vs. 62 %). Schwerwiegende UE waren numerisch unter Difelikefalin gehäuft (25 % vs. 22 %). Konsistent hierzu bestand eine höhere Abbruchrate unter Difelikefalin insgesamt (13 % vs. 7 %) sowie aufgrund von UE (6 % vs. 4 %), am häufigsten aufgrund von Erkrankungen des Nervensystems (1,7 % vs. 0,2 %) sowie aufgrund von gastrointestinalen und psychiatrischen Erkrankungen (jeweils 1,4 % vs. 0,5 %). Todesfälle waren selten und unter Difelikefalin nicht gehäuft.

Unter den UE von besonderem Interesse fällt eine signifikant höhere Rate an Schwindelgefühlen unter Difelikefalin in KALM-1 auf (7,4 % vs. 1,1 %), nicht aber in KALM-2 (5,5 % in beiden Armen). In beiden Studien bestand eine numerische Häufung von Somnolenz (4,2 % vs. 2,1 %) und von einer Veränderung des Gemüts- und kognitiven Zustandes (4,0 % vs. 2,8 %). Nach Einschätzung der europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sind diese UE möglicherweise auf eine zentrale Wirkung von Difelikefalin zurückzuführen (3).

## **Bewertung von Effektivität und Sicherheit**

Die gepoolten Studiendaten von KALM-1 und KALM-2 zeigen einen signifikanten Effekt auf den Juckreiz von Patienten mit CKD-aP. Das Ausmaß des Effektes ist aus Sicht der AkdÄ gering und beeinflusst nicht signifikant (5-D Pruritus) bzw. nicht klinisch relevant (SKINDEX-10) die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Es ist unklar, ob bei einer adäquaten Umsetzung der Vergleichstherapie (insbesondere Emollienzen und Gabapentin/Pregabalin) ein signifikanter Behandlungsunterschied bestehen würde.

Aufgrund des Studiendesigns ist es nicht möglich, Difelikefalin in die vorhandenen therapeutischen Optionen einzuordnen. Aus Sicht der AkdÄ könnte geprüft werden, ob ein indirekter Vergleich mit Pregabalin/Gabapentin über den Brückenkomparator Placebo möglich ist. Unter Pregabalin und Gabapentin wurde der VAS-Score durchschnittlich um 4,95 cm stärker reduziert als unter Placebo (2).

Die insgesamt geringere Effektivität von Difelikefalin in der Studie KALM-2 lässt sich nicht durch die ethnischen Unterschiede der untersuchten Patientenpopulationen erklären. Eine Subgruppenanalyse zeigte eine sehr ähnliche Effektivität von Difelikefalin bei weißen und bei schwarzen bzw. afroamerikanischen Patienten (primärer Endpunkt, Metaanalyse: RR 1,50 vs. 1,49). Die geringere Effektivität von Difelikefalin in der kleinen Gruppe (n = 82) von Patienten nicht schwarzer und nicht weißer Ethnizität ist am ehesten zufallsbedingt.

In der gepoolten Analyse von KALM-1 und KALM-2 traten unerwünschte Ereignisse unter Difelikefalin signifikant gehäuft auf. Die numerische Häufung von neurologisch-psychiatrischen Erkrankungen kann am ehesten auf eine zentrale Wirkung von Difelikefalin zurückgeführt werden. Es ist auf Basis der vorliegenden Studiendaten nicht möglich, seltene oder spät auftretende UE zu beurteilen.

## **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da der pU keine geeigneten Studiendaten vorlegen kann. Die AkdÄ folgt dieser Einschätzung, da die Dauer der vorgelegten Studien für eine chronische Erkrankung zu kurz ist und die ZVT nicht adäquat umgesetzt wurde.

## **Fazit**

Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der **Zusatznutzen** von Difelikefalin bei erwachsenen Hämodialysepatientinnen und -patienten mit CKD-aP **nicht belegt** ist.

## **Literaturverzeichnis**

1. Stander S, Zeidler C, Augustin M et al.: S2k-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus. J Dtsch Dermatol Ges 2022; 20: 1386-1402.
2. Hercz D, Jiang SH, Webster AC: Interventions for itch in people with advanced chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev 2020; Issue 12: CD011393.
3. European Medicines Agency (EMA): Kapruvia® – Difelikefalin: EPAR (Assessment Report): [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kapruvia-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kapruvia-epar-public-assessment-report_en.pdf) (letzter Zugriff: 12. Januar 2023). EMA/152430/2022, Procedure No. EMEA/H/C/005612/0000. Amsterdam, 24. Februar 2022.