



IL PRURITO UREMICO: UNA SFIDA NON RISOLTA

F. Aucella, A. Gesuete

Struttura Complessa di Nefrologia e Dialisi, Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, San Giovanni Rotondo (FG)

Uremic pruritus: an unresolved challenge

Pruritus is a common and unpleasant symptom in the dialysis setting, affecting about half of all hemodialysis and peritoneal dialysis patients. It has a great impact on patients' quality of life and is also associated with increased mortality. The pathogenesis of uremic pruritus (UP) is clearly multifactorial and still poorly understood. At least four main hypotheses have been put forward: dermatological abnormalities, an immune-system derangement that results in a proinflammatory state, an imbalance of the endogenous opioidergic system, and a neuropathic mechanism. The neurophysiology of itch has been shown to be quite similar to that of pain, supporting the hypothesis that the two phenomena may be closely related in dialysis patients, who often also experience uremic neuropathy. Moreover, an array of other triggering factors may include uremic toxins, systemic inflammation, cutaneous xerosis, and common comorbidities such as diabetes mellitus, endocrinopathies and viral hepatitis. The first step in the treatment of UP focuses on some general strategies that include the optimization of the dialysis schedule using biocompatible membranes such as polymethyl methacrylate, and the control of the divalent ion metabolism. The second step may be local therapy with skin emollients and capsaicin creams. More specific treatments that appear promising but have not been proven to be definitively efficacious include UVB light, gabapentin and the novel k-opioid-agonist nalfurafine. Nephrologists, who still tend to neglect this disabling symptom, need to be aware that UP is associated with poorer patient outcomes and that a stepwise therapeutic approach is now available. (G Ital Nefrol 2009; 26: 585-99)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Dialysis,
Epidemiology,
Pathophysiology,
Pruritus,
Quality of life,
Itch,
Treatment

PAROLE CHIAVE:

Dialisi,
Epidemiologia,
Fisiopatologia,
Prurito,
Qualità della
vita,
Terapia

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Filippo Aucella
Struttura Complessa di Nefrologia e
Dialisi
Ospedale "Casa Sollievo della
Sofferenza"
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere
Scientifico
71013 San Giovanni Rotondo (FG)
e-mail: faucel1@alice.it
f.aucella@operapadrepio.it

INTRODUZIONE

Il paziente uremico è affetto da una grande congerie di patologie dermatologiche, recentemente rivisitate in tutta la loro varietà (1-5), correlate non tanto o non solo alla malattia di base, quanto alla condizione uremica di per sé. Di fatto, patologie dermatologiche possono essere riscontrate nella quasi totalità dei soggetti uremici, spesso con un grave grado di compromissione della percezione di benessere e, di conseguenza, della qualità della vita, sino a determinare irritabilità, ansietà, instabilità emotiva e depressione. Inoltre, benché molte forme siano relativamente benigne, sono anche documentati quadri clinici severi e potenzialmente

pericolosi non solo *quoad valitudinem*, ma anche *quoad vitam*. È quindi rilevante identificare precocemente questi disturbi, il cui accertamento deve essere pratica clinica comune al fine di poter instaurare una terapia precoce.

In questo contesto generale, il prurito uremico (UP) rimane una delle manifestazioni di patologia cutanea più frequenti, più frustranti e potenzialmente causa di disabilità nell'uremico cronico in trattamento sostitutivo, interessando oltre il 50% dei pazienti, siano essi trattati con terapia extracorporea o con dialisi peritoneale (6-10). UP è certamente in grado di alterare profondamente la qualità di vita del paziente (11) e, a lungo termine, ne influenza la prognosi (10).

DEFINIZIONE

Il prurito è un sintomo estremamente comune che può associarsi ad una specifica patologia dermatologica o ad una malattia sistemica. Il prurito associato alla malattia renale cronica è stato quasi unanimemente definito come "uremico"; tuttavia, esso risulta essere solo una delle tante possibili manifestazioni dell'uremia cronica, ed è tipicamente assente nelle forme acute di insufficienza renale. Per questo alcuni Autori (12) ritengono che, non essendoci una chiara relazione di causa-effetto con l'uremia, il termine di prurito uremico potrebbe essere fuorviante, mentre meglio sarebbe definirlo *prurito associato all'uremia*. In ogni caso nella presente revisione si continuerà per comodità a definirlo UP.

Un secondo aspetto che può ancor meglio sottolineare l'importanza di questa distinzione è che nell'uremia si associano spesso diverse altre condizioni che, di per sé, si associano a prurito: patologie epatiche come le infezioni da HBV e HCV (13) o endocrine quali l'ipertiroidismo (14, 15). Queste patologie vanno attentamente valutate per una corretta diagnosi differenziale. Nella presente trattazione verrà preso in considerazione solo il prurito manifestantesi nel corso del trattamento sostitutivo cronico.

EPIDEMIOLOGIA

Negli anni '70 circa l'85% dei pazienti uremici risultava affetto da UP (16), ma già nel decennio seguente la prevalenza era scesa sino al 50-60% (8); nelle casistiche attuali questa oscilla tra il 22 (17) e il 50% (10). La prevalenza di UP è quindi diminuita negli ultimi decenni, verosimilmente in virtù di un generale miglioramento delle strategie dialitiche, vuoi in termini di biocompatibilità, vuoi in termini di efficienza di rimozione di piccole e medie molecole (12), tuttavia rimane presente in circa il 50% degli uremici in trattamento sostitutivo o con malattia renale cronica (CKD) (10, 18, 19).

Tra le più recenti *survey* spicca lo studio DOPPS (10) che ha chiaramente documentato come UP rimanga una problematica clinica di notevole rilievo nel corso dell'uremia. In particolare, si segnalava come il 46% dei pazienti fosse affetto da forme moderate o severe (Fig. 1), e che ben l'11% mostrasse forme addirittura estreme o invalidanti. Il dato più caratteristico dello studio DOPPS è senz'altro la grande variabilità riscontrata nella prevalenza di UP, sia tra una nazione e l'altra che tra diversi centri della stessa area. Infatti, prendendo in considerazione le forme moderato-severe, queste erano presenti nel 38% dei casi in Francia, nel 45% in Giappone e USA, sino al 55%, il dato più

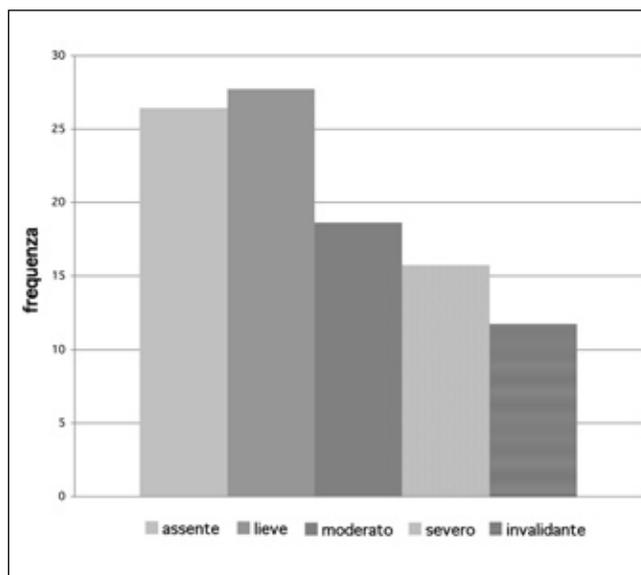


Fig. 1 - Frequenza e gravità dell'UP riportata dallo studio DOPPS (modificata da 10).

elevato riscontrato proprio in Italia. Addirittura, anche tra vari centri di una stessa nazione vi erano grandi differenze di prevalenza, oscillando dal 5 sino al 75% (10). Confrontando poi i dati del DOPPS I (1996-1999) e del DOPPS II (2002-2003) si nota come vi sia stato un lieve aumento dei pazienti che non lamentano UP, dal 26 al 29%, e un piccolo decremento di quelli che lamentano il sintomo in forma moderato-severa (10).

L'età pediatrica sembra fortunatamente quasi esente da tale problematica, segnalata solo nel 9% dei pazienti e generalmente con bassa intensità (20).

PATOGENESI

L'ostacolo principale che spesso non consente di pianificare una terapia efficace per UP è la scarsa conoscenza degli esatti meccanismi patogenetici; se a ciò si aggiunge la grande eterogeneità clinica, risulta evidente come anche le revisioni sistematiche sono complesse e irte di ostacoli.

Le principali cause del sintomo prurito associato all'uremia possono essere suddivise in due gruppi principali (21): quelle correlate direttamente all'uremia, come UP propriamente detto, la xerosi cutanea, l'anemia e l'iperparatiroidismo secondari, ovvero quelle non legate alla condizione uremica, ma spesso concomitanti, come la senescenza, il diabete mellito, le epatopatie, l'ipotiroidismo, la terapia farmacologica, l'ipercalcemia, la carenza di ferro e le patologie linfoproliferative (Tab. I).

Data la congerie di possibili cause, spesso coesistenti, negli anni si sono succedute diverse ipotesi e model-

TABELLA I - POSSIBILI CAUSE DI PRURITO NELL'UREMIA TERMINALE

CORRELATE ALL'UREMIA	DA CONDIZIONI COMORBIDE
Prurito uremico	Diabete mellito
Xerosi cutanea	Epatopatie
Anemia	Patologie linfoproliferative
Iperparatiroidismo	Terapia farmacologica
Dialisi inadeguata	Ipercalcemia
Accumulo di Beta 2 microglobulina	Ipotiroidismo
Accumulo di Alluminio	Stati carenziali, es. di ferro

li per rendere conto della patogenesi di UP. Ad oggi le principali teorie sono quattro: la teoria immunologica, quella oppioide, la neuropatica e la dermatologica, nessuna escludente il concorso delle altre. Concomitano poi una grande varietà di fattori di rischio che saranno esplicitati a parte.

TEORIA IMMUNOLOGICA

Nei pazienti emodializzati che lamentano UP si riscontrano una serie di fenomeni che indicano un'alterazione dello stato immunitario: aumentata differenziazione dei linfociti *T-helper* di tipo 1, elevati livelli di proteina C reattiva (PCR) e interleuchina-6 (IL-6), elevato numero di cellule CD4+ esprimenti recettori per le chemochine (CXCR3) o secernenti interferon- γ (22). È inoltre frequente osservare una leucocitosi e bassi livelli di albuminemia, entrambi condizioni che predicono l'insorgenza del sintomo (10). È stato quindi supposto che UP derivi da una alterazione dello stato immunitario che esita in una condizione di infiammazione cronica, causa ben nota di prurito cutaneo. Sia nei soggetti sani che in quelli affetti da dermatite atopica l'iniezione s.c. di sostanze attivanti il complemento o di IL-2 è in grado di scatenare il sintomo (23), così come la terapia con interleuchine nei soggetti affetti da patologia neoplastica determina prurito e lesioni cutanee eritematose (24). La relazione tra UP e infiammazione cronica in dialisi è stata più volte confermata (25, 26), e potrebbe rendere altresì ragione del nesso che lega UP con le epatopatie (10, 26, 27). Infatti, l'infezione da virus dell'epatite B o C determina uno stato di stress ossidativo con aumentati livelli circolanti di molecole di adesione e di citochine di tipo pro-infiammatorio e con proprietà di chemo-attrazione (28).

La validità della patogenesi immunologica viene confermata dall'efficacia di terapie fisiche o farmacologi-

che con effetti immunomodulanti, quale l'irradiazione con raggi ultravioletti di tipo B (UVB) (29), o l'utilizzo di farmaci immunosoppressori, come il tacrolimus (30, 31), la talidomide (32) e la ciclosporina-A (33). Queste modalità di trattamento hanno in comune la capacità di far diminuire la produzione di citochine pro-infiammatorie: UVB attenua la differenziazione dei linfociti *T-helper* di tipo 1 e diminuisce la produzione di IL-2 (34, 35); la talidomide inibisce i *T-helper* facendo calare i livelli di TNF (36) ed infine il tacrolimus blocca l'attivazione dei linfociti T inibendo la calcineurina (37).

La pratica clinica quotidiana dei pazienti dializzati ha fornito indirettamente ulteriori supporti a questa teoria. Ad esempio, la somministrazione di statine sembra attenuare UP, un effetto spiegato con la capacità di questa classe di farmaci di diminuire i livelli di PCR e di citochine pro-infiammatorie. E poiché in questi pazienti lo stato infiammatorio determina una più elevata mortalità (38), sembra essere così esplicitato un ulteriore legame tra UP e mortalità (10).

TEORIA OPIOIDE

Negli ultimi anni ha trovato sempre maggiore interesse e riscontri il ruolo del sistema oppioide endogeno nella patogenesi del prurito in generale, e di UP in particolare (39). I recettori oppioidi possono svolgere azioni divergenti sul sintomo prurito, in quanto la stimolazione dei recettori κ con agonisti riduce il sintomo, quella dei recettori μ lo esalta. Di conseguenza sono stati effettuati tentativi di trattamento di UP con gli antagonisti dei recettori μ o gli agonisti dei recettori κ (40). Una possibile spiegazione dei diversi effetti dei sistemi oppioidi μ e κ risiede nel fatto che, benché entrambi i recettori mediano la loro azione tramite lo stesso meccanismo cellulare, essi sono dislocati in diversi tipi di neuroni con connessioni dirette tra l'uno e l'altro per esercitare l'interazione tra stimolazione e inibizione (41).

I recettori oppioidi μ sono in grado di scatenare l'insorgenza del prurito tramite la loro azione sul sistema nervoso centrale (42, 43) che si esplica tramite la disinibizione della risposta centrale al prurito come risultato dell'azione antinocicettiva (44). Tuttavia, gli agonisti del sistema κ possono bloccare il prurito indotto dalla morfina con un effetto centrale (45), pur mantenendo o aumentando la sensibilità antinocicettiva, per cui la riduzione del sintomo può essere dovuta ad una azione diretta su una o più aree cerebrali o ad un *feedback* positivo indotto dagli stimoli cutanei a livello del midollo spinale. UP sarebbe quindi indotto da un relativo "sbilanciamento" del sistema oppioide derivato a sua volta da alterati livelli di neuro peptidi e/o endorfine. Tra i neuropeptidi è coinvolta la sostan-

za P, un neurotrasmettitore appartenente alla famiglia delle tachichinine (46), che è in grado di stimolare i recettori μ del sistema oppioide sia a livello centrale che periferico, favorendo l'insorgenza di UP. La sua azione è quindi indipendente dal coinvolgimento dei mastociti, il che spiegherebbe da un lato l'inefficacia degli antistaminici, dall'altro l'utilità delle creme alla capsaicina, sostanza che ne riduce le concentrazioni a livello periferico, o l'uso dell'agonista dei recettori κ , la nalfurafina (47, 48).

Oltre al ruolo dei neuropeptidi, è stato anche dimostrato un alterato rapporto endorfine β /dinorfina A, con valori più elevati rispetto ai soggetti di controllo e con una relazione diretta con l'intensità del sintomo (49). La dinorfina A è un agonista del recettore κ , mentre la β endorfina è un agonista del recettore μ , suggerendo quindi che tale alterato rapporto di endorfine contribuisca all'iperattività del recettore μ del sistema oppioide nell'uremia cronica. Anche in questo caso vi sono indirette conferme farmacologiche, dato che vi è una diretta relazione tra intensità di UP e sensibilità al naltrexone, un antagonista del recettore di tipo μ , (50, 51), pur se non tutte le esperienze fatte con tale farmaco sono state positive (17).

TEORIA NEUROPATICA

Oggi abbiamo una conoscenza sufficientemente dettagliata delle vie nervose che determinano il prurito, che mostrano notevoli similarità con la neurofisiologia del dolore. Infatti, come per il dolore, anche per il prurito è stato identificato un gruppo di fibre di tipo C specificatamente deputate alla conduzione di tale stimolo (52), in grado di attivare i neuroni midollari che poi trasmettono il segnale alla regione talamica (53). Queste fibre, sempre distinte da quelle che conducono gli stimoli nocicettivi, sono presenti negli strati profondi dell'epidermide o nella giunzione tra derma ed epidermide ove interagiscono con i mastociti i quali influenzano la mediazione del prurito rilasciando sostanze come l'istamina, l'IL-2, alcune proteasi, il TNF (39). Tra le altre, l'istamina è caratteristicamente in grado di stimolare queste terminazioni nervose sia a livello dei recettori H1, ma anche tramite i recettori H4: la presenza di ulteriori recettori spiegherebbe, tra l'altro, l'inefficacia degli antagonisti dei soli H1 (54).

Nei dializzati queste fibre specifiche per UP possono mostrare un pattern anormale di innervazione cutanea (55). Questo riscontro, in verità controverso (56), suggerisce la possibilità che gli uremici sviluppino specifiche alterazioni anatomiche del derma, come una differente innervazione, che spiegherebbe l'estrema frequenza e intensità del sintomo. Ac-

canto ad alterazioni anatomiche, sono segnalate anche alterazioni funzionali, come reazioni cutanee all'istamina o alla serotonina meno spiccate rispetto ai soggetti sani, ma con una più intensa sintomatologia pruriginosa, come per una maggior sensibilità centrale al prurito e/o una ridotta soglia di percezione (57), verosimilmente in rapporto alla neuropatia periferica tipica dell'uremia (58).

Data la similarità delle vie neurofisiopatologiche del dolore e del prurito, è stata avanzata la possibile utilità del gabapentin, un farmaco antiepilettico usato per il controllo del dolore neuropatico, che ha trovato positivi riscontri in letteratura (59, 60).

TEORIA DERMATOLOGICA

Nello stato uremico la cute va incontro a numerose alterazioni che possono dar esito a vari quadri clinici (1-5). Il più comune è la xerosi cutanea (61), causata dall'atrofia delle ghiandole sudoripare e sebacee, da una difettosa produzione del sudore, dall'alterazione dell'idratazione cutanea e probabilmente da un tipico e anormale pattern di innervazione della cute (55, 56). La xerosi potrebbe spiegare l'alta prevalenza di UP (62, 63), ma non sempre è possibile documentare una relazione tra il grado di idratazione della cute, espresso come perdita di acqua transepidermica (*trans-epidermal water loss* o TEWL) e UP (64, 65).

Indagini più recenti indicano che lo strato corneo dell'epidermide va considerato come un complesso di "mattoni e cemento", in cui i primi sono i cheratinociti, il secondo è rappresentato dallo strato lipidico intercellulare. Anomalie di tale "cemento", come ad esempio una ridotta concentrazione di glicerolo, si associano sia a secchezza della cute che alla perdita della sua funzione di barriera (66). Quest'ultima è una funzione fondamentale dell'epidermide che non sempre viene adeguatamente rispecchiata dai valori di TEWL, specialmente nei neonati, negli anziani, negli stati di stress, nonché nell'ittiosi e nell'uremia (65). La perdita dell'integrità della cute suggerisce comunque una perdita di coesione tra i cheratinociti, cui dovrebbe associarsi anche una alterazione dell'organizzazione lipidica. Lo studio di Yosipovitch et al. (67) ha recentemente dimostrato la perdita dell'integrità della barriera epidermica nei pazienti uremici, con una relazione negativa tra contenuto di glicerolo e secchezza cutanea, ma senza alterazioni dell'ultrastruttura dello strato corneo o del doppio strato lipidico intercellulare. Sembra quindi che l'alterazione tipica dell'uremia sia la perdita dell'integrità della barriera cutanea, ma non il suo grado di permeabilità (67).

Una ulteriore e tipica alterazione della cute uremica è un pH cutaneo maggiore rispetto ai soggetti

sani, che renderebbe ragione dell'alta prevalenza di secchezza cutanea nell'uremia. L'alterazione del pH cutaneo sarebbe imputabile all'attivazione di alcune serin-proteasi con degradazione di enzimi del metabolismo dei lipidi e di proteine dei desmosomi cutanei; tuttavia, non vi è una diretta relazione tra pH cutaneo e UP (68).

Correlato alle alterazioni cutanee, benché non limitato ad esse, è anche quel filone di studi che ha posto in relazione UP con le alterazioni del metabolismo osseo e degli ioni divalenti tipico dell'uremia.

Già 40 anni or sono Massry (69) aveva suggerito che l'iperparatiroidismo secondario potesse avere un ruolo di rilievo nella patogenesi di UP. A dispetto di tale ipotesi, i rapporti tra PTH circolante e UP non sono concordi (70): mentre infatti vi sono segnalazioni di un miglioramento di UP dopo paratiroidectomia (71), altri Autori hanno messo in dubbio un eventuale ruolo diretto del PTH su UP (72, 73). Sicuramente però un elevato prodotto calcio-fosforo si correla in maniera significativa con UP (8, 70, 74-76), verosimilmente tramite una elevata concentrazione di calcio ioni negli strati profondi dell'epidermide (75) e la formazione di cristalli di fosfato di calcio che sono in grado di stimolare i recettori del prurito e la cui entità correla con l'intensità del sintomo. La causa di questo alterato gradiente degli ioni calcio nella cute potrebbe essere l'alterazione della funzione di barriera dei cheratinociti prima citata ovvero alterazioni della funzione di selettività della membrana cellulare basale. Inoltre, lo strato corneo dei soggetti affetti da UP appare più spesso, forse proprio a causa dell'elevata concentrazione di ioni calcio (77). Dall'insieme di queste osservazioni si ipotizza che un gradiente anomalo degli ioni calcio nella cute possa essere coinvolto nella patogenesi e/o nella persistenza di UP. Esso potrebbe esserne la causa indiretta, determinando alterazioni del microambiente delle terminazioni nervose sensoriali che conducono la sensazione del prurito, poiché la concentrazione di ioni calcio nel liquido extracellulare è in grado di influenzare i canali ionici a dipendenza di voltaggio. In tal modo, la soglia per la sensazione del prurito sarebbe resa più bassa per le modifiche delle fibre di tipo C non mieliniche che trasmettono le sensazioni del freddo, del dolore e del prurito, in accordo con le teorie correntemente ritenute valide (78). Come si nota, in queste osservazioni le teorie dermatologica e neuropatica si uniscono in una patogenesi comune.

Ulteriore ipotesi correlabile ad alterazioni dermatologiche in corso di uremia, è l'accumulo di β_2 -microglobulina (β_2 -m) nella cute. Diversi studi hanno posto in relazione UP con gli elevati livelli circolanti di β_2 -m (74) ed è stata altresì dimostrata una relazione diretta tra durata della dialisi e livelli cutanei di tale sostanza (79) ma, ciò nonostante, non vi è evidenza di un

ruolo di causa ed effetto tra β_2 -m e UP. Difatti, benché β_2 -m sia la principale responsabile dell'amiloidosi dialitica, quest'ultima è difficilmente causa di UP, in quanto l'accumulo al di fuori delle sedi articolari è minimo (80). Resta da verificare se i livelli di β_2 -m non siano invece la spia dell'accumulo e del ruolo patogenetico di altre medie molecole in grado di determinare UP.

ALTRI FATTORI DI RISCHIO

Molti altri fattori sono stati proposti e studiati come causa di UP, tra gli altri l'ipervitaminosi A (81), elevati livelli sierici di magnesio (70), di alluminio (82), di acidi biliari (83) della sostanza P (46). Anche l'anemia è stata chiamata in causa come fattore predisponente, ma senza trovare conferme al riguardo (84). Com'era ovvio, anche i livelli di istamina, rilasciata dai mastociti in risposta alla sostanza P, sono stati implicati nella patogenesi di UP: difatti il numero dei mastociti presenti nel derma dei pazienti uremici è aumentato così come si riscontrano elevati livelli di istamina e triptasi (85, 86). Il ruolo del livello sierico di serotonina (5-idrossitriptamina, 5-HT) nei dializzati è più discusso, certo è che *trial* clinici che impiegavano inibitori del recettore di 5-HT hanno dato risultati contrastanti (87, 88).

La grande varietà di molecole chiamate in causa non esclude un possibile ruolo per ognuna di esse, ma sottolinea la grande complessità del quadro clinico dell'uremia.

TEST DI VERIFICA

1) I raggi ultravioletti (UVB) hanno efficacia nel trattamento di UP per:

- Miglioramento della xerosi cutanea
- Diminuzione delle concentrazioni di calcio libero nell'epidermide
- Riduzione della differenziazione dei linfociti *T-helper* di tipo 1 e diminuzione della produzione di IL-2
- Miglioramento dell'attività delle ghiandole sebacee e sudoripare
- Riduzione della sensibilità delle fibre nervose del derma.

2) La teoria oppioide di UP e il conseguente uso di farmaci attivi sul sistema oppioide si basa su:

- Alterazioni dei livelli di neuro peptidi ed endorfine endogene
- Aumentati livelli di dinorfina A
- Mutazioni geniche dei recettori κ
- Mutazioni geniche dei recettori μ
- Bassi livelli di acetilcolina.

3) L'alterazione cutanea più comune nei pazienti uremici è:

- a. Il pemfigo bolloso
- b. La calcifilassi
- c. Il lichen planus
- d. La xerosi
- e. L'ittiosi.

COME SI SCATENA IL SINTOMO PRURITO

Esistono quindi diversi meccanismi che possono scatenare il sintomo (Fig. 2). Il meccanismo classico prevede il rilascio di istamina da parte dei mastociti (89), meccanismo avvalorato dal fatto che la terapia con UVB riduce il numero di mastociti e migliora sensibilmente UP, anche se non vi è relazione tra numero di mastociti e UP (90). In tal caso la via finale comune comprenderebbe le seguenti tappe (21):

a) diverse sostanze o condizioni determinano un ambiente favorevole allo scatenarsi del sintomo (alluminio, β 2-m, anemia, xerosi, ipervitaminosi A, elevato rapporto Ca-P, PTH, alterazioni dello stato immunitario ecc.);

b) in risposta a tali stimoli i mastociti rilasciano istamina, la quale stimola le terminazioni nervose;

c) le terminazioni nervose trasmettono il segnale e d) attivano alcune aree corticali determinando la percezione del sintomo;

e) per un riflesso assonale le terminazioni nervose rilasciano localmente neuropeptidi;

f) i neuropeptidi aggravano il prurito causando accumulo di cellule infiammatorie e rilascio di ulteriori mediatori del prurito.

È però anche possibile che siano direttamente le alterazioni cutanee (Fig. 2 A2) a stimolare le terminazioni nervose, ovvero che queste ultime mostrino alterazioni anatomiche che ne esaltino la sensibilità (Fig. 2 A3), o infine che siano squilibri centrali di neurotrasmettitori (Fig. 2 A4) a causare una esaltata sensibilità al sintomo.

Come già detto, nessuna delle ipotesi esclude la compartecipazione delle altre.

CARATTERISTICHE CLINICHE

UP rimane una diagnosi di esclusione, resa più difficile dalle lesioni da grattamento quasi sempre presenti e che possono configurare altre condizioni sovrapposte come il *lichen simplex*, la prurigo nodularis e le papule cheratotiche, la follicolosi ipercheratosica.

Le caratteristiche cliniche di UP differiscono spesso

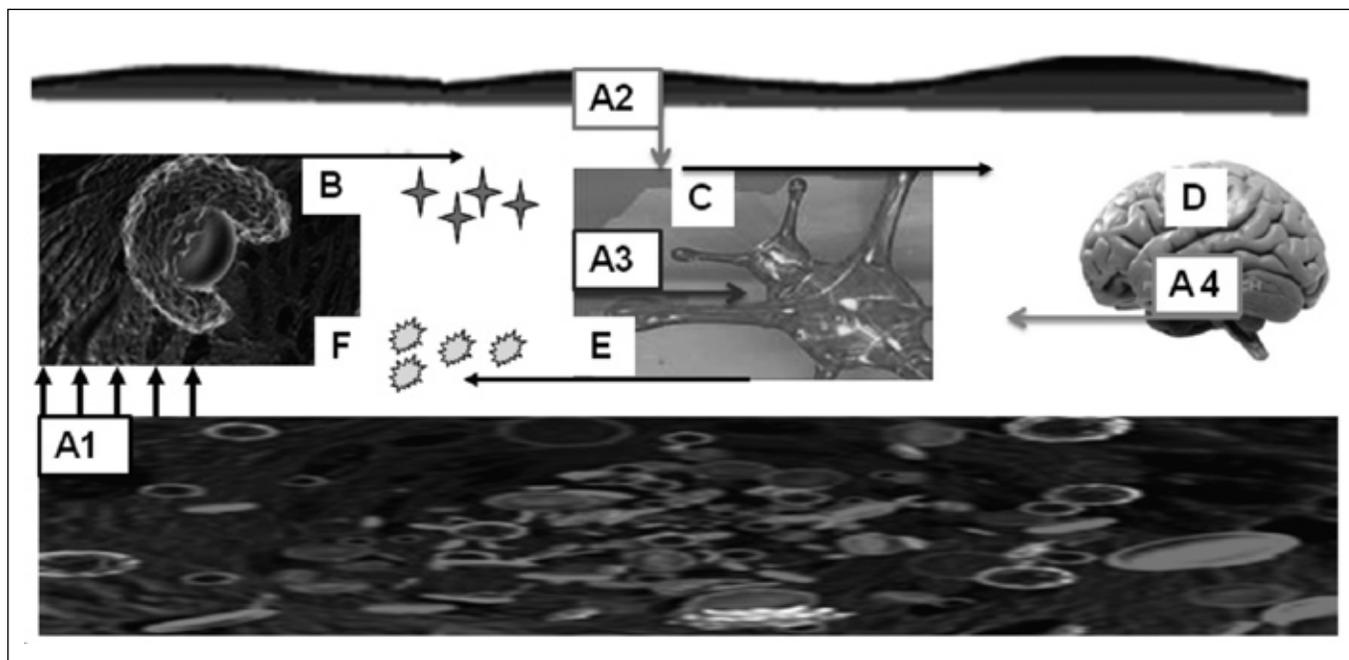


Fig. 2 - Possibili vie patogenetiche di UP.

Legenda: nell'ipotesi classica (A1) diverse sostanze presenti nel torrente ematico diffondono nel derma e vengono a contatto con i mastociti; (B) questi rilasciano istamina, la quale (C) stimola le terminazioni nervose che attivano alcune aree corticali (D) determinando la percezione del sintomo; per un riflesso assonale le terminazioni nervose (E) rilasciano localmente neuropeptidi i quali aggravano il prurito causando accumulo di cellule infiammatorie (F) e rilascio di ulteriori mediatori. È però anche possibile che UP venga indotto da vie diverse: dalle alterazioni cutanee tipiche dell'uremia (A2) che potrebbero stimolare direttamente le fibre nervose (C), o dalle alterazioni delle stesse fibre deputate alla sensazione del prurito (A3) o infine da uno squilibrio centrale di neurotrasmettitori (A4).

da paziente a paziente e, nel tempo, nello stesso soggetto. Benché alcuni pazienti ne soffrano per pochi minuti al giorno in uno o più episodi, lo spettro della sintomatologia arriva sino a quadri intrattabili di prurito persistente e continuo. Ancora, il sintomo può manifestarsi ogni giorno o una volta a settimana, o anche solo mensilmente, ma generalmente è più severo nelle ore notturne (9, 19, 91). Esso è generalizzato, più intensamente riferito al dorso (6, 9, 10), ma sono colpiti anche braccia, capo e addome (19). UP varia anche in base alle attività svolte nel corso della giornata (9, 10, 91): è esacerbato dal riposo, dalla cute secca, dal freddo e dallo stress, mentre è alleviato dal caldo e dall'attività fisica.

In alcuni studi epidemiologici UP risulta essere direttamente correlato ad una maggiore età dialitica (74), ma le survey più ampie, come il DOPPS, documentano una ridotta prevalenza nei soggetti dializzati per più di 10 anni (10). Al contrario, una elevata prevalenza è già presente all'inizio del trattamento sostitutivo, il che fa supporre che i pazienti non abbiano avuto il tempo di essere esposti alla pratica dialitica perché questa sia un determinante di UP, e che invece il sintomo derivi invece dalla condizione precedente di insufficienza renale cronica. Queste differenze però non erano spiegate da un diverso grado di funzione renale residua, per cui lo studio di UP andrà ampliato esaminandone caratteristiche e prevalenza negli stadi 3-4 della malattia renale cronica.

La valutazione di UP ha avuto negli ultimi anni una migliore standardizzazione grazie all'uso di alcuni semplici strumenti quali la scala visuale analogica, che consiste in una semplice linea etichettata alle estremità da uno 0 e all'altra da un 10, indicanti rispettivamente l'assenza totale o una gravissima intensità del sintomo. Questo strumento così semplice, autocompilato dai pazienti, è stato validato da Yosipovitch (91, 92) ed ha mostrato di poter fornire dati realistici sulla prevalenza e l'intensità del sintomo. Uno dei vantaggi dell'uso di scale e/o questionari è la possibilità di confrontare diversi trattamenti in maniera semplice e riproducibile (93).

In ogni caso, la valutazione clinica del paziente con UP non può prescindere da una attenta indagine anamnestica che in primis escluda altre cause quali epatopatie, infezione da HIV, endocrinopatie, e poi indagini sulla durata della malattia renale cronica e del sintomo, sulle sue caratteristiche, sui fattori che lo alleviano o lo esacerbano, sulle terapie farmacologiche in atto. Il sintomo andrà poi graduato con apposite scale di valutazione (VAS) e dovrà esserne quantizzato l'impatto sulla qualità di vita. L'esame fisico dovrà essere rivolto alla ricerca di segni di cronicità e gravità come lesioni da escoriazione, lichenificazione della cute, *prurigo nodularis* (2, 11).

La prescrizione del trattamento dialitico deve essere

monitorata per valutarne efficienza, biocompatibilità, e tutte le altre possibili cause scatenanti o concause di UP.

DIAGNOSI

Come già detto, la definizione di UP è in realtà un misnumero, dato che non tutti i pazienti uremici soffrono di prurito, che esso non si correla con la gravità dell'insufficienza renale e non è presente nelle forme acute di danno renale. A riprova, la biopsia cutanea in questi pazienti non è mai indicativa. Poiché tuttavia è necessaria una definizione epidemiologica, si fa abitualmente riferimento ai criteri proposti da Zucker e Yosipovitch (9) per porre una diagnosi comunemente accettata (Tab. II).

PROGNOSI

Il rilievo che oggi si attribuisce a UP deriva dal fatto che esso, benché ancora sottostimato e scarsamente trattato, influenza grandemente sia la qualità che l'aspettativa di vita del paziente uremico.

UP, specie quando persistente e intrattabile, è un sintomo con impatto potenzialmente devastante sullo stato psico-fisico del paziente, con conseguente peggioramento dell'astenia, dello stato di agitazione sino a quadri di depressione (9, 10, 91). Adoperando modelli standardizzati per l'analisi della qualità di vita, come l'SF-36 o l'SF-12QoL, si è potuto documentare come i pazienti con UP avessero più bassi punteggi sia per quanto riguarda il benessere fisico che quello psichico (10).

D'altro canto UP influenza grandemente la qualità del sonno (9, 10, 91). I pazienti affetti dichiarano frequentemente di non riuscire a dormire la notte e di avere di conseguenza sonnolenza nelle ore diurne, con la chiara percezione di non riuscire a dormire abbastanza per riposare adeguatamente: tutti questi sintomi sono chiaramente attribuiti a UP (9, 90), che difatti si intensifica nelle ore notturne.

I disturbi del sonno non sono solo sintomi di una bassa qualità di vita, ma hanno anche un notevole impatto sulla prognosi. Gli studi DOPPS hanno chiaramente dimostrato come i soggetti con UP avessero un rischio di morte significativamente superiore a quello dei pazienti esenti dal sintomo, rispettivamente del 13% nel DOPPS1 e del 21% nel DOPPS2, con un maggior rischio del 17% quando si combinavano i due studi. Tale rischio era presente nonostante l'aggiustamento dei dati per numerose variabili ma, quando nelle variabili era inserita la qualità del sonno, diventavano non significative le relazioni con la qualità di vita fisica

TABELLA II - CRITERI PER LA DIAGNOSI DI PRURITO UREMICO (MODIFICATA DA 9)

1. Il sintomo compare subito dopo l'inizio della dialisi, ovvero in maniera capricciosa, senza evidenza di alcuna altra malattia che ne possa essere causa;
2. Tre o più episodi in meno di due settimane, con più episodi nella stessa giornata della durata almeno di alcuni minuti, con evidente malessere del soggetto;
3. Comparsa del sintomo in maniera regolare per sei mesi, pur se con frequenza inferiore del criterio n. 2.

e mentale e, ancor più rilevante, con la mortalità. Risulta quindi chiaro come i disturbi del sonno spieghino in larga parte la minore aspettativa di vita dei pazienti con UP. I dati del DOPPS sono stati poi confermati da un recente lavoro Giapponese in cui i pazienti erano seguiti al *follow-up* per 24 mesi o sino al decesso; anche in questa casistica la prognosi *quoad vitam* dei pazienti con UP era peggiore, e UP si rivelava un fattore indipendente di rischio (74) (Fig. 3).

Tutte queste analisi rivelano delle precise mancanze nella cura di questi pazienti, peraltro non le uniche nella fattispecie della malattia renale cronica, che possono configurare quello che è stato definito "nichilismo terapeutico". Infatti il sintomo UP risulta essere scarsamente ricercato, diagnosticato e ancor meno adeguatamente trattato, al contrario di quanto avviene nell'insufficienza epatica, in cui il prurito è addirittura una indicazione al trapianto di fegato (94). Parimenti, alcuni Autori hanno suggerito di considerare l'UP intrattabile una indicazione preferenziale per il trapianto di rene (12, 21).

TEST DI VERIFICA

4) L'aumentata mortalità nei pazienti con UP è probabilmente legata a:

- a. Più elevata età dialitica
- b. Maggior comorbidità
- c. Disturbi del sonno
- d. Maggiori livelli di iPTH
- e. Elevati livelli del prodotto calcio-fosforo.

5) La scala visuale analogica è:

- a. Un'indagine di microscopia elettronica della biopsia cutanea
- b. Un'indagine di microscopia ottica della biopsia cutanea
- c. Un sistema per esaminare la cute del paziente con UP

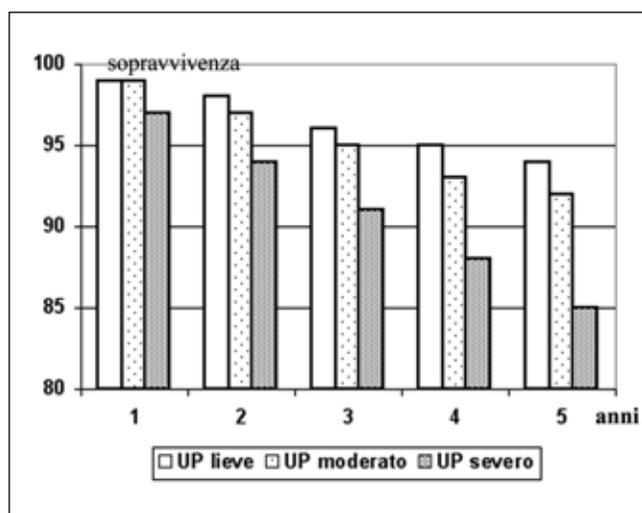


Fig. 3 - UP e mortalità in dialisi (modificato da 74).

- d. Un sistema di punteggio che il medico assegna al sintomo UP
- e. Un metodo di autovalutazione del sintomo da parte del paziente.

6) Gli studi DOPPS 1 e 2, combinati, hanno attribuito ai pazienti con UP un rischio di mortalità aumentato del:

- a. 25%
- b. 20%
- c. 17%
- d. 5%
- e. Nessun maggior rischio.

TERAPIA

Il trattamento di UP rimane tutt'ora una sfida non risolta, e non potrebbe essere diversamente vista l'alea di incertezza sulla sua esatta patogenesi e la pluralità dei fattori predisponenti. Come per tutte le patologie che caratterizzano lo stato uremico, una condizione preliminare del trattamento è una buona depurazione attraverso la dialisi che, anzi, è stata spesso usata come l'unico strumento per controllare il sintomo. Pertanto, prima di descrivere i possibili trattamenti farmacologici, rivisiteremo le strategie dialitiche poste in essere contro UP.

• Strategie dialitiche

In alcune casistiche UP viene descritto esacerbarsi prima della dialisi e scomparire dopo il trattamento, facendo quindi ipotizzare che la rimozione di tossine sia la procedura fondamentale per controllarlo (19).

In accordo con tale ipotesi alcuni lavori hanno documentato la riduzione di UP con l'aumentare della dose dialitica (95), riscontro confermato dal DOPPS 1, ma non dal DOPPS 2, in cui la relazione tra KT/V e UP non era significativa (10). Inoltre, addirittura si segnalano studi che indicano una relazione inversa, con UP peggiorato dall'incremento della dose dialitica (75), in contrasto con l'osservazione empirica che alcuni pazienti affetti da UP trovano sollievo immediatamente dopo il trattamento dialitico. In altri lavori i soggetti affetti da UP avevano livelli di urea più alti e tale valore si identificava come fattore di rischio alla regressione logistica multipla (74); tuttavia, se si valutava non il semplice livello di urea bensì un dato di efficienza dialitica come il KT/V, non si riscontrava alcuna relazione. Ciò potrebbe smentire la prima relazione ovvero potrebbe anche indicare che, poiché il KT/V non indica la rimozione di medie e grandi molecole, una maggiore efficienza in tal senso comunque potrebbe portare benefici sul controllo di UP (96).

A volte però UP può comparire o intensificarsi durante il trattamento, come per una reazione di ipersensibilità ad alcuni componenti del circuito extracorporeo: linee, aghi contenenti nichel, cateteri e altro (75). La membrana dialitica è un componente fondamentale del circuito extracorporeo, ma il rapporto tra UP e membrane dialitiche rimane abbastanza controverso. Difatti, secondo alcuni l'uso di membrane in polisulfone, in sostituzione dell'emophan o del cuprophan, può indurre un peggioramento di UP (97), mentre altri non hanno potuto riscontrare alcuna differenza (75). Molto più uniformi e concordi i dati che riguardano le membrane in polimetilmetacrilato (PMMA), specie quelle ad alto flusso, per le peculiari caratteristiche di biocompatibilità e di alta capacità assorbitiva, caratteristiche che insieme consentono una più elevata rimozione di citochine, tra cui l'IL-6 (98). Un primo studio Giapponese, di tipo *crossover* e prospettico, aveva documentato un buon controllo di UP, ma senza alcuna variazione significativa dei livelli di TNF- α (99). Due studi recenti hanno confermato e ampliato tale riscontro. Nello studio di Aucella et al. (93) l'intensità di UP, valutata con VAS, era nettamente ridotta con l'uso del PMMA. Un secondo studio Giapponese confermava sia che l'uso di membrane in PMMA ad alto flusso consente una significativa riduzione del prurito, effetto che inizia dopo una settimana di trattamento e persiste sino a otto settimane dalla sua sospensione; ma anche che non era possibile riscontrare differenti livelli di citochine, facendo quindi ipotizzare che altre sostanze fossero assorbite dalla membrana e fossero quindi implicate nella genesi di UP (100).

Questa ipotesi ha trovato ulteriori conferme in recenti studi di proteomica applicata alla dialisi. Con queste nuove metodologie di studio è stato possibile

documentare come siano diversi i profili delle proteine plasmatiche tra soggetti normali e pazienti dializzati, differenze che sono verosimilmente implicate nello sviluppo delle complicanze croniche dell'uremia terminale (101). Le membrane in PMMA, in particolare quelle della serie BG-U che hanno una superficie debolmente anionica, possono infatti rimuovere tramite adsorbimento un'ampia gamma di soluti nello spettro delle medie molecole e tale loro capacità ha consentito di ridurre significativamente il prurito lamentato dai pazienti dopo 8 settimane di trattamento (101). Tra le altre erano adsorbite sulla membrana componenti con PM 160.000 Da che hanno mostrato la capacità di stimolare le mast-cellule. Nell'insieme, questi dati delineano per le membrane in PMMA un preciso ruolo nell'ottimizzazione della strategia dialitica che rimane la base di qualsivoglia approccio alla terapia di UP. Infine, alcuni segnalano la scomparsa del sintomo dopo trapianto renale (102), ma l'esperienza comune non è così univoca.

• *Terapie farmacologiche*

Come per le strategie dialitiche, anche per la terapia farmacologica di UP vanno preliminarmente modificati tutti i possibili fattori aggravanti il sintomo o con un possibile ruolo causale. Pertanto, andrà corretta l'anemia e controllati al meglio i disturbi del metabolismo minerale, con particolare attenzione al raggiungimento dei target indicati dalle Linee Guida per la fosforemia, la calcemia e il loro prodotto, i valori di iPTH. Fatto ciò, UP non va considerato una conseguenza inevitabile dell'uremia, ma va pianificata una strategia di intervento a passi successivi, a partire dai trattamenti topici sino a quelli più impegnativi. Recenti rivisitazioni dell'argomento hanno confermato tale approccio (2, 12, 74, 103, 104) (Tab. III).

I TRATTAMENTI TOPICI

L'approccio iniziale può basarsi su agenti topici quali gli emollienti, che si sono dimostrati efficaci in diverse casistiche (105, 106). Gli emollienti con elevato contenuto di acqua sono in grado di controllare UP e la xerosi nei pazienti emodializzati, riducendone altresì l'impatto psicologico (107). I medesimi effetti sono stati documentati con l'uso di preparazioni locali a base di lipidi naturali ed endocannabinoidi, in cui questi ultimi giocavano probabilmente un ruolo fondamentale (108). Poiché gli acidi grassi essenziali sono indispensabili per la normale fisiologia dell'epidermide, sono state testate con discreti effetti formulazioni di oli a base di acido linolenico (109, 110) di cui è stata ipotizzata una azione immunomodulante locale dopo assor-

TABELLA III - ALGORITMO DI TRATTAMENTO DI UP

Tappe	Possibili opzioni terapeutiche	Livello di evidenza	Nomi commerciali e dosi
STEP 1	<ul style="list-style-type: none"> • Ottimizzare la dialisi: efficienza, biocompatibilità, uso di membrane in PMMA • Controllo del metabolismo calcio-fosforo • Controllo iperparatiroidismo secondario 	3	filtri serie BG-U, Estor
STEP 2	<ul style="list-style-type: none"> • Emollienti ad alto contenuto di acqua 	3	Lenoxiol fluido, Leviax lozione, Cetafil crema; 2 applicazioni al dì.
STEP 3	<ul style="list-style-type: none"> • Creme alla Capsaicina allo 0,025% (<i>off-label</i>) • Capsule o creme a base di acido γ-linolenico 	1	Cerotto Bertelli, Dolpyc, Capsolin; 2 volte al dì.
		1	Primrose oil, 2 cps/die o Eucerin crema, 2 volte al dì
STEP 4	<ul style="list-style-type: none"> • Ciclo di terapia fisica con UVB (a banda ristretta) 	1	3 sedute a dì alterni, indi 1 a settimana, sino a n. 9 sedute totali
STEP 5	<ul style="list-style-type: none"> • Gabapentin post-dialisi (<i>off-label</i>) 	1	Neurontin, Gabapentin Teva, Gabapentin Sigma Tau; 100 mg post dialisi e successiva titolazione
STEP 6	<ul style="list-style-type: none"> • Carbone attivo per os 	1	6 gr/die per os
STEP 7	<ul style="list-style-type: none"> • Nalfurafina ev o Butorfanolo intranasale 	2	non ancora in commercio in Italia

bimento *trans* dermico (110). È stata anche postulata l'utilità di una supplementazione orale con acido gamma-linolenico, in quanto precursore degli eicosanoidi ad attività anti-infiammatoria e con possibili effetti modulanti la produzione di citochine (111). Altri composti topici contengono polidocanolo (112), una sostanza usata nelle terapie sclerosanti che possiede proprietà di anestetico locale, ma sicuramente più interessanti sono gli studi condotti con formulazioni a base di capsaicina. La capsaicina (trans-8-methyl-N-vanillyl-6-nonenamide), un alcaloide naturale estratto dalle piante, è in grado di ridurre i livelli della sostanza P nelle fibre sensoriali di tipo C a livello cutaneo con conseguente desensibilizzazione delle terminazioni nocicettive. Alcuni studi condotti con l'applicazione di creme alla capsaicina allo 0.025% hanno documentato un buon effetto sulla riduzione del prurito senza eventi avversi seri (113, 114), tuttavia queste formulazioni non possono essere applicate su grandi superfici perché determinano una sensazione di bruciore intenso.

Per gli effetti antinfiammatori sono state testate anche formulazioni a base di tacrolimus, un inibitore del-

le calcineurine. Un primo studio entusiasta (115) non è stato successivamente confermato (116), e la FDA ha altresì emanato un *black box* sui potenziali rischi di neoplasie cutanee con l'uso del tacrolimus (117), benché nei soggetti trattati con tale composto per dermatite atopica non si sia riscontrata una aumentata incidenza di neoplasie cutanee (118). Al momento comunque tale approccio non è raccomandato.

TRATTAMENTI FISICI

La fototerapia con raggi UVB ad ampio spettro, lunghezza d'onda tra i 280 e 315 nm, viene considerata da alcuni Autori la terapia di scelta per UP (119). Generalmente si utilizzano cicli di 8-10 sessioni di irradiazione totale iniziando con un ciclo di 3 sedute settimanali, indi proseguendo con 1 seduta a settimana. Il sollievo dal sintomo viene percepito già dopo la prima settimana e può persistere anche per alcuni mesi. Va comunque considerato il potenziale effetto carcinogenetico, maggiore nei casi di fototipo

cutaneo di tipo I e II, per cui hanno trovato applicazione maggiore gli UVB a spettro ristretto, in quanto causano raramente eritemi, scatenano meno altre forme di prurito e sono generalmente ritenuti più sicuri (36, 120). In generale, gli UVB possono svolgere la loro azione sia per le proprietà antinfiammatorie e per la documentata capacità di indurre l'apoptosi dei mastociti (121), sia per l'effetto di blocco sulla differenziazione dei *T-helper* di tipo 1 e la riduzione di concentrazione dell'IL-2 (34, 35). Pazienti con elevata fotosensibilità o in trattamento con farmaci fotosensibili vanno esclusi da tale terapia.

Nel trattamento di un sintomo così complesso e refrattario non sorprende che abbiano trovato spazio anche diverse pratiche di medicina "alternativa" tra cui l'agopuntura (122).

TRATTAMENTI SISTEMICI

I trattamenti farmacologici per via sistemica proposti per la cura di UP sono numerosi. Quelli più comunemente usati sono sicuramente gli antistaminici il cui effetto, probabilmente legato all'azione sedativa e di induzione di sonnolenza, è comunque scarso e di breve durata (123, 124). Una delle possibili spiegazioni della loro inefficacia è la presenza di molteplici recettori per l'istamina (54).

Con più solide basi fisiopatologiche vengono oggi impiegati antiepilettici come il gabapentin, agonisti o antagonisti recettoriali del sistema oppioide, antagonisti della serotonina, immunomodulatori.

Il gabapentin, un analogo dell'acido γ -aminobutirrico con effetti antiepilettici, è generalmente adoperato in sindromi di dolore neurologico. Il suo effetto su UP venne casualmente riscontrato durante il trattamento del dolore da neuropatia diabetica e successivamente confermato in uno studio in doppio cieco randomizzato e controllato con schemi che prevedevano la somministrazione di 300 mg per os dopo ogni dialisi (59). Poiché esiste il rischio di tossicità, data la ridotta escrezione renale del farmaco nei pazienti in dialisi, Manenti (60) ha suggerito l'uso di dosi ridotte, 100 mg, con una lenta titolazione per evitare il rischio di neurotossicità, sonnolenza, nausea ed affaticamento o addirittura di coma.

Data l'implicazione del sistema oppioide nella patogenesi di UP, è stato ovvio l'uso di farmaci che agissero a tale livello. Risultati discordanti sono stati ottenuti con il naltrexone, un antagonista del recettore μ , dimostratosi efficace in un primo studio (51), poi però non confermato (17). Recentemente è stato adoperato un agonista del recettore χ , la nalfurafina, che in due studi controllati in doppio cieco ha mostrato solo modesta efficacia a dispetto dell'uso unicamente endove-

noso e dei possibili effetti collaterali quali sonnolenza, insonnia, vertigini, cefalea e nausea (47). Maggior efficacia ha dimostrato il butorfanolo, un analgesico oppioide agonista del recettore χ ed antagonista del recettore μ , somministrato per via endonasale a dosi di 1 mg una volta al dì (125).

Un approccio del tutto differente è quello basato sulla somministrazione orale di carbone attivo, dimostratosi efficace in diverse casistiche (126, 127); si tratta di una terapia poco costosa e ben tollerata, che probabilmente merita di essere riscoperta per un uso più sistematico.

Una ulteriore possibilità è il trattamento con l'ondansetron, un antagonista serotoninergico che, come gli altri già citati, dopo i primi entusiasmi (87), non ha confermato la sua efficacia su UP (88). Il granisetron, un altro antagonista serotoninergico, ha avuto buona efficacia in un piccolo studio (128) che andrà confermata in casistiche più ampie.

La somministrazione di un immunomodulatore come la talidomide, ha mostrato di essere efficace nell'80% dei casi con UP ma, data la sua potenziale teratogenicità, dovrà essere riservata ai casi intrattabili al di fuori dell'età riproduttiva (32). Va altresì ricordata la possibile polineuropatia come grave effetto collaterale.

Per completezza citiamo che vi sono segnalazioni aneddotiche di una qualche efficacia anche per altre molecole quali la nicergolina (129), il cromoglicato di sodio (130), la colestiramina (131), l'eritropoietina (84), la lidocaina (132) e la pentossifillina (133).

TEST DI VERIFICA

7) Le membrane in polimetilmetacrilato coadiuvano il trattamento di UP tramite:

- Riduzione delle citochine infiammatorie
- Riduzione della leucopenia intradialitica
- Minor attivazione del C3
- Adsorbimento di composti a PM di circa 160.000 Da
- Maggior efficienza per le piccole molecole.

8) Tutte queste procedure, tranne una, vanno poste in atto per ottimizzare la strategia dialitica nei pazienti che lamentano UP:

- Controllo dell'anemia
- Controllo dei parametri del metabolismo degli ioni divalenti e del PTH
- Miglioramento della biocompatibilità del trattamento
- Miglioramento dell'efficienza dialitica
- Trasferimento del paziente alla peritoneo dialisi.

9) Il trattamento con gabapentin ha come possibili effetti collaterali:

- a. La neurotossicità sino al coma
- b. Agitazione
- c. Esoftalmo
- d. Psoriasi
- e. Pancreatite.

CONCLUSIONI

Gli studi DOPPS (10) hanno avuto il grande merito di riportare alla nostra attenzione un sintomo generalmente negletto, UP. Tanto negletto da non essere efficacemente affrontato in una sorta di nichilismo terapeutico, in quanto ritenuto oscuro e quindi scarsamente trattabile, se non quando legato a evidenti circostanze di sottodialisi o alterazioni del metabolismo calcio-fosforo. Ma il merito maggiore è l'aver "pesato" il sintomo, non come effetto collaterale sia pur di grande disturbo per la qualità di vita dell'uremico, bensì direttamente connesso ad una aumentata mortalità legata ai disturbi del sonno associati. Ne consegue che UP oggi non può essere più trascurato anzi, va ricercato con una anamnesi attenta e, sia pure con le difficoltà pratiche e le lacune conoscitive che sono state elencate in precedenza, va trattato al meglio delle nostre possibilità con una opportuna personalizzazione della terapia. Questa inizia dall'ottimizzazione del trattamento dialitico in ogni suo aspetto e prosegue con l'adozione dei trattamenti topici, fisici e farmacologici che oggi abbiamo a disposizione secondo uno schema a passi successivi che oggi trova il maggior consenso in letteratura.

RIASSUNTO

Il prurito associato all'uremia cronica (UP) è un sintomo estremamente invalidante che affligge circa la metà dei pazienti con uremia terminale sia in emocheremofiltrazione che in peritoneo dialisi. Esso comporta una bassa qualità di vita e si associa altresì ad un aumentato rischio di morte. La patogenesi di UP rimane tutt'ora non ben definita, venendo avanzate almeno quattro ipotesi principali: una teoria basata sulle alterazioni cutanee nell'uremia, altre che si focalizzano sulle alterazioni del sistema immune o di quello oppioide, infine la teoria neuropatica. A questi meccanismi principali, nessuno escludente l'altro, si associano svariati fattori di rischio legati all'accumulo delle tossine uremiche, alle alterazioni del metabolismo calcio-fosforo, alle comorbidità presenti quali il diabete mellito, le epatiti virali o le patologie endocrine. Il trattamento di UP si basa oggi su un approccio a passi successivi. La base rimane l'ottimizzazione della terapia sostitutiva con una buona efficienza dialitica e l'uso di membrane in polimetilmetacrilato, mentre una seconda fase può essere gestita adoperando emollienti cutanei o creme alla capsaicina. Infine, trattamenti sistemici con risultati promettenti sono quelli che si basano sull'uso dei raggi ultravioletti (UVB) o sulla somministrazione di antiepilettici come il gabapentin o agonisti del recettore oppioide κ , la nalfurafina. I Nefrologi, che spesso hanno sottovalutato l'impatto di UP, oggi sanno che esso determina una scarsa qualità di vita e una peggiore prognosi, ma hanno anche a disposizione nuove armi per il trattamento.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Kuypers DR. Skin problems in chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2009; 5 (3): 157-70. Epub 2009 Feb 3.
2. Brewster UC. Dermatological disease in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008; 51 (2): 331-44.
3. Udayakumar P, Balasubramanian S, Ramalingam KS, Lakshmi C, Srinivas CR, Mathew AC. Cutaneous manifestations in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006; 72: 119-25.
4. Abdelbaqi-Salhab M, Shalhub S, Morgan MB. A current review of the cutaneous manifestations of renal disease. *J Cutan Pathol* 2003; 30: 527-38.
5. Cordova KB, Oberg TJ, Malik M, Robinson-Bostom L. Dermatologic conditions seen in end-stage renal disease. *Semin Dial* 2009; 22 (1): 45-55.
6. Ponticelli C, Bencini PL. Pruritus in dialysis patients: a neglected problem. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2174-6.
7. Ståhle-Bäckdahl M. Uremic pruritus. Clinical and experimental studies. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989; 145: 1-38.
8. Mettang T, Fritz P, Weber J, Machleidt C, Hübel E, Kuhlmann U. Uremic pruritus in patients on hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). The role of plasma histamine and skin mast cells. *Clin Nephrol* 1990; 34: 136-41.
9. Zucker I, Yosipovitch G, David M, Gaftor U, Boner G. Prevalence and characterization of uremic pruritus in patients undergoing hemodialysis: uremic pruritus is still a major problem for patients with end-stage renal disease. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 842-6.
10. Pisoni RL, Wikström B, Elder, SJ, et al. Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3495-505. Epub 2006 Sep 12.
11. Curtin RB, Bultman DC, Thomas-Hawkins C, Walters BA,

- Schatell D. Hemodialysis patients' symptom experiences: effects on physical and mental functioning. *Nephrol Nurs J* 2002; 29: 562-74. Discussion 575, 598.
12. Patel TS, Freedman BI, Yosipovitch G. An update on pruritus associated with CKD. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 11-20.
 13. Hung KY, Shyu RS, Tsai TJ, Chen WY. Viral hepatitis infection should be considered for evaluating uremic pruritus in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Blood Purif* 1998; 16: 147-53.
 14. Kaptein EM. Thyroid hormone metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure. *Endocr Rev* 1996; 17: 45-63.
 15. Lonsdale-Eccles A, Carmichael AJ. Treatment of pruritus associated with systemic disorders in the elderly: a review of the role of new therapies. *Drugs Aging* 2003; 20: 197-208.
 16. Young AW Jr, Sweeney EW, David DS, et al. Dermatologic evaluation of pruritus in patients on hemodialysis. *N Y State J Med* 1973; 73: 2670-4.
 17. Pauli-Magnus C, Mikus G, Alischer DM, et al. Naltrexone does not relieve uremic pruritus: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 514-9.
 18. Mistik S, Utas S, Ferahbas A, et al. An epidemiology study of patients with uremic pruritus. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2006; 20: 672-8.
 19. Dyachenko P, Shustak A, Rozenman D. Hemodialysis-related pruritus and associated cutaneous manifestations. *Int J Dermatol* 2006; 45: 664-7.
 20. Schwab M, Mikus G, Mettang T, Pauli-Magnus C, Kuhlmann U.; Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Uraemischer pruritus im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 1999; 147: 232-8.
 21. Keithi-Reddy SR, Patel TV, Armstrong AW, Singh AK. Uremic pruritus. *Kidney Int* 2007; 72: 373-7. Epub 2007 Apr 11.
 22. Kimmel M, Alischer DM, Dunst R, et al. The role of microinflammation in the pathogenesis of uraemic pruritus in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 749-55. Epub 2005 Oct 25.
 23. Wahlgren CF, Tengvall Linder M, Hägermark O, Scheynius A. Itch and inflammation induced by intradermally injected interleukin-2 in atopic dermatitis patients and healthy subjects. *Arch Dermatol Res* 1995; 287: 572-80.
 24. Gaspari AA, Lotze MT, Rosenberg SA, Stern JB, Katz SI. Dermatologic changes associated with interleukin 2 administration. *JAMA* 1987; 258: 1624-9.
 25. Virga G, Visentin I, La Milia V, Bonadonna A. Inflammation and pruritus in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2164-9.
 26. Chiu YL, Chen HY, Chuang YF, et al. Association of uraemic pruritus with inflammation and hepatitis infection in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (11): 3685-9. Epub 2008 May 29.
 27. Hung KY, Shyu RS, Tsai TJ, Chen WY. Viral hepatitis infection should be considered for evaluating uremic pruritus in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Blood Purif* 1998; 16: 147-53.
 28. Pawlak K, Pawlak D, Mysliwiec M. Hepatitis intensified oxidative stress, MIP-1beta and RANTES plasma levels in uraemic patients. *Cytokine* 2004; 28: 197-204.
 29. Gilchrist BA, Rowe JW, Brown RS, Steinman TI, Arndt KA. Ultraviolet phototherapy of uremic pruritus. Long-term results and possible mechanism of action. *Ann Intern Med* 1979; 91: 17-21.
 30. Kuypers DR, Claes K, Evenepoel P, Vanrenterghem Y. A prospective proof of concept study of the efficacy of tacrolimus ointment on uraemic pruritus (UP) in patients on chronic dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1895-901. Epub 2004 May 18.
 31. Pauli-Magnus C, Klumpp S, Alischer DM, Kuhlmann U, Mettang T. Short-term efficacy of tacrolimus ointment in severe uremic pruritus. *Perit Dial Int* 2000; 20: 802-3.
 32. Silva SR, Viana PC, Lugon NV, Hoette M, Ruzany F, Lugon JR. Thalidomide for the treatment of uremic pruritus: a crossover randomized double-blind trial. *Nephron* 1994; 67: 270-3.
 33. Fusaro M, Munaretto G, Spinello M, Gallieni M. Regression of uraemic pruritus by cyclosporin treatment in a haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1338-9.
 34. Garssen J, Vandebriel RJ, De Gruijil FR, et al. UVB exposure-induced systemic modulation of Th1- and Th2- mediated immune responses. *Immunology* 1999; 97: 506-14.
 35. Ada S, Seckin D, Budakolu I, Ozdemir FN. Treatment of uremic pruritus with narrowband ultraviolet B phototherapy: an open pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 149-51.
 36. Gordon JN, Goggin PM. Thalidomide and its derivatives: emerging from the wilderness. *Postgrad Med J* 2003; 79: 127-32.
 37. Norris DA. Mechanisms of action of topical therapies and the rationale for combination therapy. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53 (1 Suppl. 1): S17-25.
 38. Qureshi AR, Alvestrand A, Vino-Filho JC, et al. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (Suppl. 1): S28-36.
 39. Yosipovitch G, Greaves MW, Schmelz M. Itch. *Lancet* 2003; 361: 690-4.
 40. Ikoma A, Steinhoff M, Ständer S, Yosipovitch G, Schmelz M. The neurobiology of itch. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 535-47.
 41. Pan ZZ, Tershner SA, Fields HL. Cellular mechanism for antinociceptive action of agonists of the kappa-opioid receptor. *Nature* 1997; 389: 382-5.
 42. Umeuchi H, Togashi Y, Honda T, et al. Involvement of central mu-opioid system in the scratching behavior in mice, and the suppression of it by the activation of kappa-opioid system. *Eur J Pharmacol* 2003; 477: 29-35.
 43. Schmelz M. A neural pathway for itch. *Nat Neurosci* 2001; 4: 9-10.
 44. Schmelz M. Itch--mediators and mechanisms. *J Dermatol Sci* 2002; 28: 91-6.
 45. Ko MC, Lee H, Song MS, et al. Activation of kappa-opioid receptors inhibits pruritus evoked by subcutaneous or intrathecal administration of morphine in monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 305: 173-9.
 46. Cho YL, Liu HN, Huang TP, Tarng DC. Uremic pruritus: roles of parathyroid hormone and substance P. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 538-43.
 47. Wikström B, Gellert R, Ladefoged SD, et al. Kappa-opioid system in uremic pruritus: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3742-7. Epub 2005 Oct 26.
 48. Togashi Y, Umeuchi H, Okano K, et al. Antipruritic activity of the kappa-opioid receptor agonist, TRK-820. *Eur J Pharmacol* 2002; 435: 259-64.
 49. Kumagai H, Saruta T, Matsukawa S, et al. Prospects for a novel kappa-opioid receptor agonist, TRK-820, in uremic pruritus. In: Yosipovitch G, Greaves MW, Fleischer JA, McGlone F, ed. *Itch, Basic Mechanisms and Therapy*. New York, NY: Dekker, 2004; 279-86.
 50. Odou P, Azar R, Luyckx M, Brunet C, Dine T. A hypothesis for endogenous opioid peptides in uraemic pruritus: role of enkephalin. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1953-4.
 51. Peer G, Kivity S, Agami O, et al. Randomised crossover trial of naltrexone in uraemic pruritus. *Lancet* 1996; 348: 1552-4.
 52. Schmelz M, Schmidt R, Bickel A, Handwerker HO, Torebjörk HE. Specific C-receptors for itch in human skin. *J Neurosci* 1997; 17: 8003-8.
 53. Andrew D, Craig AD. Spinothalamic lamina I neurons selectively sensitive to histamine: a central neural pathway for itch. *Nat Neurosci* 2001; 4: 72-7.
 54. Shim WS, Oh U. Histamine-induced itch and its relationship with pain. *Mol Pain* 2008; 4: 29.

55. Johansson O, Hilliges M, Ståhle-Bäckdahl M. Intraepidermal neuron-specific enolase (NSE)-immunoreactive nerve fibres: evidence for sprouting in uremic patients on maintenance hemodialysis. *Neurosci Lett* 1989; 99: 281-6.
56. Fantini F, Baraldi A, Sevignani C, Spattini A, Pincelli C, Giannetti A. Cutaneous innervation in chronic renal failure patients. An immunohistochemical study. *Acta Derm Venereol* 1992; 72: 102-5.
57. Weisshaar E, Dunker N, Röhl FW, Gollnick H. Antipruritic effects of two different 5-HT₃ receptor antagonists and an antihistamine in haemodialysis patients. *Exp Dermatol* 2004; 13: 298-304.
58. Zakrzewska-Pniewska B, Jedras M. Is pruritus in chronic uremic patients related to peripheral somatic and autonomic neuropathy? Study by R-R interval variation test (RRIV) and by sympathetic skin response (SSR). *Neurophysiol Clin* 2001; 31: 181-93.
59. Gunal AI, Ozalp G, Yoldas TK, Gunal SY, Kirciman E, Celiker H. Gabapentin therapy for pruritus in haemodialysis patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 3137-9.
60. Manenti L, Vaglio A, Costantino E, et al. Gabapentin in the treatment of uremic itch: an index case and a pilot evaluation. *J Nephrol* 2005; 18: 86-91.
61. Matsumoto M, Ichimaru K, Horie A. Pruritus and mast cell proliferation of the skin in end stage renal failure. *Clin Nephrol* 1985; 23: 285-8.
62. Young AW Jr, Sweeney EW, David DS, et al. Dermatologic evaluation of pruritus in patients on hemodialysis. *N Y State J Med* 1973; 73: 2670-4.
63. Balaskas EV, Chu M, Uldall RP, Gupta A, Oreopoulos DG. Pruritus in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Perit Dial Int* 1993; 13 (Suppl. 2): S527-32.
64. Yosipovitch G, Tur E, Morduchowicz G, Boner G. Skin surface pH, moisture, and pruritus in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1129-32.
65. Ostlere LS, Taylor C, Baillod R, Wright S. Relationship between pruritus, transepidermal water loss, and biochemical markers of renal itch in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1302-4.
66. Elias PM. Stratum corneum defensive functions: an integrated view. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 183-200.
67. Yosipovitch G, Duque M, Patel TS, et al. Skin barrier structure and function and their relationship to pruritus in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3268-72. Epub 2007 Jun 25.
68. Hachem JP, Crumrine D, Fluhr J, Brown BE, Feingold KR, Elias PM. pH directly regulates epidermal permeability barrier homeostasis, and stratum corneum integrity/cohesion. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 345-53.
69. Massry SG, Popovtzer MM, Coburn JW, Makoff DL, Maxwell MH, Kleeman CR. Intractable pruritus as a manifestation of secondary hyperparathyroidism in uremia. Disappearance of itching after subtotal parathyroidectomy. *N Engl J Med* 1968; 279: 697-700.
70. Carmichael AJ, McHugh MM, Martin AM, Farrow M. Serological markers of renal itch in patients receiving long term haemodialysis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296: 1575.
71. Kleeman CR, Massry SG, Popovtzer MM, Makoff DL, Maxwell MH, Coburn JW. The disappearance of intractable pruritus after parathyroidectomy in uremic patients with secondary hyperparathyroidism. *Trans Assoc Am Physicians* 1968; 81: 203-12.
72. Johansson O, Hilliges M, Han SW, Ståhle-Bäckdahl M, Hägermark O. Immunohistochemical screening for neurochemical markers in uremic patients on maintenance hemodialysis. *Skin Pharmacol* 1988; 1: 265-8.
73. Ståhle-Bäckdahl M, Hägermark O, Lins LE, Törning O, Hilliges M, Johansson O. Experimental and immunohistochemical studies on the possible role of parathyroid hormone in uremic pruritus. *J Intern Med* 1989; 225: 411-5.
74. Narita I, Alchi B, Omori K, et al. Etiology and prognostic significance of severe uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 69: 1626-32.
75. Duque MI, Thevarajah S, Chan YH, Tuttle AB, Freedman BI, Yosipovitch G. Uremic pruritus is associated with higher kt/V and serum calcium concentration. *Clin Nephrol* 2006; 66: 184-91.
76. Szepletowski JC. Selected elements of the pathogenesis of pruritus in hemodialysis patients: my own study. *Med Sci Monit* 1996; 2: 343-7.
77. Momose A, Kudo S, Sato M, et al. Calcium ions are abnormally distributed in the skin of haemodialysis patients with uremic pruritus. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2061-6. Epub 2004 Jun 8.
78. McMahon SB, Koltzenburg M. Itching for an explanation. *Trends Neurosci* 1992; 15: 497-501.
79. Spiegel DM, Costante N, Janiga AM, Haas M, Soltani K. Deposition and removal of cutaneous beta 2-microglobulin. *Am J Nephrol* 1992; 12: 330-5.
80. Noël LH, Zingraff J, Bardin T, Atienza C, Kuntz D, Drüeke T. Tissue distribution of dialysis amyloidosis. *Clin Nephrol* 1987; 27: 175-8.
81. Berne B, Vahlquist A, Fischer T, Danielson BG, Berne C. UV treatment of uremic pruritus reduces the vitamin A content of the skin. *Eur J Clin Invest* 1984; 14: 203-6.
82. Friga V, Linos A, Linos DA. Is aluminum toxicity responsible for uremic pruritus in chronic hemodialysis patients? *Nephron* 1997; 75: 48-53.
83. Mamianetti A, Tripodi V, Vescina C, et al. Serum bile acids and pruritus in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2000; 53: 194-8.
84. De Marchi S, Cecchin E, Villalta D, Sepiacci G, Santini G, Bertoli E. Relief of pruritus and decreases in plasma histamine concentrations during erythropoietin therapy in patients with uremia. *N Engl J Med* 1992; 326: 969-74.
85. Szepletowski J, Thepen T, van Vloten WA, Szepletowski T, Bihari IC. Pruritus and mast cell proliferation in the skin of haemodialysis patients. *Inflamm Res* 1995; 44 (Suppl. 1): S84-5.
86. Dugas-Breit S, Schöpf P, Dugas M, Schiffl H, Ruëff F, Przybilla B. Baseline serum levels of mast cell tryptase are raised in hemodialysis patients and associated with severity of pruritus. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3: 343-7.
87. Balaskas EV, Bamihias GI, Karamouzis M, Voyiatzis G, Tourkantonis A. Histamine and serotonin in uremic pruritus: effect of ondansetron in CAPD-pruritic patients. *Nephron* 1998; 78: 395-402.
88. Ashmore SD, Jones CH, Newstead CG, Daly MJ, Chrystyn H. Ondansetron therapy for uremic pruritus in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 827-31.
89. Cohen EP, Russell TJ, Garancis JC. Mast cells and calcium in severe uremic itching. *Am J Med Sci* 1992; 303: 360-5.
90. Klein LR, Klein JB, Hanno R, Callen JP. Cutaneous mast cell quantity in pruritic and nonpruritic hemodialysis patients. *Int J Dermatol* 1988; 27: 557-9.
91. Yosipovitch G, Zucker I, Boner G, Gafter U, Shapira Y, David M. A questionnaire for the assessment of pruritus: validation in uremic patients. *Acta Derm Venereol* 2001; 81: 108-11.
92. Yosipovitch G, Goon A, Wee J, Chan YH, Goh CL. The prevalence and clinical characteristics of pruritus among patients with extensive psoriasis. *Br J Dermatol* 2000; 143: 969-73.
93. Aucella F, Vigilante M, Gesuete A, Maruccio G, Specchio A, Gesualdo L. Uraemic itching: do polymethylmethacrylate dialysis membranes play a role? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (Suppl. 5): v8-12.
94. Baker A, Dhawan A, Heaton N. Who needs a liver transplant? (New disease specific indications). *Arch Dis Child* 1998; 79: 460-4.

95. Hiroshige K, Kabashima N, Takasugi M, Kuroiwa A. Optimal dialysis improves uremic pruritus. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 413-9.
96. Dimković N, Djukanović L, Radmilović A, Bojić P, Jilosku T. Uremic pruritus and skin mast cells. *Nephron* 1992; 61: 5-9.
97. Szepletowski JC, Sikora M, Kuzstal M, Salomon J, Magott M, Szepletowski T. Uremic pruritus: a clinical study of maintenance hemodialysis patients. *J Dermatol* 2002; 29: 621-7.
98. Lin HH, Liu YL, Liu JH, Yang YF, Kuo HL, Huang CC. Uremic pruritus, cytokines, and polymethylmethacrylate artificial kidney. *Artif Organs* 2008; 32: 468-72. Epub 2008 Apr 16.
99. Moriyama K, Soejima Y. Continuous hemodiafiltration using PMMA membrane: clinical efficacy and its mechanism. *Contrib Nephrol* 1999; 125: 222-32.
100. Kato A, Tarika T, Furuhashi M, et al. Polymethylmethacrylate efficacy in reduction of renal itching in hemodialysis patients: crossover study and the role of tumor necrosis factor-alpha. *Artif Organs* 2001; 25: 441-7.
101. Aoike I. Clinical significance of protein adsorbable membranes--long-term clinical effects and analysis using a proteomic technique. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (Suppl. 5): v13-9.
102. Altmeyer P, Kachel HG, Schäfer G, Fassbinder W. Normalization of uremic skin changes following kidney transplantation. *Hautarzt* 1986; 37: 217-21.
103. Manenti L, Tansinda P, Vaglio A. Uraemic pruritus: clinical characteristics, pathophysiology and treatment. *Drugs* 2009; 69 (3): 251-63. doi: 10.2165/00003495-200969030-00002
104. Narita I, Iguchi S, Omori K, Gejyo F. Uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. *J Nephrol* 2008; 21 (2): 161-5.
105. Morton CA, Lafferty M, Hau C, Henderson I, Jones M, Lowe JG. Pruritus and skin hydration during dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2031-6.
106. Twycross R, Greaves MW, Handwerker H, et al. Itch: scratching more than the surface. *QJM* 2003; 96: 7-26.
107. Okada K, Matsumoto K. Effect of skin care with an emollient containing a high water content on mild uremic pruritus. *Ther Apher Dial* 2004; 8: 419-22.
108. Szepletowski JC, Szepletowski T, Reich A. Efficacy and tolerance of the cream containing structured physiological lipids with endocannabinoids in the treatment of uremic pruritus: a preliminary study. *Acta Dermatovenerol Croat* 2005; 13: 97-103.
109. Tamimi NA, Mikhail AI, Stevens PE. Role of gamma-linolenic acid in uremic pruritus. *Nephron* 1999; 83: 170-1.
110. Chen YC, Chiu WT, Wu MS. Therapeutic effect of topical gamma-linolenic acid on refractory uremic pruritus. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 69-76.
111. Urbonas A, Schwartz RA, Szepletowski JC. Uremic pruritus--an update. *Am J Nephrol* 2001; 21: 343-50.
112. Wasik F. Relief of uremic pruritus after balneological therapy with a bath oil containing polidocanol (Balneum Hernal Plus): an open clinical study. *J Dermatol Treat* 1996; 7: 231-3.
113. Breneman DL, Cardone JS, Blumsack RF, Lather RM, Searle EA, Pollack VE. Topical capsaicin for the treatment of hemodialysis-related pruritus. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 91-4.
114. Tarng DC, Cho YL, Liu HN, Huang TP. Hemodialysis-related pruritus: a double-blind, placebo-controlled, crossover study of capsaicin 0.025% cream. *Nephron* 1996; 72: 617-22.
115. Kuypers DR, Claes K, Evenepoel P, Maes B, Vanrenterghem Y. A prospective proof of concept study of the efficacy of tacrolimus ointment on uremic pruritus (UP) in patients on chronic dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1895-901. Epub 2004 May 18.
116. Duque MI, Yosipovitch G, Fleischer AB Jr, Willard J, Freedman BI. Lack of efficacy of tacrolimus ointment 0.1% for treatment of hemodialysis-related pruritus: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 519-21.
117. US Food and Drug Administration (online 10 March 2005) FDA Public Health Advisory: Elidel (pimecrolimus) cream and Protopic (tacrolimus) ointment. www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#Elidel (accessed 2 January 2009).
118. Naylor M, Elmets C, Jaracz E, Rico JM. Non-melanoma skin cancer in patients with atopic dermatitis treated with topical tacrolimus. *J Dermatolog Treat* 2005; 16: 149-53.
119. Szepletowski JC, Schwartz RA. Uremic pruritus. *Int J Dermatol* 1998; 37: 247-53.
120. Seckin D, Demircay Z, Akin O. Generalized pruritus treated with narrowband UVB. *Int J Dermatol* 2007; 46: 367-70.
121. Szepletowski JC, Morita A, Tsuji T. Ultraviolet B induces mast cell apoptosis: a hypothetical mechanism of ultraviolet B treatment for uremic pruritus. *Med Hypotheses* 2002; 58: 167-70.
122. Markell MS. Potential benefits of complementary medicine modalities in patients with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005; 12 (3): 292-9.
123. Imaizumi A, Kawakami T, Murakami F, Soma Y, Mizoguchi M. Effective treatment of pruritus in atopic dermatitis using H1 antihistamines (second-generation antihistamines): changes in blood histamine and tryptase levels. *J Dermatol Sci* 2003; 33: 23-9.
124. Francos GC, Kauh YC, Gittlen SD, et al. Elevated plasma histamine in chronic uremia. Effects of ketotifen on pruritus. *Int J Dermatol* 1991; 30 (12): 884-9.
125. Dawn AG, Yosipovitch G. Butorphanol for treatment of intractable pruritus. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 527-31. Epub 2006 Jan 18.
126. Pederson JA, Matter BJ, Czerwinski AW, Llach F. Relief of idiopathic generalized pruritus in dialysis patients treated with activated oral charcoal. *Ann Intern Med* 1980; 93: 446-8.
127. Giovannetti S, Barsotti G, Cupisti A, et al. Oral activated charcoal in patients with uremic pruritus. *Nephron* 1995; 70: 193-6.
128. Layegh P, Mojahedi MJ, Malekshah PE, et al. Effect of oral granisetron in uremic pruritus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007; 73: 231-4.
129. Bousquet J, Rivory JP, Maheut M, Michel FB, Mion C. Double-blind, placebo-controlled study of nicergoline in the treatment of pruritus in patients receiving maintenance hemodialysis. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83 (4): 825-8.
130. Rosner MH. Cromolyn sodium: a potential therapy for uremic pruritus? *Hemodial Int* 2006; 10 (2): 189-92.
131. Robertson KE, Mueller BA. Uremic pruritus. *Am J Health Syst Pharm* 1996; 53 (18): 2159-70; quiz 2215-6.
132. Tapia L, Cheigh JS, David DS, et al. Pruritus in dialysis patients treated with parenteral lidocaine. *N Engl J Med* 1977; 296: 261-2.
133. Mettang T, Krumme B, Bohler J, Roeckel A. Pentoxifylline as treatment for uremic pruritus--an addition to the weak armentarium for a common clinical symptom? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2727-8. Epub 2007 Jun 7.