

Wien Med Wochenschr (2009) 159/13–14: 317–326  
 DOI 10.1007/s10354-009-0643-2  
 © Springer-Verlag 2009  
 Printed in Austria

**wmw**  
 Wiener Medizinische Wochenschrift

## Pruritus und Hauttrockenheit bei chronischer Niereninsuffizienz und Dialysepatienten – eine Übersicht

Ulrike Durrant-Finn<sup>1</sup>, Bernd Osten<sup>2</sup>, Claudia Mügge<sup>3</sup> und Pietro Nenoff<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Hautarztpraxis, Schmöln, Deutschland

<sup>2</sup>Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Halle (Saale), Halle (Saale), Deutschland

<sup>3</sup>Selbständige Abteilung für Allgemeinmedizin, Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland

<sup>4</sup>Laboratorium für medizinische Mikrobiologie, Mölbis, Deutschland

Eingegangen am 2. März 2008, angenommen nach Revision am 8. Oktober 2008

### Pruritus and dryness of the skin in chronic kidney insufficiency and dialysis patients – a review

**Summary.** The uremic pruritus is a very painful symptom suffered by chronic haemodialysis patients and is observed in 22 to 74% of the subjects. The causes of uremic pruritus have not yet been clarified. During the last 20 to 30 years it has been focused on altogether 5 different pathophysiological hypotheses: stimulating influences (e.g. calcium phosphate deposits in the epidermis), stimuli (e.g. secondary hyperparathyroidism), neuropathic injuries (e.g. disturbance of the cutaneous innervation in patients with uremic peripheral neuropathy), and central nervous changes (e.g. accumulation of endorphins in uremic patients which is associated with increasing pruritus), and immunologic conditions. The last mentioned immunological hypothesis has increasing importance, not at least based on the fact that the application of a topical calcineurin inhibitor (tacrolimus) improves the uremic pruritus. However, this fact could not be confirmed in a recent prospective placebo-controlled study from the USA [1]. Only after kidney transplantation with a functioning transplant the uremic pruritus is stopped. That is why no causal therapy exists so far.

Actually, the uremic pruritus has to be treated by topical and systemic means in a symptomatic and polypragmatic way only. Urea represents one of the most important “natural moisturizing factors” which are responsible for the hydration of the skin. It has been demonstrated that older patients have decreased urea levels within the stratum corneum of the epidermis, whereas in patients with terminal kidney insufficiency – despite dryness of the skin – as a paradox finding elevated levels of urea have been assessed in the stratum corneum. Because of this reason, the meaning of urea as part of the “natural moisturizing factors” system is not understood, until now. However, there are very promising results of clinical phase II studies showing a significant effect of topical application of 2.5% L-arginine hydrochlorid ointment – a semi-essential

amino acid – on improvement of dryness and, in particular, on improvement of pruritus in haemodialysis patients.

**Key words:** Pruritus, kidney insufficiency, dialysis, immunohypothesis, capsaicin, calcineurin inhibitors, urea, L-arginine

**Zusammenfassung.** Der urämische Pruritus betrifft etwa 22–74 % der chronischen Dialysepatienten. Die kausale Genese des urämischen Pruritus ist bis jetzt nicht geklärt. In den letzten 20 bis 30 Jahren wurden fünf pathophysiologische Hypothesen favorisiert: fördernde Einflüsse (z. B. Kalziumphosphatablagerungen in der Epidermis), Stimuli (z. B. s HPT), neuropathische Störungen (z. B. anomale kutane Innervation bei urämischer peripherer Neuropathie) sowie zentralnervöse Veränderungen (z. B. Kumulation von Endorphinen beim Urämiker mit Verstärkung des Pruritus) und immunologische Vorgänge. Letztere Immunhypothese gewinnt zunehmend an Bedeutung, da eine Besserung des urämischen Pruritus z. B. durch die Anwendung des topischen Calcineurininhibitors Tacrolimus zu beobachten ist. Allerdings konnte diese Tatsache in einer größeren prospektiven Placebo-kontrollierten Studie aus den USA nicht bestätigt werden [1]. Der urämische Pruritus ist letztlich nur durch eine suffiziente Nierentransplantation zum Sistieren zu bringen. Die derzeitigen topischen und systemischen Therapiemöglichkeiten beim urämischen Pruritus sind deshalb symptomatisch bzw. polypragmatisch. Für die Hydratation der Haut hat das „Feuchthalte-Komplex-System“ eine große Bedeutung. Harnstoff ist einer der wichtigsten natürlichen Feuchthaltefaktoren (natural moisturizing factors). Die Harnstoffuntersuchungen im Stratum corneum ergaben, dass die Haut älterer Menschen einen erniedrigten, die Haut von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz aber – trotz Trockenheit – paradoxerweise einen erhöhten Harnstoffwert hat (Normwert bei Hautgesunden um 25 µg/2,5 cm<sup>2</sup>). Die Bedeutung des Harnstoffs im „Feuchthalte-Komplex-System“ der urämischen Haut ist deshalb nicht geklärt. Aktuelle Untersuchungen zeigen eine signifikante Wirkung von topisch applizierter 2,5 %iger L-Arginin-Salbe, einer semiessentiellen Aminosäure, auf die Symptome Hauttrockenheit und Pruritus bei Hämodialyse-Patienten.

Korrespondenz: Prof. Dr. med. Pietro Nenoff, Haut- und Laborarzt/Allergologie u. Andrologie, Laboratorium für medizinische Mikrobiologie, Straße des Friedens 8, 04579 Mölbis, Deutschland.  
 Fax: ++49-34347-50 123, E-Mail: nenoff@mykologie-experten.de

**Schlüsselwörter:** Pruritus, Niereninsuffizienz, Dialyse, Immunhypothese, Capsaicin, Calcineurininhibitoren, Harnstoff, L-Arginin

## Einleitung

Neue Untersuchungen legen nahe, dass etwa 10–50 % aller Patienten mit Pruritus an internistischen Grunderkrankungen leiden, wobei sich die exakte Ursache des Pruritus häufig nicht ermitteln lässt. So kann Juckreiz als Frühsymptom bei nahezu allen cholestatischen Lebererkrankungen auftreten, z. B. bei primär biliärer Zirrhose, primär sklerosierenden Cholangitiden und medikamentös induzierten Cholestasen. Bei hämatologischen Erkrankungen wie Morbus Hodgkin ist stechender oder auch brennender Juckreiz ein richtungweisendes Symptom. Des Weiteren tritt Juckreiz bei Endokrinopathien, wie Hyper- oder Hypothyreosen und Diabetes mellitus auf [2].

Bei chronischer Niereninsuffizienz und insbesondere unter Dialyse berichten mehr als 50 % (bis 90 %) der Patienten über zumindest gelegentlichen Juckreiz. Der Pruritus beeinflusst – so weiß man aus aktuellen Untersuchungen – die Lebensqualität (QoL, Quality of life) der Dialysepatienten negativ. Der Juckreiz ist frustrierend für den Patienten, letztlich jedoch auch für den behandelnden Arzt [3]. Der Pruritus ist mit einem schlechteren Behandlungsergebnis der Dialyse assoziiert, außerdem haben die betroffenen Patienten ein höheres Mortalitätsrisiko, welches wahrscheinlich auf der geminderten Schlafqualität beruht [3, 4]. Oftmals wird trotz adäquater Therapie der Grunderkrankung eine nur unzureichende Linderung des Pruritus erreicht. Dann muss symptomatisch topisch und systemisch antipruritisches behandelt werden.

Bei Patienten mit einer Urämie verschlechtert sich sowohl die Lebensqualität, als auch die Lebenserwartung, u. a. durch einen Einfluss auf den Schlafrhythmus [5].

In Deutschland wurden im Jahr 2005 87.151 Patienten mit Nierenersatztherapie behandelt. Dabei handelt es sich um Dialysepatienten (Hämodialyse und Peritonealdialyse) und Nachsorgepatienten nach Nierentransplantation. Die Prävalenz liegt bei 1075 pro eine Million Einwohner. Von 1997 bis 2005 ist im Durchschnitt ein jährlicher Zuwachs der Prävalenz der Patienten in chronischer Nierenersatztherapie von 4,8 % und der Inzidenz von 5,2 % zu verzeichnen [6]. In Österreich wurden im Jahr 2006 insgesamt 7544 Patienten mit einer Nierenersatztherapie behandelt.

49 % der Patienten waren transplantiert und 51 % erhielten Dialyse (Hämodialyse und Peritonealdialyse). Bezogen auf die Einwohnerzahl von Österreich betrug die Inzidenz der Nierenersatztherapie 158 Patienten pro eine Million Einwohner [7]. Durch steigende Zahlen von Patienten mit Nierenersatztherapie gewinnt die Behandlung des urämischen Pruritus immer mehr Bedeutung.

## Die terminale Niereninsuffizienz

Die terminale Niereninsuffizienz (NI), Urämie, kann akut oder chronisch auftreten. Die akute Niereninsuffizienz bzw. das akute Nierenversagen (ANV) hat häufig andere Ursachen als das chronische. Das ANV, besonders im Rahmen des Multiorganversagens, ist ein sehr schweres Krankheitsbild der Intensivmedizin, das trotz kontinuierlicher oder diskontinuierlicher Nierenersatzverfahren auch heute noch eine Mortalität von etwa 40–60 % aufweist [8]. In Deutschland waren 2005 im chronischen Nierenersatztherapieprogramm an der Hämodialyse 60.411, an der Peritonealdialyse 3.016 Patienten, mit funktionierendem Nierentransplantat 23.724 Patienten [9].

Die chronische NI ist zahlenmäßig weltweit häufiger als das ANV und kann im Rahmen renaler und systemischer Erkrankungen progressiv auftreten. Die Überlebenschancen sind durch die Verfahren der Nierenersatztherapie (Hämo-/Peritonealdialyse und Nierentransplantation) deutlich besser als beim ANV.

Die chronisch terminale NI wird definiert durch den stufenförmigen Verlust der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Die Stadieneinteilung erfolgt nach der MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease) in 5 Stufen. Das Stadium 1 hat eine GFR von  $>90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , das Stadium 5 eine GFR  $<15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  KOF als Terminalstadium mit der Notwendigkeit der Nierenersatztherapie [10, 11]. Das bedeutet eine verminderte Exkretion von Stoffwechselprodukten, eine gestörte Ausscheidung von Wasser und Elektrolyten und eine veränderte Sekretion von Hormonen (z. B. Erythropoetin, Renin, der aktiven Form von Vitamin D3 und Prostaglandinen).

Dadurch steigen, neben Kreatinin im Serum, auch die Parameter Harnstoff, anorganisches Phosphat, Kalzium, Harnsäure, Kalium u. a. an. Die Retention verschiedener Substanzen mit niedrigem und mittlerem Molekulargewicht verursacht einen Teil der urämischen Symptome. Die wichtigsten gegenwärtig diskutierten Urämietoxinen sind in Tab. 1 aufgeführt [12–14]. Als zusätzliche proinflammatorische Faktoren bei

Tab. 1: Übersicht der wichtigsten Urämietoxine
Harnstoff
Parathormon
Phosphat
Kalzium-Phosphat-Produkt
Phenole
Asymmetrisches Dimethylarginin
Advanced glycosylation endproducts = AGE
Granulozyten-inhibierende Proteine = GIP I und II
Degranulation-inhibierende Proteine = DIP
Cyanat
Isocyanensäure
Oxalsäure
Polyamine

Tab. 2: Proinflammatorische Faktoren des Pruritus bei Dialysepatienten
renale Grunderkrankung (alle Formen einer Glomerulonephritis, der Diabetes mellitus u. a.)
Urämie
asymmetrisches Dimethyl-L-Arginin
das Dialysat
der Gefäßzugang
die Zellaktivierung durch die Dialysemembran
der Zahnstatus
Malnutrition

Dialysepatienten werden die in Tab. 2 genannten Faktoren angesehen [15].

Diese komplexen Funktionsstörungen der chronisch terminalen NI bedingen ausgeprägte sekundäre Schäden am kardiovaskulären System, am Skelett, am Nervensystem, am Knochenmark, am Magen-Darm-Trakt sowie an der Haut [16].

Trotz der technisch ausgereiften Dialyseverfahren und der Comedikation von Erythropoetin, Phosphatbindern, Antihypertensiva u. a. sind wir heute nicht in der Lage, die exo- und endokrinen Funktionsstörungen bei der terminalen NI vollständig zu kompensieren [10, 17–19].

### Pruritus bei Dialysepatienten

Für die Patienten mit chronischer Urämie ist der oft quälende Pruritus das häufigste Hautsymptom.

Allgemein wird der chronische Pruritus unterschieden als Symptom auf nicht entzündlicher Haut bei systemischen Erkrankungen und als Symptom auf entzündlicher Haut bei dermatologischen Erkrankungen. Das Jucken ist eine eigenständige Sinnesqualität mit eigenen Leitungsbahnen in der Peripherie, langsam leitenden (0,5 m/s) peripheren C-Nervenfasern, die die Reizleitung zum Zentralnervensystem führen. In der Haut finden sich freie Nervenendigungen markloser, sensorischer C-Nervenfasern im Papillarkörper und in der Epidermis als Nozizeptoren, die durch physikalische und mechanische Stimulierung sowie chemische Mediatoren den Pruritus vermitteln können [20, 21].

Der urämische Pruritus kann generalisiert und lokalisiert, oftmals besonders nächtlich, auftreten. Bei Dialysepatienten kann der Pruritus bisweilen während der Dialysebehandlung besonders stark sein. Meistens sind Kratzeffloreszenzen (Exkoriationen), wie Prurigo simplex subacuta und Prurigo simplex chronica, das einzige objektive Zeichen. Es findet sich jedoch kein klinisches Korrelat („*pruritus sine materia*“). Der *Pruritus sine materia* ist allgemein ein Symptom einer Systemerkrankung. Neben der NI wird der *Pruritus sine materia* auch bei cholestatischen Lebererkrankungen, hämatologischen und endokrinologischen Krankheitsbildern, soliden Malignomen, Infektionskrankheiten und bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen beobachtet [22]. Der urämische Pruritus tritt nur bei chronischer NI und nicht bei akutem Nierenversagen auf.

Tab. 3: Hautveränderungen unter Dialysebedingungen bei chronisch terminaler Niereninsuffizienz
Hautalterung
Xerosis
Gefäßveränderungen
Porphyria cutanea tarda (Pseudoporphyrie)
Psoriasis vulgaris
Infektionen
Perforierende Dermatosen
Pigment- und Nagelveränderungen
Metastatische Kalzinose
Kutane Oxalose
Hauttumoren
Pruritus

Die Hautveränderungen unter Dialysebedingungen bei chronisch terminaler NI sind vielfältig (Tab. 3) [23].

Die Erstbeschreibung des urämischen Pruritus erfolgte durch Rosenthal (1931) und Chargin (1932). Die Autoren gaben den urämischen Pruritus nur mit einer Häufigkeit von 13 % an; seit der Anwendung der Dialyseverfahren liegen die Häufigkeitszahlen bei 50–90 %. Dabei wird überwiegend für die Hämodialyse die gleiche Häufigkeit wie für die Peritonealdialyse angegeben. Somit ist hypothetisch anzunehmen, dass den Pruritus fördernde Substanzen durch die Dialyseverfahren freigesetzt werden könnten [10, 13, 16, 24–32].

Allerdings berichteten Schwab et al. [33] nach einer prospektiven Erfassung aller deutschsprachigen pädiatrischen Dialysezentren und 6 Erwachsenenodialysezentren, dass der urämische Pruritus in ihrer prospektiven Studie bei 422 Patienten (HD 90 %, PD 10 %) nur in 22 % beobachtet wurde und führten das auf eine effizientere Dialysebehandlung mit Verwendung biokompatibler Dialysatoren und Schlauchsysteme zurück. Bei 240 pädiatrischen Dialysepatienten (HD 46 %, PD 54 %) fanden sie einen urämischen Pruritus dagegen nur in 8,6 %. Dyachenko et al. [34] konnten den urämischen Pruritus bei 74,3 % von 70 chronischen HD-Patienten feststellen und beobachteten durch Verbesserung des Kt/V einen Rückgang der Prävalenz des urämischen Pruritus. Zucker et al. [35] konnten dagegen keine Korrelation zwischen Kt/V, renaler Grunderkrankung und medizinischer Behandlung zum urämischen Pruritus bei 66 % von 219 chronischen HD-Patienten feststellen.

Narita et al. [5] sahen bei einer prospektiven Studie über 24 Monate bei 1.773 chronischen HD-Patienten den ausgeprägten urämischen Pruritus nur bei 453 Patienten und konnten als unabhängige Risikofaktoren dafür das männliche Geschlecht, hohe Werte von Harnstoff, beta-2-Mikroglobulin, Kalzium und Phosphor eruieren. In ihrem Kollektiv war die Lebensprognose der Patienten mit schwerem urämischen Pruritus signifikant schlechter gegenüber denen ohne Pruritus.

In den letzten 20 bis 30 Jahren wurden unterschiedliche Studien, meist an kleinen Patientengruppen, durchgeführt, um das pathogenetische Prinzip des urämischen Pruritus aufzuklären und somit zu einer kausalen Therapie zu kommen. Bis heute ist das nicht gelungen. Teilweise ergaben die Studienergebnisse kontroverse Aussagen [12, 13, 16, 26, 28, 36].

Allerdings haben sich fünf pathophysiologische Hypothesen zur Klärung des urämischen Pruritus ergeben (Tab. 4).

**Tab. 4: Pathophysiologische Hypothesen bei urämischen Pruritus**

1. Fördernde Einflüsse
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hauttrockenheit</li> <li>• Wassergehalt der Haut</li> <li>• hoher Harnstoffgehalt des Stratum corneum</li> <li>• Hohe Kalzium-, Magnesium- und Phosphatkonzentration der Haut</li> </ul>
2. Stimuli
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sekundärer HPT (Ca ↓, P ↑, PTH ↑)</li> <li>• Erhöhter Plasmahistaminspiegel</li> <li>• Exogene Substanzen der Hämodialyse-Behandlung</li> <li>• (z. B. Weichmacher DEHP)</li> <li>• Harnstoffclearance</li> </ul>
3. Neuropathische Veränderungen und Rezeptorproliferation
4. Zentralnervöse Veränderungen
5. Immunhypothese

**Tab. 5: Therapieempfehlungen des urämischen Pruritus**

1. Topische Therapie
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rückfettende Cremes</li> <li>• Ölbäder</li> <li>• Capsaicin, Tacrolimus</li> <li>• L-Arginin</li> </ul>
2. Physikalische Therapie
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Phototherapie mit UV-B-Strahlung</li> <li>• Akupunktur</li> </ul>
3. Systemische Therapie
Bestätigter Effekt
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktivkohle 6 g/d</li> <li>• Gabapentin 300 mg 3×/Woche</li> <li>• Thalidomid 100 mg/d</li> </ul>
Zweifelhafter Effekt
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Naltrexon 50 mg/d</li> <li>• Ondansetron 8 mg</li> </ul>
4. Operative Therapie
bei Patienten mit nachgewiesenem Hyperparathyreoidismus

### Fördernde Einflüsse auf den urämischen Pruritus

Die Haut von Dialysepatienten ist trocken oder sehr selten auch globalmäßig schuppig bei erheblicher Voralterung im Sinne einer aktinischen Elastose [12, 24, 25, 28].

Die Untersuchungen von Kato et al. [37] an HD-Patienten mit einem Durchschnittsalter von 60 Jahren führten zu der Feststellung, dass die Trockenheit der

Haut dieser Patienten stärker war als die gleichaltriger, nierenfunktionsgesunder Kontrollpersonen, die keinen Pruritus hatten.

Verschiedene Untersuchungen konnten Hauttrockenheit und niedrige Hautfeuchtigkeit bei Dialysepatienten mit Pruritus durch Messungen mit der Corneometrie und der Tewametrie (TEWL) nachweisen. Allerdings wurde kein direkter Zusammenhang im Vergleich zu Dialysepatienten ohne Pruritus zwischen Hauttrockenheit und niedriger Hautfeuchtigkeit gefunden [37–40, 42]. Aktuell wurde jedoch nachgewiesen, dass eine negative Korrelation zwischen dem Glycerolgehalt des Stratum corneum und trockener Haut bei Hämodialyse-Patienten mit fortgeschrittener Nierenerkrankung (end-stage renal disease) besteht [88]. Der Glycerolgehalt des Stratum corneum ist deutlich erniedrigt, einhergehend mit starker Hauttrockenheit und Juckreiz. Die Autoren schlussfolgern, dass die Integrität des Stratum corneum, nicht jedoch die Barrierefunktion, bei Hämodialyse-Patienten gestört ist.

Untersuchungen zum Wassergehalt der Haut von Dialysepatienten mit und ohne Pruritus und dem der Haut bei Gesunden ergaben unterschiedliche Ergebnisse. Stahle-Bäckdahl [38] fand mit Untersuchungen des Corneometers, dass Patienten mit Pruritus im Stratum corneum tendenziell einen niedrigeren Wassergehalt hatten gegenüber denen ohne Pruritus. Es konnte aber kein signifikanter Unterschied der Hydratation zwischen der Haut der Urämiker und der der Gesunden nachgewiesen werden. Yosipovitch et al. [39] konnten ebenfalls eine niedrigere Hautfeuchtigkeit („moisture“) bei Dialysepatienten nachweisen gegenüber der Kontrollgruppe, es bestand jedoch keine Korrelation zum Pruritus. Die Autoren führten Messungen des Haut-pH-Wertes und Corneometermessungen durch. Der pH-Wert der Haut der Urämiker war, obwohl der pH-Wert des Blutes abnahm, höher als in der Kontrollgruppe, so dass damit die Möglichkeiten zu vermehrten bakteriellen und mykotischen Infektionen gesehen wurden. Ostlere et al. [40] fanden durch Untersuchungen des transepidermalen Wasserverlustes (TEWL) bei HD-Patienten, dass keine Korrelation zwischen TEWL und dem Pruritus besteht. Außerdem konnten sie keinen signifikanten Unterschied bei Dialysepatienten mit und ohne Pruritus in den Parametern Harnstoff, Kreatinin, Kalzium, Magnesium, Phosphat und Hämoglobin feststellen.

Brazzelli et al. [41] fanden bei HD-Patienten nach der Dialyse eine signifikante Abnahme des Körpergewichtes, der Hautdicke und der Hautelastizität. Ebenfalls konnten sie eine signifikante Korrelation zwischen dem Wassergehalt des Stratum corneum, der Hautdehnbarkeit und dem TEWL nachweisen. Morton

et al. [42] untersuchten 48 HD- und 24 PD-Patienten corneometrisch. Die Dialyse-Patienten, besonders die PD-Patienten, hatten klinisch eine trockenere Haut als die Kontrollgruppe. Der Wassergehalt des Stratum corneum war bei den PD-Patienten signifikant, bei den HD-Patienten nicht signifikant, erniedrigt. Die Patienten mit Pruritus aus beiden Gruppen hatten eine signifikant niedrigere Hautfeuchtigkeit als die ohne Pruritus. Kato et al. [37] konnten bei HD-Patienten, die zu 74 % einen urämischen Pruritus angaben, eine signifikant niedrigere Hautfeuchtigkeit gegenüber Gesunden nachweisen, allerdings war keine Korrelation zwischen der Intensität des Pruritus und dem Hautfeuchtigkeitsgehalt vor und nach der Hämodialyse feststellbar.

Donaubauer [43] fand bei 63 Dialysepatienten mit verminderter Hautfeuchtigkeit einen signifikant erhöhten Harnstoffgehalt von 37,2  $\mu\text{g}/2,5 \text{ cm}^2$  im Stratum corneum gegenüber Gesunden.

Obwohl im Blut von Dialysepatienten erhöhte Vitamin-A-Spiegel nachgewiesen wurden, war der Vitamin-A-Spiegel im subcutanen Fettgewebe dieser Patienten nicht erhöht, es fand sich somit keine Korrelation zum urämischen Pruritus [17].

Blachley et al. [44] konnten bei Dialysepatienten mit Pruritus bioptisch signifikant höhere Konzentrationen von Kalzium, Magnesium und Phosphat gegenüber Dialysepatienten ohne Pruritus und Gesunden nachweisen. Nach UVB-Phototherapie, UVA-Behandlung war ohne Erfolg, wurde ein Rückgang des Pruritus und des Phosphat-, Kalzium- und Magnesiumgehaltes der Haut nachgewiesen. Die Autoren vermuten, dass Mikroprecipitationen von Kalzium- oder Magnesiumphosphat in der Haut für den urämischen Pruritus verantwortlich sein könnten. Somit konnte auch für serologische Faktoren kein eindeutiger Zusammenhang zum Entstehen des urämischen Pruritus gefunden werden.

## Stimuli

Da der sekundäre Hyperparathyreoidismus (sHPT) mit fortschreitender chronischer NI ein pathophysiologischer Mechanismus ist, wurde von mehreren Arbeitsgruppen nach einem kausalen Zusammenhang zum urämischen Pruritus gesucht. In den letzten Jahren wurde die Bedeutung des sHPT als Folge des erhöhten Kalzium-Phosphat-Produktes nicht nur für die urämische Osteopathie, sondern auch für die Mikro- und Makroverkalkungen des kardiovaskulären Systems beim Urämiker nachgewiesen [45, 46]. Außerdem gibt es Beobachtungen, dass der Pruritus nach

Parathyreoidektomie deutlich zurückging, jedoch auch rezidiert, wenn postoperativ eine Substitution mit Kalzium oder Vitamin D erfolgte [26, 28, 47–49]. Stahle-Bäckdahl et al. [50] fanden bei Dialysepatienten mit Pruritus signifikant höhere PTH-Werte als bei denen ohne Pruritus. Die Serumkonzentrationen von Kalzium, Phosphat und Magnesium unterschieden sich nicht zwischen beiden Gruppen. Immunhistologische Untersuchungen der Haut von diesen Urämikern mit verschiedenen Antikörpern gegen PTH waren negativ, so dass PTH offenbar kein peripherer Mediator für den urämischen Pruritus darstellt. Matsumoto et al. [51] konnten keinen signifikanten Unterschied der Zahl dermalen Mastzellen bei Urämikern mit Pruritus und Nierengesunden mit Pruritus feststellen; das gleiche Resultat fanden sie in Bezug auf die PTH-Werte. Dimkovic et al. [52] fanden dagegen bei terminal Niereninsuffizienten mit Pruritus degranulierte, diffus verbreiterte und vermehrte Mastzellen in der Haut mit signifikant höheren Histamin- und PTH-Werten.

Eine besonders nahe liegende Hypothese zur Entstehung des urämischen Pruritus ist die Annahme, dass Histamin, der klassische Mediator des Juckreizes bei vielen Hauerkrankungen, auch bei Patienten mit chronisch terminaler NI kumuliert und den Pruritus auslösen könnte. Wiederholt konnten deutlich höhere Plasmahistaminspiegel bei Urämikern nachgewiesen werden [12, 13, 53–55]. Stockenhuber et al. [54] konnten eine vermehrte Freisetzung von Histamin aus basophilen Leukozyten und dermalen Mastzellen bei urämischen Patienten feststellen; keine Korrelation fanden sie zwischen Plasmahistaminspiegel, dem Typ der Dialysemembran und der Sterilisationsmethode. Mettang et al. [56] konnten keinen Unterschied des urämischen Pruritus in der CAPD- und HD-Gruppe beobachten, ebenso nicht in der Höhe des Plasmahistamins, der Hautmastzellzahl und deren Auswirkungen auf den urämischen Pruritus. Somit ist der Zusammenhang von Plasmahistaminerhöhung bei Urämikern und Proliferation von dermalen Mastzellen nicht gesichert. Die erhöhten Plasmahistaminspiegel der Urämiker könnten auch durch die pathologisch verminderte renale Elimination des Histamins bedingt sein [53].

Als mögliche Stimuli für den urämischen Pruritus wurden auch Untersuchungen zu exogenen Substanzen der HD-Behandlung durchgeführt. Mettang et al. [36] untersuchten den Weichmacher Diethylhexylphthalat (DEHP). Es konnte eine erhebliche Exposition der HD-Patienten nachgewiesen werden, aber ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Serumspiegeln des Weichmachers und der Intensität des Pruritus fand sich nicht.

Die Verbesserung der Dialyseeffizienz zur positiven Beeinflussung der Morbidität von terminal Niereninsuffizienten ist aus nephrologischer Sicht sehr wichtig. Die Untersuchungen der Arbeitsgruppen um Masi et al. [57] und Hiroshige et al. [58] konnten eine Reduktion des urämischen Pruritus durch Erhöhung der Harnstoffclearance ( $Kt/V > 1,2$ ) nachweisen. Somit könnten durch die bessere Eliminierung (High-Flux-Membranen mit verbesserter Biokompatibilität) endogener Substanzen mit der Dialysebehandlung weitere positive Ergebnisse in der Therapie des urämischen Pruritus zu erwarten sein.

## Neuropathische Störungen und Rezeptorproliferation

Durch die urämische Polyneuropathie haben diese Patienten Störungen der Sensorik und Motorik, so dass an einen Zusammenhang zum urämischen Pruritus gedacht werden kann. Johansson et al. [59] fanden Unterschiede in der Epidermis von neurosenspezifischen-enolase-reaktiven Nervenfasern bei HD-Patienten gegenüber Gesunden; allerdings nicht zwischen zwölf chronischen Dialysepatienten mit und ohne Pruritus. Fantini et al. [29] fanden eine Reduktion der Zahl der Hautnervenendigungen bei Urämikern, aber mit der indirekten Immunfluoreszenz keine Korrelation zwischen den immunhistologischen Befunden von Patienten und Gesunden und dem klinischen Bild des Pruritus.

Für die Entstehung des allgemeinen Pruritus sind eine Reihe von anderen Mediatoren (Vanilloide, Capsaicin, Zytokine, Interleukine (IL)-2 und 6) beschrieben worden [21].

## Zentralnervöse Veränderungen

Die Bedeutung von Veränderungen des ZNS beim urämischen Pruritus ist bis heute ungeklärt. Morphin, ein  $\mu$ -Rezeptoragonist, ist in der Lage, einen Pruritus hervorzurufen. Dass beim Urämiker eine Kumulation von Endorphinen ( $\mu$ -Rezeptoragonisten) zu verstärktem Pruritus führt, wäre möglich. In Analogie zur Therapie des cholestatischen Pruritus wurden Untersuchungen mit den Morphinantagonisten Naloxon und Naltrexon durchgeführt. Die Ergebnisse ließen nur kurzzeitige Prurituslinderungen erkennen, teilweise wurde aber bereits nach einer 4-wöchigen Naltrexontherapie eine erhebliche Nebenwirkungsrate beobachtet. Der Unterschied zwischen der Naltrexon- und Plazebothherapie war nicht signifikant [60–62]. Auch mit

Thalidomid, einem Glutaminsäurederivat mit zentral dämpfender, immunsuppressiver und entzündungshemmender Wirkung, konnte in einer Studie mit 18 HD-Patienten und therapieresistentem Pruritus eine signifikante Linderung um 50 % nachgewiesen werden [63].

## Immunchypothese

In den letzten Jahren ergaben Studienergebnisse, dass der urämische Pruritus weniger als eine „isolierte Hauterkrankung“ aufzufassen ist, sondern auf einer Störung des Immunsystems beruhen könnte. Gilchrest et al. [64, 65] konnten eine Besserung des urämischen Pruritus durch UVB-Licht, auch wenn nur eine Körperhälfte bestrahlt wurde, erreichen.

Blachley et al. [44] bestätigte diese Therapieerfolge mit UVB-Licht. Die Untersuchungen von Garssen et al. [66] untermauerten den möglichen immunologischen Effekt, ultraviolette Bestrahlung führt zu einer Modulation der Expression von immunkompetenten Zellen mit Verringerung proinflammatorischer T-Helferzell-Subpopulationen.

Die Bestimmung intrazytoplasmatischer Zytokine zeigte, dass Patienten mit urämischem Pruritus eine vermehrte TH-1-Differenzierung der T-Helferzellen im Vergleich zu Patienten ohne Pruritus aufwiesen, dem entspricht ein proinflammatorisches Muster der Zytokine mit erhöhtem C-reaktiven Protein und IL (Interleukin)-6-Serumspiegel [67, 68].

Auch durch Akupunktur bzw. Elektroakupunktur konnte sowohl bei gesunden Probanden mit Juckreiz als auch bei Urämikern mit Juckreiz eine Besserung erreicht werden [69, 70].

Nach einer Nierentransplantation mit fortlaufender Immunsuppression sistiert der urämische Pruritus. Auffallend war, dass die ausgeprägte Mikroangiopathie der HD-Patienten nach der Nierentransplantation histologisch nicht mehr nachweisbar war. Nur die schwere aktinische Elastose war bei den Nierentransplantierten noch festzustellen [71]. Nicht nur in der Therapie des atopischen Ekzems [72], sondern auch beim urämischen Pruritus, konnten erfolgreiche Therapieeffekte durch die lokale Applikation von Tacrolimus-Creme erreicht werden [73]. Die Gruppe von Kuypers et al. [74] verwendete über 6 Wochen Tacrolimus-Creme lokal in zwei Stärken (0,1 und 0,03 %) bei 21 HD-Patienten. Tendenziell schien die 0,1 % Creme erfolgreicher, nach 6 Wochen ging der Pruritus um 82 % zurück, in der Auswaschphase kam es in 73 % zum Rezidiv. Die Nebenwirkungen waren

gering, es konnten keine systemischen Tacrolimusspiegel nachgewiesen werden. Der Calcineurininhibitor Tacrolimus als heute häufig angewendetes Transplantationsimmunsuppressivum unterdrückt die Differenzierung von TH-1-Lymphozyten und nachfolgend die Interleukin-(IL)-2-Produktion.

## Therapie des urämischen Pruritus

Der urämische Pruritus wird auf nicht entzündlicher Haut bei terminaler NI häufig beobachtet [21, 22]. Auch unter den Therapiemöglichkeiten der chronischen HD- und PD-Behandlung ist der quälende urämische Pruritus zu 50–90 % vorhanden [23, 37, 75]. In einer eigenen Studie hatten von  $n = 24$  chronischen HD-Patienten ca. 67 % einen sehr starken und 33 % einen mäßigen Pruritus, entsprechend Stufe 3 und 2 des Atopie-Scores nach Diepgen [76, 77]. Die Untersuchungen der letzten 20 bis 30 Jahre zur kausalen Klärung des urämischen Pruritus sind bis heute vielschichtig. Eine definitive Klärung konnte bisher nicht erreicht werden.

Nur durch die Nierentransplantation mit suffizienter Nierenfunktion ist der urämische Pruritus zum Sistieren zu bringen. Das konnte auch noch nach 3-jähriger postoperativer Nachbeobachtung festgestellt werden [71]. Allerdings persistieren die unter der chronischen NI erworbenen Alterationen des Hautbindegewebes. Außerdem standen die Nierentransplantierten unter fortlaufender kombinierter Immunsuppression. Deshalb bleibt offen, ob das Schwinden des urämischen Pruritus nach der Nierentransplantation auf die Wiederherstellung der Nierenfunktion oder die ständige Immunsuppression zurückzuführen ist [12, 16, 31].

Allerdings zeichnen sich mehrere Faktoren ab, die das Entstehen des urämischen Pruritus mindern oder begünstigen können. Die Effektivität der Hämodialyse ( $Kt/V > 1,2$ ) hat einen positiven Einfluss auf die geringere Intensität des Pruritus [33, 37, 57, 58]. Aktuell haben Aucella et al. [78] auf den günstigen Effekt der Verwendung von Polymethylmethacrylat-Dialysemembranen hingewiesen. Die Wirkung beruht wahrscheinlich auf einer verbesserten Adsorption von Ionen durch die Polymere des Filters.

Die derzeitigen Therapieempfehlungen zum urämischen Pruritus beruhen auf der oralen Gabe von Aktivkohle, topischer Anwendung fetthaltiger Cremes (Hautpflege mit rückfettenden Cremes) sowie Ölbäder, außerdem der oralen Gabe von Antihistaminika. Basierend auf den fünf oben aufgeführten pathophysiologischen Hypothesen sind des Weiteren folgende

therapeutische Maßnahmen möglich: Überprüfen und ggf. Steigerung der Dialyseeffektivität, Verwendung von biokompatiblen Filtersystemen, UVB-Bestrahlung, Akupunktur [79] und Elektroakupunktur, systemische Behandlung mit einem  $\mu$ -Rezeptor-Antagonisten (Opioid- oder Morphin-Antagonist), z. B. Naltrexon. Bei nachgewiesenem sekundären Hyperparathyreoidismus ist eine Parathyreoidektomie zu erwägen. Die rezente Metaanalyse von Wikström et al. [80] weist auf den Effekt des Kappa-Opioid-Rezeptor-Antagonisten Nalfurafin hin.

Kürzlich sind Studien zur topischen Applikation des Calcineurininhibitors Tacrolimus als Salbe beim urämischen Pruritus durchgeführt worden [10, 16]. Die beiden Calcineurininhibitoren Tacrolimus und Pimecrolimus werden beim atopischen Ekzem und bei lokalisiertem Pruritus zur topischen Behandlung eingesetzt und haben einen antipruritischen Effekt [75]. Aktuell gibt es jedoch mit Blick auf die Langzeitsicherheit eine Empfehlung zur zeitlichen Anwendungsbeschränkung dieser beiden Wirkstoffe. Grundsätzlich ist ein erhöhtes Malignitätsrisiko bei systemischer Immunsuppression sowohl bei Calcineurininhibitoren als auch Kortikosteroiden bekannt. Ebenso gibt es jedoch bisher keinerlei Hinweise durch Studien, dass bei topischer Anwendung von Calcineurininhibitoren dieses Malignitätsrisiko besteht. Gegenwärtig werden die Präparate daher von den Fachgesellschaften allgemein als sicher eingestuft. Hervorzuheben ist hierbei, dass ausgiebige Studiendaten zur Sicherheit der Calcineurininhibitoren vorliegen. Im Gegensatz liegen für die topischen Kortikosteroide, für die ein höheres Malignitätsrisiko vom Wirkprinzip zu erwarten ist, (neben der Suppression der T-Zellen unterdrücken Kortikosteroide noch multiple andere Prozesse in der dermalen Abwehr) keine Sicherheitsstudien vor [81]. Unbedingt erwähnt werden soll jedoch, dass der Einsatz von topischen Calcineurininhibitoren bei urämischem Pruritus einen off-label-use darstellt und nicht über Kassenrezept erfolgen kann.

Zur symptomatischen Therapie steht aktuell auch der Wirkstoff Capsaicin, ein pflanzliches Alkaloid, zur Verfügung. Capsaicin unterdrückt spezifisch die Pruritus- und Schmerzrezeption und kann dadurch bei Pruritus unterschiedlichster Genese eingesetzt werden [82].

Inwieweit Pentoxyphyllin beim urämischen Pruritus hilfreich ist, muss vorerst offen bleiben [83]. Ähnliches gilt für Thalidomid. Diese teratogene Substanz wird wieder zunehmend bei Therapie-refraktären Dermatosen eingesetzt, u. a. gibt es Berichte zur Wirksamkeit auch bei urämischem Pruritus [84].

Darüber hinaus hat das Antikonvulsivum Gabapentin seine Effektivität und Sicherheit bei der Behandlung des urämischen Pruritus in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie unter Beweis gestellt [85]. Damit wird einmal mehr die Bedeutung der neuropathischen Hypothese der Entstehung des urämischen Pruritus unterstrichen.

Duque et al. [86] berichteten kürzlich über die Tatsache, dass Patienten unter Statintherapie weniger Juckreiz haben. Interessanterweise bestand hier auch eine Assoziation zwischen Pruritus und höheren Kt/V-Werten.

## Topisches L-Arginin als neue Therapieoption

Die Bedeutung des Harnstoffs im „Feuchthalte-Komplex-System“ der urämischen Haut ist nicht geklärt. Mit dem Begriff Feuchthalte-Komplex-System“ der Haut werden alle Faktoren zusammengefasst, die in der Lage sind, das Wasserverbindungsvermögen der Haut, besonders der Epidermis mit dem Stratum corneum, zu beeinflussen. Das Stratum corneum enthält in seinen tiefen Schichten auch Nichtkeratinstoffe, die in der Lage sind, Wasser an sich zu binden und in der Hornschicht festzuhalten, sog. natürliche Feuchthaltefaktoren (natural moisturizing factors). Unter den Komponenten des natürlichen Feuchthaltekomplexes ist Harnstoff einer der wichtigsten neben Pyrrolidincarbonsäure, freien Carbonsäuren und Aminosäuren u. a. [20, 87–97].

Aktuelle Untersuchungen zeigen eine signifikante Wirkung von topisch applizierter 2,5 %iger L-Arginin-Salbe, einer semiessentiellen Aminosäure, auf die Symptome Hauttrockenheit und Pruritus bei Hämodialyse-Patienten [77, 98].

Diese positive Wirkung der 2,5 %igen L-Argininhydrochloridsalbe auf die Hauttrockenheit, Pruritus, Erythem und Schuppung der Haut chronischer HD-Patienten beruht wahrscheinlich auf folgenden Faktoren.

Bei pathologischen Hautveränderungen besteht eine intensivere Penetration von L-Arginin in die Hornhautschichten. L-Arginin als Substrat der NOS (Stickstoffmonoxid-Synthase)-Isoformen in den Keratinozyten und kutanen mikrovaskulären Endothelzellen bringt die immunmodulatorischen, antimikrobiellen und solubilisierenden Eigenschaften des NO zur Wirkung. Die topische L-Argininzufuhr, in Analogie zur systemischen Applikation, führt zu einer Verbesserung der Vasodilatation. Die erhöhten ADMA (asymmetrisches Dimethylarginin)-Spiegel in der Urämie werden durch L-Arginin an den NOS-Isoformen kompetitiv

verdrängt mit konsekutiver makro- und mikrovaskulärer Dilatation durch NO (Stickoxid). Dieser innovative Therapieansatz mit topischem L-Arginin hat in einer aktuell durchgeführten, offenen, Placebo-kontrollierten Studie zu einer signifikanten Besserung der pruritischen Symptome bei Hämodialyse-Patienten geführt [98].

## Interessenskonflikt

Es besteht kein Interessenskonflikt.

## Literatur

- [1] 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*, 52: 519–521, 2005.
- [2] Juckreiz bei inneren Krankheiten – Das höllisch quälende Gefühl (Editorial). *MMW Fortschr Med*, 149: 12–16, 2007.
- [3] Wikström B. Itchy skin – a clinical problem for haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 22(Suppl 5): v3-v7, 2007.
- [4] Narita I, Alchi B, Omori K, Sato F, Ajiro J, Saga D, Kondo D, Skatsume M, Maruyama S, Kazama JJ, Akazawa K, Gejyo F. Etiology and prognostic significance of severe uremic pruritus in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*, 69: 1626–1632, 2006.
- [5] Pisoni RL, Wikström B, Elder SJ, Akizawa T, Asano Y, Keen ML, Saran R, Mendelssohn DC, Young EW, Port FK. Pruritus in haemodialysis patients: international results from the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant*, 21: 3495–3505, 2006.
- [6] Frei U, Schober-Halstenberg HJ. Nierenersatztherapie in Deutschland – Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation 2005/2006, 2006.
- [7] Kramar R, Oberbauer R. Österreichisches Dialyse- und Transplantationsregister, ÖDTR, Jahresbericht 2006 der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie, 2007.
- [8] Druml W. Akutes Nierenversagen. In: Hörl WH, Wanner C (Hrsg) *Dialyseverfahren in Klinik und Praxis*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp 11–24, 2004.
- [9] Frei U, Schober-Halstenberg H-J. Nierenersatztherapie in Deutschland – QUASI Niere 6, 2005.
- [10] Mettang T, Kuhlmann U. Chronische Niereninsuffizienz. In: Kuhlmann U, Walb D, Luft FC (Hrsg) *Nephrologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp 306–370, 2003.
- [11] Wanner C, Hörl WH. Beginn der Nierenersatztherapie. In: Hörl WH, Wanner C (Hrsg) *Dialyseverfahren in Klinik und Praxis*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp 29–34, 2004.
- [12] Mettang T, Fischer F-P, Kuhlmann U. Urämischer Pruritus – pathophysiologische und therapeutische Konzepte. *Dtsch Med Wschr*, 121: 1025–1031, 1996.
- [13] Mettang T. Urämischer Pruritus – Klinik und Pathophysiologie. *Spektr Nephrol*, 1: 11–18, 1997.
- [14] Sunder-Plafmann G, Hörl WH. Urämietoxine in Hörl WH, Wanner C: *Dialyseverfahren in Klinik und Praxis*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp 397–401, 2004.
- [15] Galle J, Wanner C. Oxidativer Stress, Inflammation und Atherosklerose. In: Hörl WH, Wanner C (Hrsg) *Dialyseverfahren in Klinik und Praxis*. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, New York, pp 402–407, 2004.
- [16] Mettang T. Urämischer Pruritus – Neue Sichtweise eines alten Problems. *Spektr Nephrol*, 1: 3–10, 2003.
- [17] Stein G, Schöne S, Geinitz D, Abendroth K, Kokot F, Fünfstück R, Sperschneider H, Keil E. No tissue level abnormality of vitamin A concentration despite elevated serum vitamin A of uremic patients. *Clin Nephrol*, 25: 87–93, 1986.
- [18] Wolf G, Harendza S, Stahl RAK. Progression von chronischen Nierenerkrankungen. In: Franz HE, Rislser T (Hrsg) *Klinische Nephrologie – Handbuch für Klinik und Praxis*. ecomed Verlagsgesellschaft, 2003; 18. Ergänzungslieferung, pp 2–8
- [19] Kuhlmann MK, Riegel W. Quantifizierung von Blutreinigungsverfahren. In: Hörl WH, Wanner C (Hrsg) *Dialyseverfahren. Klinik und Praxis*. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, New York, pp 202–212, 2004.
- [20] Jung EG. *Dermatologie – Duale Reihe. Unsere dynamische Haut*. Hippokrates Verlag, Stuttgart, pp 19–32, 1991.
- [21] Ständer S, Weisshaar E. Chronischer Pruritus. *Dtsch Arztebl*, 102: 2553–2559, 2005.
- [22] Puls T, Beuers U. Leitsymptom Juckreiz. *Dtsch Arztebl*, 103: 1249–1256, 2006.
- [23] Ulrich M, Stockfleth E. Hauterkrankungen bei Dialyse- sowie organtransplantierten Patienten. *Nieren- und Hochdruckkr*, 35: 103–109, 2006.
- [24] Altmeyer P, Kachel H-G, Jünger M, Koch K-M, Holzmann H. Hautveränderungen bei Langzeitdialysepatienten. *Hautarzt*, 33: 303–309, 1982.
- [25] Bencini PL, Montagnino G, Citterio A, Graziani G, Crosti C, Ponticelli C. Cutaneous abnormalities in uremic patients. *Nephron*, 40: 316–321, 1985.
- [26] Denman ST. Continuing medical education. A review of pruritus. *J Am Acad Dermatol*, 14: 375–392, 1986.
- [27] Morvay M, Marghescu S. Hautveränderungen bei Hämodialysepatienten. *Med Klin*, 83: 507–510, 1988.
- [28] Ponticelli C, Bencini PL. Uremic pruritus: a review. *Nephron*, 60: 1–5, 1992.
- [29] Fantini F, Baraldi AI, Sevignani C, Spattini A, Pincelli C, Giannetti A. Cutaneous innervation in chronic renal failure patients. *Acta Derm Venereol (Stockh)*, 72: 102–105, 1992.
- [30] Ehlerding G, Bahlmann J. Haut und Niere. In: Koch K (Hrsg) *Klinische Nephrologie*, Urban und Fischer-Verlag, München Jena, pp 927–936, 2000.
- [31] Bacharach-Buhles M, Altmeyer P. Hauterkrankungen. In: Hörl WH, Wanner C (Hrsg) *Dialyseverfahren in Klinik und Praxis*. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, New York, pp 534–540, 2004.
- [32] Mistik S, Utas S, Ferahbast A, Tokgoz B, Unsal G, Sahana H, Ozturk A, Utas C. An epidemiology study of patients with uremic pruritus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 20: 672, 2006.
- [33] Schwab M, Mikus G, Mettang T, Pauli-Magnus C, Kuhlmann U. Urämischer Pruritus im Kindes- und Jugendalter. *Monatszeitschr Kinderheilkunde*, 147: 232, 1999.
- [34] Dyachenko P, Shustak A, Rozenman D. Hemodialysis-related pruritus and associated cutaneous manifestations. *Int J Dermatol*, 45: 664–667, 2006.
- [35] Zucker I, Yosipovitch G, David M, Gafer 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*, 49: 842–846, 2003.
- [36] Mettang T, Thomas S, Kiefer T, Fischer F-P, Kuhlmann U, Wodarz R, Rettenmeier AW. Uraemic pruritus and exposure to di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 11: 2439–2443, 1996.
- [37] Kato A, Hamada M, Maruyama T, Maruyama Y, Hishida A. Pruritus and hydration state of stratum corneum in hemodialysis patients. *Am J Nephrol*, 20: 437–442, 2000.
- [38] Stahle-Bäckdahl M. Stratum corneum hydration in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Acta Derm Venereol (Stockh)*, 68: 531–544, 1988.
- [39] Yosipovitch G, Tur E, Morduchowicz G, Boner G. Skin surface pH, moisture, and pruritus in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 8: 1129–1132, 1993.
- [40] Ostlere L, Taylor S, Baillod C, Wright R. Relationship between pruritus, transepidermal water loss, and biochemical markers of renal itch in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 9: 1302–1304, 1994.
- [41] Brazzelli V, Borroni G, Vignoli GP, Rabbiosi G, Cavagnino A, Berardesca E. Effects of fluid volume changes during hemodialysis on the biophysical parameters of the skin. *Dermatology*, 188: 113–116, 1994.
- [42] Morton CA, Lafferty M, Hau C, Henderson I, Jones M, Lowe JG. Pruritus and skin hydration during dialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 11: 2031–2036, 1996.
- [43] Donaubaue K. Untersuchungen zum Harnstoffgehalt des Stratum corneum der Epidermis bei Dermatologischen Erkrankungen sowie unter dem Einfluss von aminosäurehaltigen Externa. Dissertation, Medizinische Fakultät der Universität Leipzig, 2002.
- [44] Blachley JD, Blankenship M, Menter A, Parker III TF, Knochel JP. Uremic pruritus: skin divalent ion content and response to ultraviolet phototherapy. *Am J Kidney Dis*, 5: 237–241, 1985.
- [45] Ketteler M, Brandenburg V. Pathomechanismen der Entstehung von extraosären Verkalkungen. *Osteologie forum*, 12: 3–8, 2006.
- [46] Lopau K. „Wissen und glauben zu wissen“ – Störungen des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels und kardiovaskuläres Risiko bei chronischer Niereninsuffizienz. *Osteologie forum*, 12: 9–16, 2006.
- [47] Hampers CL, Katz AI, Wilson RE, Merrill JP. Disappearance of Uremic itching after subtotal parathyroidectomy. *N Engl J Med*, 279: 695–697, 1968.

- [48] Massry SG, Popovtzer MM, Coburn JW, Makoff DL, Maxwell MH, Kleemann CR. Intractable pruritus as a manifestation of secondary hyperparathyroidism in uremia. *N Engl J Med*, 279: 697–700, 1968.
- [49] Chou F-F, Ho J-Ch, Huang S-C, Sheen-Chen S-M. A study on pruritus after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg*, 190: 65–70, 2000.
- [50] Stahle-Bäckdahl M, Hägermark Ö, Lins L-E, Törring O, Hilliges M, Johansson O. Experimental and immunohistochemical studies on the possible role of Parathyroid hormone in uraemic pruritus. *J Internal Med*, 225: 411–415, 1989.
- [51] Matsumoto M, Ichimaru K, Horie A. Pruritus and mast cell proliferation of the skin in end stage renal failure. *Clin Nephrol*, 23: 285–288, 1985.
- [52] Dimkovic N, Djukanovic L, Radmilovic A, Bojic P, Juloski T. Uremic pruritus and skin mast cells. *Nephron*, 61: 5–9, 1992.
- [53] Mettang T. Urämischer Pruritus – Therapeutische Konzepte. *Spektr Nephrol*, 2: 3–7, 1997.
- [54] Stockenhuber F, Kurz RW, Sertl K, Grimm G, Balcke P. Increased plasma histamine levels in uraemic pruritus. *Clin Sci*, 79: 477–482, 1990.
- [55] De Marchi S, Cecchin E, Villhalte D, Sepiacci G, Santini G, Bartoli E. Relief of pruritus and decreases in plasma histamine concentrations during erythropoietin therapy in patients with uremia. *N Engl J Med*, 326: 969–974, 1992.
- [56] 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*, 34: 136–141, 1990.
- [57] Masi ChM, Cohen EP. Dialysis efficacy and itching in renal failure. *Nephron*, 62: 257–261, 1992.
- [58] Hiroshige K, Kabashima N, Takasugi M, Kuroiwa A. Optimal dialysis improves uremic pruritus. *Am J Kidney Dis*, 25: 413–419, 1995.
- [59] Johansson O, Hilliges M, Stahle-Bäckdahl M. Intraepidermal neuron-specific enolase (NSE) – immunoreactive nerve fibres: evidence for sprouting in uremic patients on maintenance hemodialysis. *Neurosci Lett*, 99: 281–286, 1989.
- [60] Andersen LW, Friedberg M, Lokkegaard N. Naloxone in the treatment of uremic pruritus: a case history. *Clin Nephrol*, 21: 355–356, 1984.
- [61] Peer G, Kivity S, Agami O, Fireman E, Silverberg D, Blum M, Iaina A. Randomised crossover trial of naltrexone in uraemic pruritus. *Lancet*, 348: 1552–1554, 1996.
- [62] Pauli-Magnus C, Mikus G, Alscher DM, Kirschner T, Nagel W, Gugeler N, Tisler T, Berger ED, Kuhlmann U, Mettang T. Naltrexone does not relieve uremic pruritus: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Am Soc Nephrol*, 11: 514–519, 2000.
- [63] Silva SRB, Viana PCF, Lugon NV, Hoette M, Ruzany F, Lugon JR. Thalidomide for the treatment of uremic pruritus: a crossover randomized double-blind trial. *Nephron*, 67: 270–273, 1994.
- [64] Gilchrist BA, Rowe JW, Brown RS, Steinmann T, Arndt KA. Ultraviolet phototherapy of uremic pruritus. Long-term results and possible mechanism of action. *Ann Intern Med*, 91: 17–21, 1979.
- [65] Gilchrist BA, Stern RS, Steinmann T, Brown R, Arndt KA, Anderson W. Clinical features of pruritus among patients undergoing maintenance hemodialysis. *Arch Dermatol*, 118: 154, 1982.
- [66] Garssen J, Vandebriel RJ, De Gruyil, FR, Wolvers DA, Van Dijk M, Fluitman A, Van Loveren H. UVB exposure-induced systemic modulation of Th1- and Th2-mediated immune responses. *Immunology*, 97: 506–514, 1999.
- [67] Kimmel M, Alscher DM, Dunst R, Kuhlmann U, Mettang T. Uremic pruritus and TH1/TH2 subsets in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*, 13: 588 A, 2002.
- [68] Kimmel M, Alscher DM, Dunst R, Braun N, Machleidt C, Kiefer T, Stülten C, van der Kuip H, Pauli-Magnus C, Raub U, Kuhlmann U, Mettang T. The role of micro-inflammation in the pathogenesis of uraemic pruritus in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 21: 749–755, 2006.
- [69] Lundeberg T, Bondesson L, Thomas M. Effect of acupuncture on experimentally induced itch. *Br J Dermatol*, 117: 771–777, 1987.
- [70] Duo LJ. Electrical needle therapy of uremic pruritus. *Nephron*, 47: 179–183, 1987.
- [71] Altmeyer P, Kachel H-G, Schäfer G, Fassbinder W. Normalisierung der urämischen Hautveränderungen nach Nierentransplantation. *Hautarzt*, 37: 217–221, 1986.
- [72] Gianni LM, Sulli MM. Topical tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis. *Ann Pharmacother*, 35: 943–946, 2001.
- [73] Pauli-Magnus C, Klumpp S, Alscher DM, Kuhlmann U, Mettang T. Short-term efficacy of tacrolimus ointment in severe uremic pruritus. *Periton Dialysis Intern*, 20: 802–803, 2000.
- [74] Kuypers DR, Claes K, Evenepoel P, Maes B, Vanrenterghem Y. A prospective proof of concept study of the efficacy of tacrolimus ointment in uremic pruritus in patients on chronic dialysis therapy. *Nephro Dial Transplant*, 19: 1895–1901, 2004.
- [75] Ständer S. Rationelle symptomatische Therapie bei chronischem Pruritus. *Hautarzt*, 57: 403–410, 2006.
- [76] Diepgen TL, Fatasch M, Hornstein OP. Kriterien zur Beurteilung der atopischen Hautdiathese. *Dermatosen Beruf Umwelt*, 39: 79–83, 1991.
- [77] Durrant-Finn U. Der Einfluss von topisch appliziertem L-Arginin auf Trockenheit und Juckreiz der Haut bei Hämodialysepatienten *in vivo*. Dissertation, Universität Halle (Saale), 2008.
- [78] Aucella F, Vigilante M, Gesuete A, Maruccio G, Specchio A, Gesualdo L. Uraemic itching: do polymethylmethacrylate dialysis membranes play a role? *Nephrol Dial Transplant*, 22(Suppl 5): v8–v12, 2007.
- [79] Che-Yi C, Wen CY, Min-Tsung K, Chiu-Ching H. Acupuncture in haemodialysis patients at the Quchi (LI11) acupoint for refractory uraemic pruritus. *Nephrol Dial Transplant*, 20: 1912–1915, 2005.
- [80] Wikström B, Gellert R, Ladefoged SD, Danda Y, Akai M, Ide K, Ogasawara M, Kawashima Y, Ueno K, Mori A, Ueno Y. Kappa-opioid system in uremic pruritus: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. *J Am Soc Nephrol*, 16: 3742–3747, 2005.
- [81] Zuberbier T, Möllering C, Hein U. Offener Brief an die KBV und G-BA zum Einsatz der topischen Calcineurininhibitoren als Stellungnahme bezüglich der Juli-Ausgabe von „Wirkstoff Aktuell“. 24.1.2008
- [82] Mügge C, Sandholzer H. Juckreiz – der kleine Bruder des Schmerzes? *MMW*, im Druck, 2008.
- [83] Mettang T, Krumme B, Bohler J, Roedel A. Pentoxifylline as treatment for uraemic pruritus – an addition to the weak armentarium for a common clinical symptom? *Nephrol Dial Transplant*, 22: 2727–2728, 2007.
- [84] Wu JJ, Huang DB, Pang KR, Hsu S, Tying SK. Thalidomide: dermatological indications, mechanisms of action and side-effects. *Br J Dermatol*, 153: 254–273, 2005.
- [85] 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*, 19: 3137–3139, 2004.
- [86] 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*, 66: 184–191, 2006.
- [87] Yosipovitch G, Duque MI, Patel TS, Ishiui Y, Guzman-Sanchez DA, Dawn AG, Freedman BI, Chan YH, Crumrine D, Elias PM. Skin barrier structure and function and their relationship to pruritus in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*, 22: 3268–3272, 2007.
- [88] Müller KH, Pflugshaupt C. Review – Harnstoff in der Dermatologie. *Zentralblatt Haut- und Geschlechtskrankheiten*, 142: 157–168, 1979.
- [89] Müller KH, Pflugshaupt C. Harnstoff in der Dermatologie III. *Zeitschr Hautkrankh H + G*, 74: 732–741, 1999.
- [90] Horsch W, Wolf B. Harnstoff – Eine Übersicht unter besonderer Berücksichtigung seiner pharmazeutischen Verwendung und Analytik. *Pharmazie*, 40: 665–676, 1985.
- [91] Wohrlab W. Der Einfluss von Harnstoff auf die Wasserbindungskapazität der menschlichen Hornschicht. *Dermatol Mon-schr*, 174: 622–627, 1998.
- [92] Wohrlab W. Einfluss des Harnstoffgehaltes unterschiedlicher Emulsionen auf die Wasserbindungskapazität der menschlichen Hornschicht. *Z Hautk*, 66: 390–395, 1990.
- [93] Petres J, Antal I, Füzesi S. Klinische Erfahrungen zur Intervallbehandlung mit harnstoffhaltigen Dermatika. *Zeitschrift für Hautkrankheiten H + G*, 65: 740–745, 1989.
- [94] Wellner K, Wohrlab W. Quantitative evaluation of urea in stratum corneum of human skin. *Arch Dermatol Res*, 285: 239–240, 1993.
- [95] Flynn TC, Petros J, Clark RE, Viehman GE. Dry skin and moisturizers. *Clin Dermatol*, 19: 387–392, 2001.
- [96] Fiedler G. Bestimmung des absoluten Harnstoffgehaltes der Hornschicht von hautgesunden, neurodermitischen und psoriasis-tischen Probanden. Dissertation Medizinische Fakultät der MLU Halle-Wittenberg, 1993.
- [97] Nenoff P, Donaubaue K, Arndt T, Hausteil U-F. Topisch appliziertes Agininhydrochlorid. Einfluss auf den Harnstoffgehalt des Stratum corneum und die Hautfeuchtigkeit bei atopischem Ekzem und Altershaut. *Hautarzt*, 55: 58–64, 2004.
- [98] Durrant-Finn U, Osten B, Nenoff P. Topisch appliziertes L-Argininhydrochlorid verbessert Hauttrockenheit und Pruritus bei Patienten unter chronischer Hämodialyse – eine Vehikel-kontrollierte prospektive randomisierte Studie im Halbseitenvergleich. *Akt Dermatol*, 34: 175–187, 2008.