



# Il prurito in dialisi: cause e soluzioni

*Elena Mancini*

**Bologna**

**SIAN Italia, 2022**

**Rimini 9-11 maggio 2022**

# Obiettivi di ricerca «patient-centered» Setting Research Priorities for Patients on or Nearing Dialysis *Clin J Am Soc Nephrol* 9: 1813–1821, 2014.

Braden Manns,<sup>\*†‡§</sup> Brenda Hemmelgarn,<sup>\*†‡§</sup> Erin Lillie,<sup>||</sup> Sally Crowe P.G. Dip,<sup>¶</sup> Annette Cyr,<sup>\*\*</sup> Michael Gladish,<sup>†</sup>  
Claire Large,<sup>‡‡</sup> Howard Silverman,<sup>§§</sup> Brenda Toth,<sup>|||</sup> Wim Wolfs,<sup>¶¶</sup> and Andreas Laupacis<sup>||\*\*\*</sup>

**Table 4. Comparing the top 10 uncertainties identified by patients, caregivers, physicians, and nurses who responded to the survey**

## Patients

- 1 How does one determine the optimal length of time and frequency of HD for a particular patient and how can dialysis be tailored so each patient gets effective dialysis in the shortest possible time?
- 2 What are the cause, prevention and treatment of itching in dialysis patients?

## Physicians

- 1 What are the benefits and risks of grafts versus fistulae versus catheter?
- 1 What are the complications and side effects of treatment for calcium and phosphate imbalance?
- 3 Is dialysis modality going to impact how long I live, how well I live (*i.e.*, my quality of life), and which modality has a higher success rate on a per-patient basis?
- 3 What is the cause, prevention and treatment of itching in dialysis patients?

# Epidemiologia



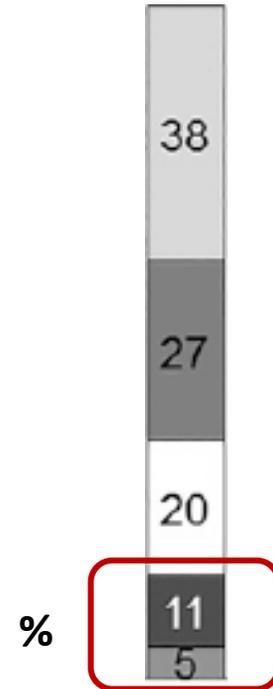
Fase 2012-2015)

## DOPPS

Prurito intenso-estremo:

1996-2001: 28% dei pazienti

2012-2015: 18% dei pazienti



CKD 3-5 (non dialisi):  $\approx$  25%

La prevalenza aumenta con:

- aumento dello stadio di CKD
- anzianità di dialisi

HD > DP oppure DP > HD: risultati  
difformi

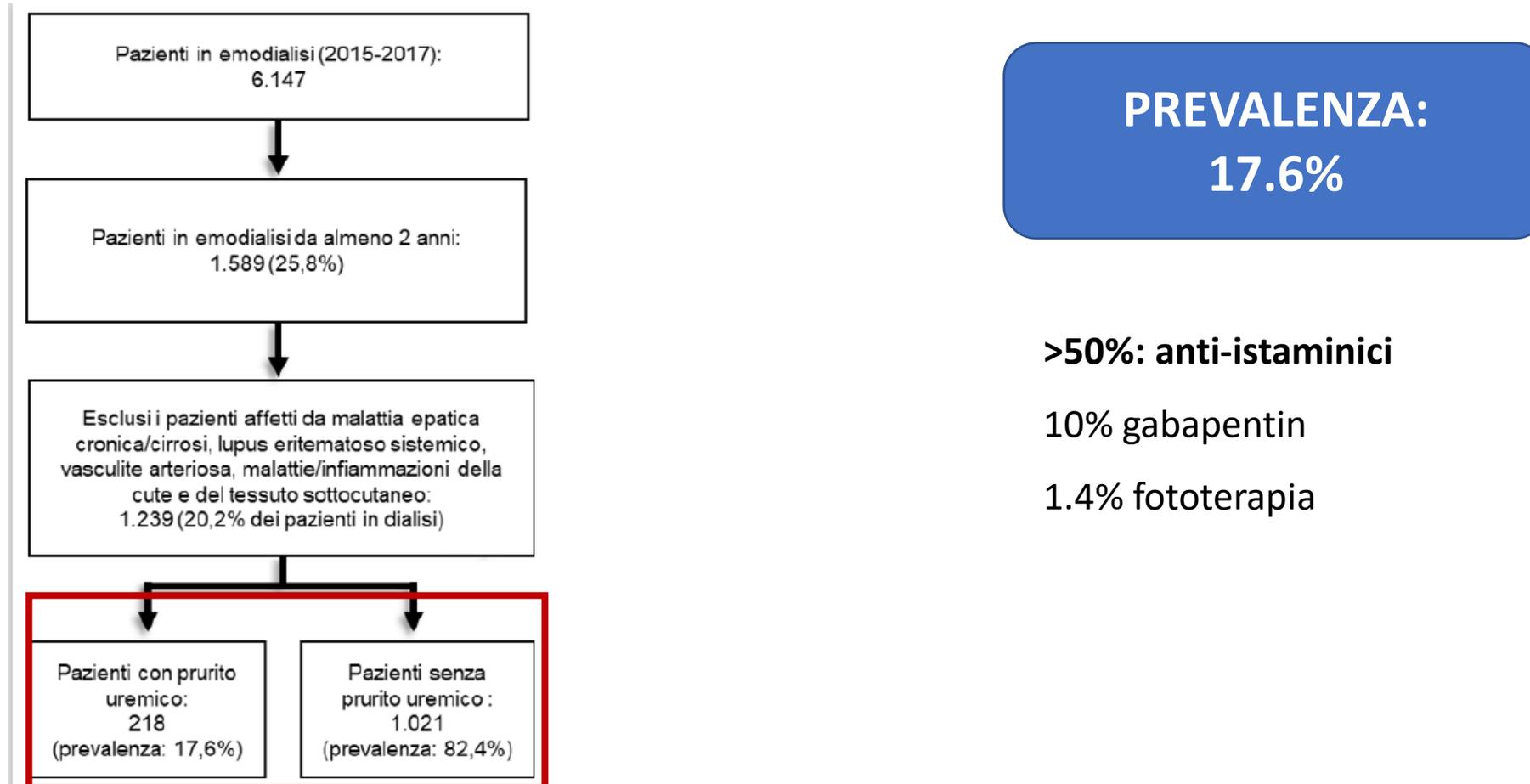


**$\approx$ 70% dei medici di dialisi non sono coscienti dell'entità del problema**

# Il prurito uremico nei dati amministrativi sanitari

G Ital Nefrol 2022 - ISSN 1724-5990 - © 2022 Società Italiana di Nefrologia – Anno 39 Volume 2 n° 8

Studio retrospettivo italiano di dati amministrativi su 2 anni



# Chiediamolo ai pazienti: Ospedale Malpighi (152 pazienti)

**Domanda: A quale di questi pazienti si sente di assomigliare di più?** ( *Comb SA, 2015; Mathur V, 2010* )

## Paziente A

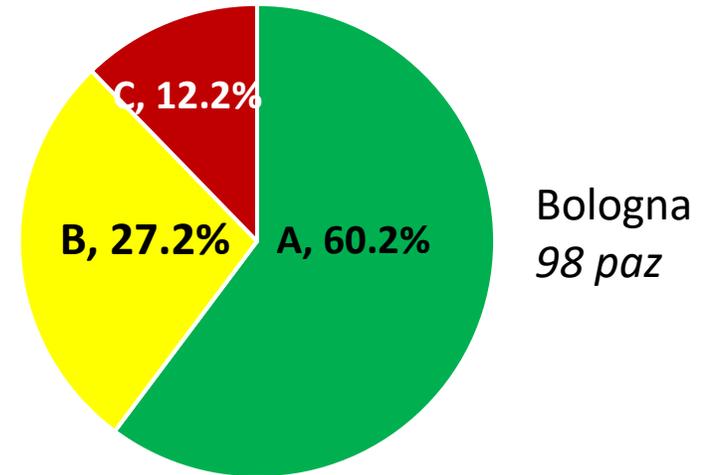
In genere non ho sulla pelle lesioni dovute al grattamento  
In genere non ho problemi di sonno a causa del prurito  
Il mio prurito in genere non è tale da rendermi agitato o triste

## Paziente B

A volte ho sulla pelle lesioni dovute al grattamento  
A volte ho problemi di sonno a causa del prurito  
Il prurito a volte mi fa sentire agitato o triste

## Paziente C

Ho spesso lesioni da grattamento sulla mia pelle, che a volte si infettano o sanguinano  
Spesso ho problemi di sonno a causa del prurito  
Il mio prurito mi fa sentire spesso agitato o triste



# Presentazione clinica



Alta variabilità di presentazione fra i pazienti e nello stesso paziente: intensità, sede, frequenza.

**Il PRURITO UREMICO è una diagnosi di esclusione**  
*(assenza di ogni altra cause di prurito)*



- Reazioni di ipersensibilità a farmaci o altre sostanze
- Malattie infettive
- Malattie epatiche (epatiti virali, CBP, colestasi)
- Neoplasie ematologiche
- Nevralgia post-herpetica
- Disturbi psichiatrici
- HIV

**Il prurito uremico è una diagnosi di esclusione**

**ed è molto spesso**

**resistente ai farmaci anti-istaminici**

# L'impatto prognostico del prurito sulla vita dei pazienti

**Tessari G et al, JN 2009**

169 pts, 139 HD, 30 PD

Disturbi del sonno:

- Prurito sì: 59.1%
- Prurito no :11.1%

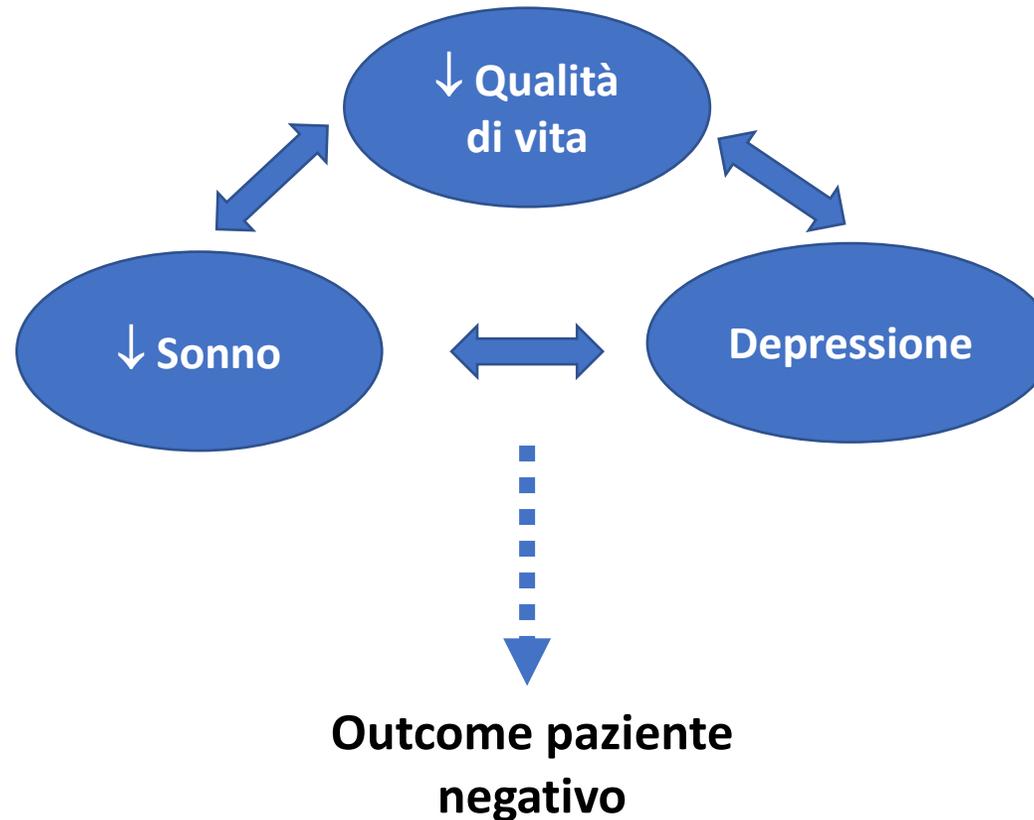
P<0.0001

**Kimata N, Hemodial Int 2014**

(JDOPPS)

6480 HD pts

Il prurito moderato-estremo è significativamente associato a **scarsa qualità del sonno** e a **aumento di mortalità**



**Depressione:  
predittore  
indipendente di  
mortalità**

*Li F et al, Am J Nephrol  
2014*

# Valutazione del prurito

## VAS, visual analogue scale

Select the number that best describes your **worst itching due to psoriasis** over the past 24 hours. (Check one number only)

<input type="checkbox"/>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No itching					Worst possible itching					

## Itching Severity Scale, 5D:

- ✓ Durata
- ✓ Frequenza
- ✓ Distribuzione
- ✓ Intensità
- ✓ Effetti sulla qualità di vita



### 5-D Pruritus Scale

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

Less than 6hrs/day	6-12 hrs/day	12-18 hrs/day	18-23 hrs/day	All day
<input type="checkbox"/>				
1	2	3	4	5
- Degree** : Please rate the intensity of your itching over the past 2 weeks
 

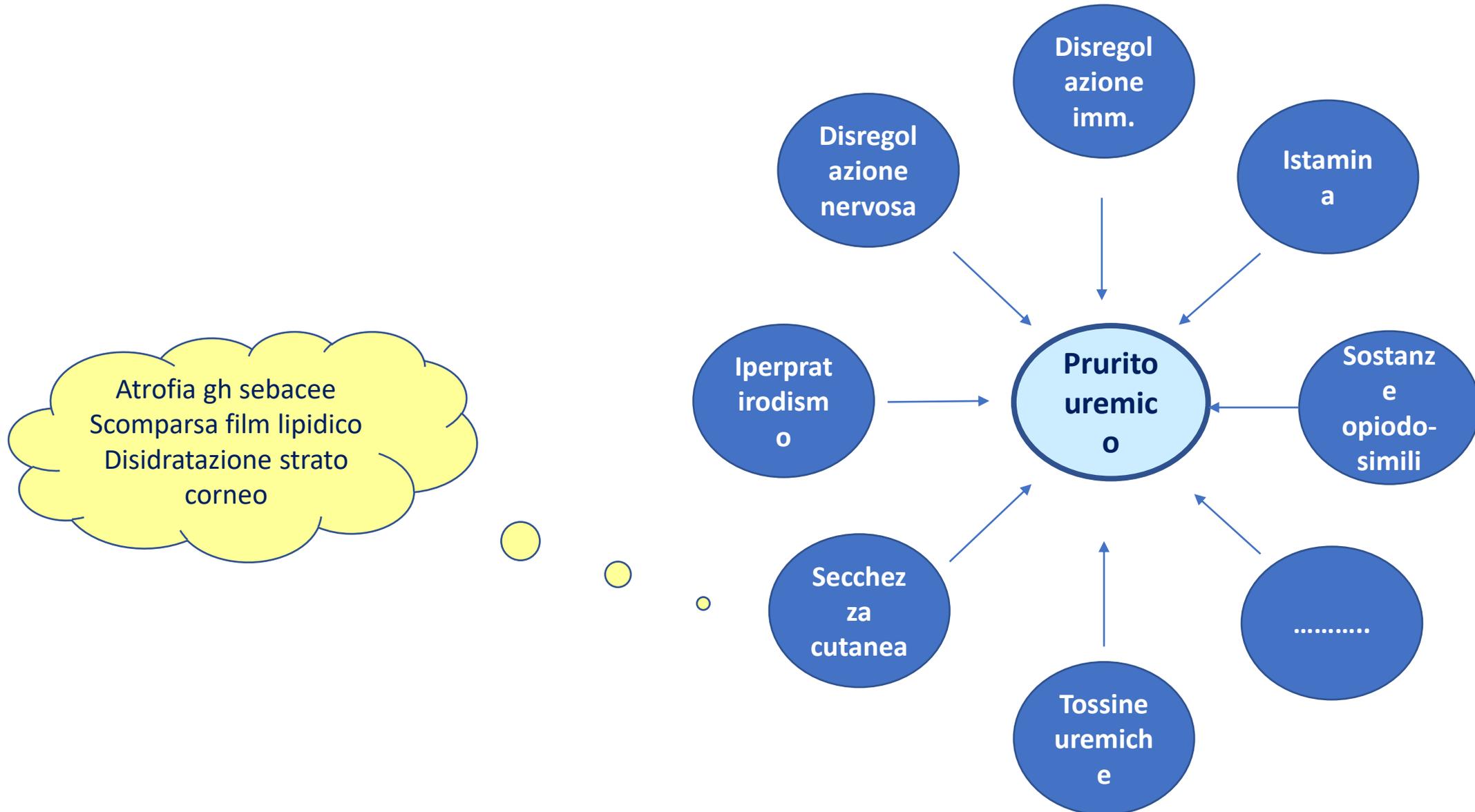
Not present	Mild	Moderate	Severe	Unbearable
<input type="checkbox"/>				
1	2	3	4	5
- Direction** : Over the past 2 weeks has your itching gotten better or worse compared to the previous month?
 

Completely resolved	Much better, but still present	Little bit better, but still present	Unchanged	Getting worse
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1	2	3	4	5
- Disability**: Rate the impact of your itching on the following activities over the last 2 weeks
 

	Never affects sleep	Occasionally delays falling asleep	Frequently delays falling asleep	Delays falling asleep and occasionally wakes me up at night	Delays falling asleep and frequently wakes me up at night
<b>Sleep</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	1	2	3	4	5
	N/A	Never affects this activity	Rarely affects this activity	Occasionally affects this activity	Frequently affects this activity
<b>Leisure/Social</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		1	2	3	4
<b>Housework/Errands</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		1	2	3	4
<b>Work/School</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		1	2	3	4
- Distribution**: Mark whether itching has been present in the following parts of your body over the last 2 weeks. If a body part is not listed, choose the one that is closest anatomically.
 

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

# Fattori favorenti il prurito nell'uremia



# Fattori di rischio associati al prurito

**FOSFORO,**

**CALCIO,**

**PTH,**

**Kt/V**

- ✓ Età
- ✓ Aumento Prot C reattiva
- ✓ Bassa Albumina
- ✓ Coinfezione Epatite B / C

**DOPPS 2012-2015**

Rayner HC, CJASN 2017  
6256 pts in 17 countries

**?**

# L'ambiente uremico

## Tossine protein-bound

**Indoxyl solfato e  
Cresyl-solfato  
Tossine uremiche di  
derivazione batterica  
intestinale**



**Un ruolo preventivo  
e terapeutico per la  
dieta e per le resine  
orali**

Molecole	Mol weight (g/mol)	Family
2-methoxyresorcinol	140	Phenols
3-deoxyglucosone	162	AGE
CMPF (3-Carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropionate) metabolite	240	Furan fatty acids
Fructoselysine	308	AGE
Glyoxal	58	AGE
Hippuric acid	179	Hippurates
Homocysteine	135	Amino acid homologue
Hydroquinone	110	Phenols
Indole-3-acetic acid	175	Indoles
<b>Indoxyl sulfate</b>	<b>251</b>	<b>Indoles</b>
Kynurenine	208	Indoles
Kynurenic acid	189	Indoles
Leptin	16000	Peptides
Melatonin	126	Indoles
Methylglyoxal	72	AGE
N <sup>ε</sup> -(carboxymethyl) lysine	204	AGE
<b>p-Cresol</b>	<b>108</b>	<b>Phenols</b>
<b>p-Cresyl sulfate</b>	<b>188</b>	<b>Phenols</b>
Pentosidine	342	AGE
Phenol	94	Phenols
Putrescine	88	Polyamines
Quinolinic acid	167	Indoles
Retinol-binding protein	21200	Peptides
Spermidine	145	Polyamines
Spermine	202	Polyamines

# Prurito uremico in Dialisi Peritoneale



Giappone

56 paz, 43 con prurito

Sedi di maggiore intensità:  
**dorso** e arti inferiori, petto,  
addome, arti superiori

**Intensità maggiore di notte che  
di giorno**

**Anzianità di dialisi** correla con  
intensità prurito

Progressiva riduzione  
diuresi residua:  
Ridotta eliminazione  
spontanea di sostanze  
pruritogene

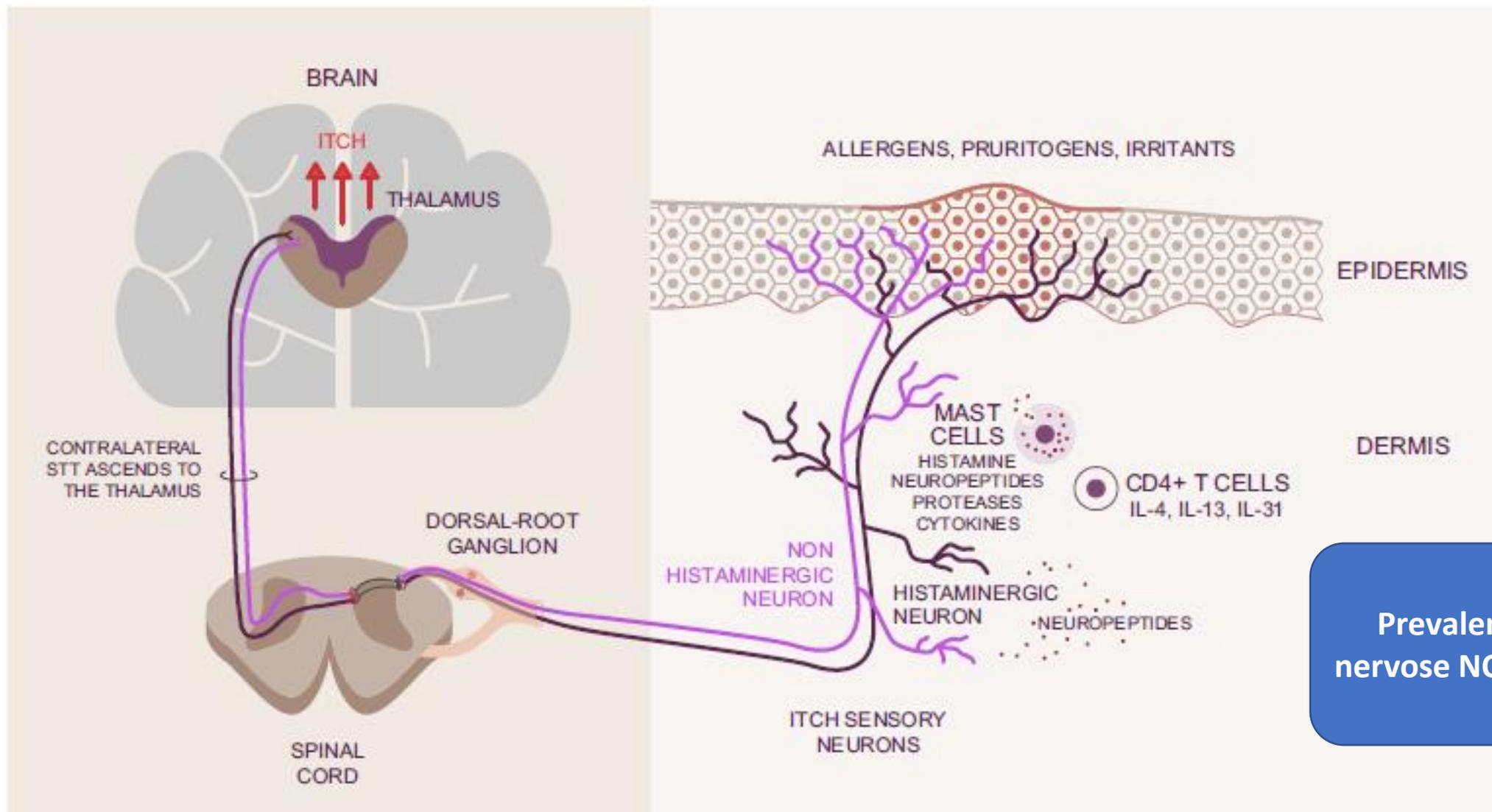


Taiwan

85 paz, **28% con PU**

- ✓ **Kt/V settimanale < 1.88**
- ✓ **Lunga anzianità di dialisi**
- ✓ Elevato apporto proteico
- ✓ Elevato PTH
- ✓ **Fallimento della tecnica**

**NON ASSOCIAZIONI CON MODALITA' DI DIALISI  
NE' CON I FLUIDI**



Prevalentemente via  
nervose **NON** istaminiche

# Approccio a step successivi



## Trattare la xerosi cutanea

**Farmaci 1 –**  
Anti-istaminici

**Modifiche specifiche della  
prescrizione dialitica**

**Altro:**

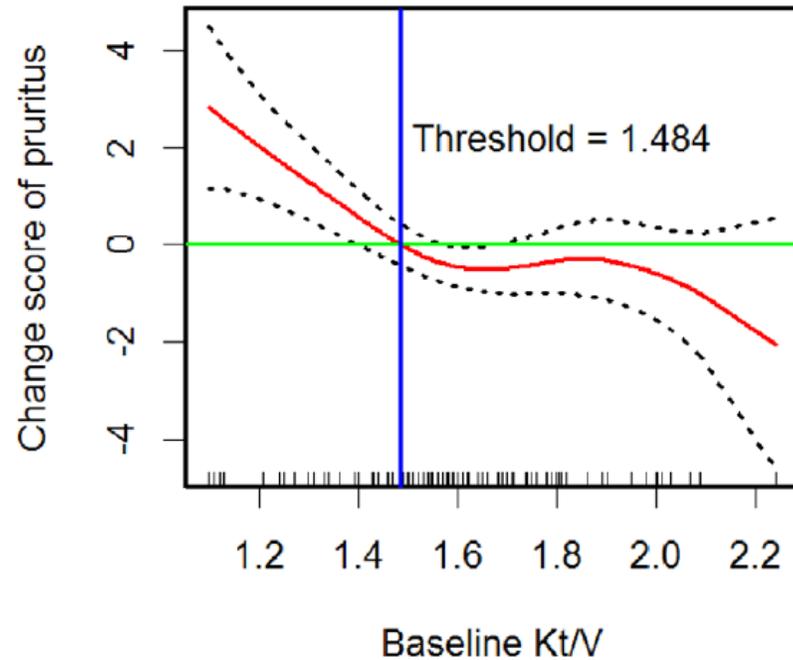
✓ **Terapia UV**

✓ **Agopuntura**

**Farmaci 2 –**

Anti-convulsivanti (Gabapentin, Pregabalin)  
Difelikefalina

# Kt/V e prurito



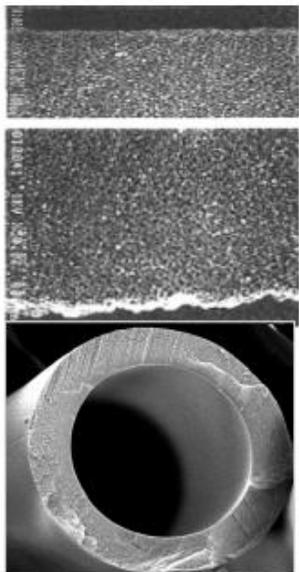
..... L'aggravamento del prurito era associato ai bassi valori di Kt/V, anche tenendo conto (aggiustando) di tutti i possibili fattori confondenti

Clearance di sostanze pruritogene?

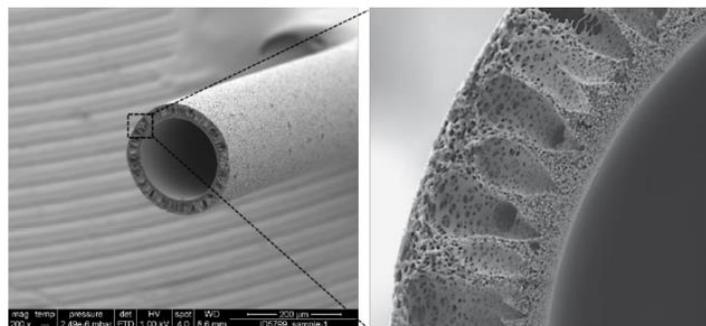
Studio prospettico di 5 anni

111 paz hanno completato lo studio

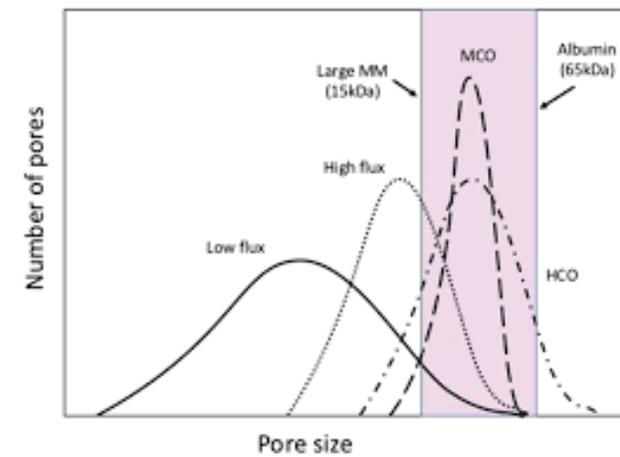
# Modifiche specifiche della prescrizione dialitica



**Membrane adsorbitive,  
PMMA**

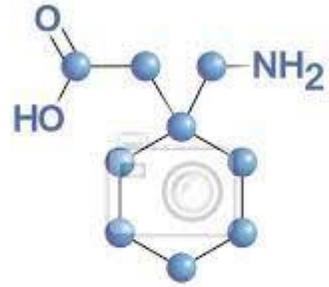


**Membrane Medium cutoff  
(extended dialysis)**



**Emoperfusione su resina**

# Gabapentin (*Neurontin*) Pregabalin (*Lyrica*)



Gabapentin

Acido gamma-amino-butirrico

Farmaci antiepilettici, con proprietà analgesiche nel dolore neuropatico

Farmaci di seconda/terza linea per il Prurito uremico generalizzato refrattario a emolineti e anti-istaminici

**MW 171 da; no legame con le protiene; liposolubile**

Eliminazione renale, aumento della emivita in IRC (fino a 52 ore)



# Gabapentin: raccomandazioni



## Effetti collaterali

- Sonnolenza da modesta a moderata,
- vertigini, capogiri
- sonnolenza
- nausea

**Fino al 47% dei casi**

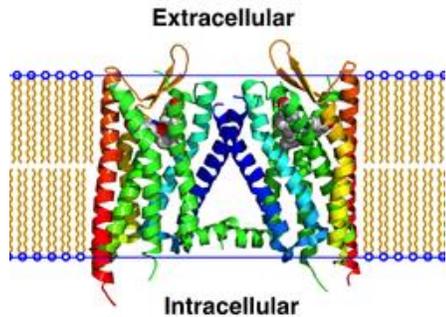
**21% necessaria la sospensione**

Dovrebbero ridursi dopo una settimana e migliorare dopo 3 settimane.

La funzione renale residua contribuisce a tollerare la dose, che può arrivare fino a 900 mg/die

**Iniziare con dose più bassa negli anurici, e procedere poi a lenta titolazione**

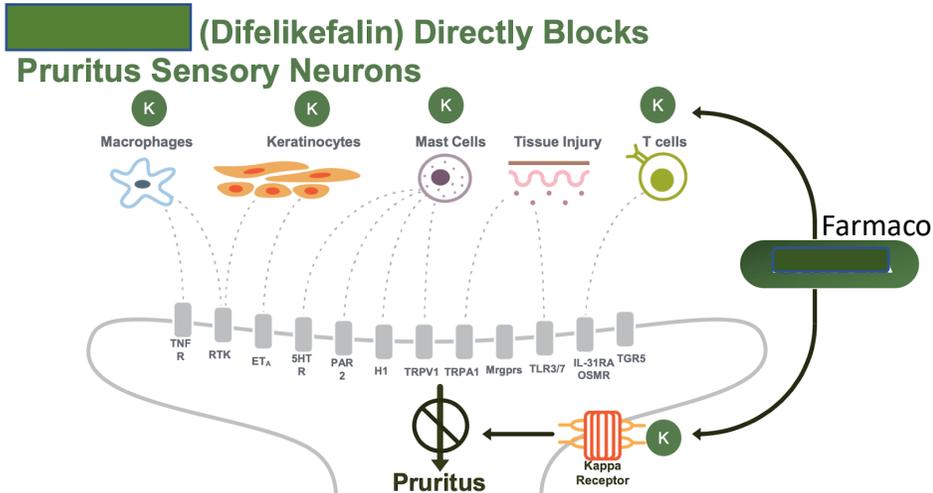
# Farmaci che agiscono sui recettori oppioidi



Recettori oppioidi  $\kappa$   
centrali e periferici



Prurito



## Difenilkefalina

- ✓ Agisce sui recettori  $\kappa$ , inibisce il prurito, su animali e uomini
- ✓ **Non penetra la barriera E-E, non stimola altri recettori: non effetti neurologici centrali**
- ✓ Altamente idrosolubile, dializzabile

# Fototerapia UV

## European S2k Guideline on Chronic Pruritus

### UVA – UVB

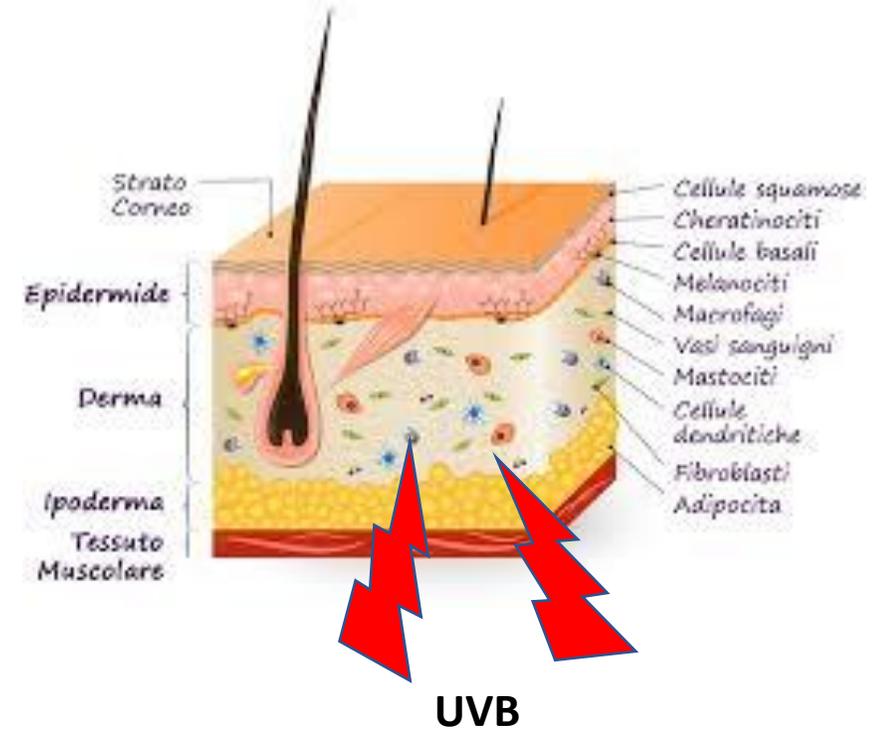
Effetto immunomodulatorio, rilascio di neuropeptidi antinfiammatori o inibizione di mediatori pro-infiammatori

**Penetrano nel derma e colpiscono mastcellule, cellule dendritiche e T linfociti e ne inducono apoptosi**

Per la CKD: partire con 3 sessioni a settimana per poi scalare fino a una di mantenimento

Profilo di sicurezza (rischio di neoplasie) oggi ritenuto elevato

- Studi con scarso potere statistico per bassa numerosità
- Dosi diverse di UV
- Poca omogeneità



# Conclusioni

- Il prurito uremico sembra essere un altro aspetto dello stato microinfiammatorio del paziente uremico
- **La qualità della dialisi (incluso dieta e farmaci) resta la prevenzione primaria**
- Modifiche specifiche alla prescrizione dialitica possono e devono essere applicate
- Efficacia di Neurontin e Pregabalin: certa. Massima attenzione nella prescrizione e agli effetti collaterali. Nuovi farmaci saranno disponibili a breve.