

## Il naltrexone nel trattamento del prurito

### Naltrexone in the treatment of pruritus

#### Summary

Naltrexone is a cyclopropyl derivative of oxymorphone which behaves as a competitive antagonist of opioid receptors. Naltrexone is usually used in weaning opioid-dependent patients. The rationale behind the use of naltrexone in the treatment of chronic, diffuse and therapy-resistant pruritus is based on the fact that the opioids used in the treatment of chronic pain (in particular morphine) often cause a type of pruritus which is resistant to traditional antipruritic drugs, and that using naltrexone prevents this pruritus from appearing. Furthermore, the degranulation of basophils and mastocytes and histamine release which are caused by morphine, are inhibited by naltrexone. Naltrexone has therefore been successfully used in cholestatic and uremic pruritus. The authors present the preliminary results of a clinical study on the use of naltrexone in patients with chronic pruritus due to skin diseases.

Veraldi S, Celotti F, Caputo R. Naltrexone in the treatment of pruritus. *Trends Med* 2006; 6(2):149-154.

© 2006 Pharma Project Group srl

**Stefano Veraldi<sup>1</sup>, Fabio Celotti<sup>2</sup>, Ruggero Caputo<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Istituto di Scienze Dermatologiche, Università di Milano, Fondazione I.R.C.C.S., Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena  
<sup>2</sup>Istituto di Endocrinologia, Università di Milano

Key words:  
**naltrexone**  
**pruritus**

 **Stefano Veraldi**  
Istituto di Scienze Dermatologiche,  
Università di Milano  
Via Pace, 9  
20122 Milano

**I**l naltrexone (17-ciclopropilmetil-6-desossi-7,8-diidro-1,4-idrossi-6-ossi-17-normorfina; formula bruta: C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N O<sub>4</sub>) è un derivato ciclopropilico dell'ossimorfone, una molecola simile al naloxone e alla nalorfina, due antagonisti dei recettori degli oppioidi. Anche il naltrexone agisce come antagonista competitivo dei recettori degli oppioidi, presentando una maggiore affinità per i recettori  $\mu$  e  $\kappa$ <sup>1</sup>.

#### Meccanismi d'azione

A un dosaggio compreso tra 20 e 200 mg per via orale, il naltrexone è in grado di antagonizzare in modo dose-dipendente gli effetti euforizzanti causati dalla somministrazione endovenosa di eroina<sup>2</sup>.

Vari studi hanno dimostrato che il naltrexone è 17 volte più potente della nalorfina e almeno due volte più potente del nalo-

xone nel precipitare una crisi da astinenza sia in scimmie sia in individui morfina-dipendenti<sup>3-5</sup>. La somministrazione preventiva di 50 mg di naltrexone limita il numero e la severità delle crisi da astinenza in soggetti dipendenti da morfina, con una potenza analoga alla ciclazocina orale<sup>6</sup>.

Oltre ad antagonizzare i recettori per gli oppiacei, il naltrexone è in grado di aumentare in sede centrale il numero dei recettori  $\mu$ ,  $\kappa$  e  $\delta$ , ma non  $\sigma$ . Inoltre, in soggetti morfina-dipendenti da lungo tempo, il naltrexone induce un fenomeno di ipersensibilizzazione neuronale alla morfina stessa.

#### Farmacocinetica

Dopo somministrazione orale, il naltrexone è rapidamente assorbito: il picco ematico è raggiunto entro un'ora.

Solo il 5% della dose sommini-

strata per via orale raggiunge immodificato il torrente circolatorio, in quanto il farmaco subisce una biotrasformazione epatica a 6 $\beta$ -naltrexolo (6 $\beta$ -idrossinaltrexone) e ad altri metaboliti minori, tra cui il 2-idrossi-3-metossi-6 $\beta$ -naltrexolo e il 2-idrossi-3-O-metil-naltrexone<sup>17</sup>. Il 6 $\beta$ -naltrexolo ha un'emivita molto più breve rispetto al naltrexone (3.9 *versus* 12.9 ore) e attività farmacologica sovrapponibile a quella del naltrexone, anche se l'affinità per i recettori  $\mu$  e  $\delta$  è circa due volte minore rispetto a quella del naltrexone<sup>8</sup>. Il legame con le proteine plasmatiche è circa del 20%.

Il naltrexone e i suoi metaboliti sono coniugati all'acido glicuronico ed eliminati per via renale. Dopo 24 ore dalla somministrazione, il 18% della dose è presente nelle urine come naltrexone glicuronato, il 21% come  $\beta$ -naltrexolo glicuronato e il 10% come 2-idrossi-3-metossinaltrexolo in forma libera.

L'emivita di eliminazione è compresa tra 1.1 e 10 ore dopo somministrazione orale, mentre è di circa tre ore dopo somministrazione endovenosa. La variabilità dei valori dell'emivita dipende da differenze individuali nella velocità di metabolizzazione e nella funzionalità del circolo entero-epatico.

La clearance renale è di 94 l/ora.

## Indicazioni terapeutiche

Il naltrexone è comunemente utilizzato per la disassuefazione di pazienti dipendenti da oppiacei e per prevenire il ritorno al loro utilizzo. Poiché è privo di azioni agoniste, il naltrexone non causa dipendenza<sup>1</sup>.

Rispetto al naloxone, il naltrexone presenta una maggiore dura-

ta d'azione e il vantaggio di poter essere somministrato per via orale.

## Tossicità ed effetti collaterali

Il naltrexone non è mutageno né cancerogeno.

Sono stati descritti alcuni casi di alterazioni morfologiche degli epatociti, per cui il naltrexone è controindicato in pazienti con epatite acuta o con altre malattie del fegato. Le alterazioni di laboratorio sono rappresentate da aumento dei livelli delle transaminasi.

In pazienti dipendenti da oppiacei e in trattamento con naltrexone, gli effetti collaterali del farmaco sono di difficile valutazione in quanto il naltrexone può precipitare una sindrome da astinenza: i sintomi correlati a una crisi da astinenza possono quindi essere scambiati per effetti collaterali del farmaco. Gli effetti collaterali più frequenti sono a carico del sistema nervoso centrale (cefalea, depressione, ansia) e dell'apparato gastro-intestinale (nausea, vomito, dolori addominali).

La somministrazione di naltrexone a pazienti in terapia con preparati contenenti oppiacei, per esempio per il trattamento sintomatico della tosse o della diarrea, ne annulla l'effetto farmacologico. Infine, è necessario evitare la somministrazione di naltrexone in pazienti che assumono analgesici oppiacei.

## Razionale all'utilizzo del naltrexone nel trattamento del prurito

Il rationale all'utilizzo del naltrexone nel trattamento del prurito può essere così schematizzato:

- a) Gli oppiacei (soprattutto la morfina) utilizzati nella terapia del dolore provocano spesso un prurito resistente ai farmaci anti-pruriginosi tradizionali (anti-istaminici sistemici, corticosteroidi topici e sistemici)<sup>9-11</sup>.
- b) Il prurito causato dalla morfina può essere prevenuto dalla somministrazione degli antagonisti dei recettori degli oppioidi, come il naloxone e, soprattutto, il naltrexone<sup>11</sup>.
- c) L'attivazione dei recettori  $\mu$  degli oppioidi induce prurito; i recettori  $\kappa$  hanno un effetto inibitorio, mentre il ruolo dei recettori  $\delta$  non è noto. Sarebbero coinvolti soprattutto i recettori  $\mu$  centrali: gli antagonisti recettoriali  $\mu$ -specifici che non superano la barriera emato-encefalica non sono in grado di antagonizzare il prurito indotto da morfina.
- d) È stata dimostrata la presenza di recettori  $\mu$  anche nei cheratinociti.
- e) La morfina provoca degranulazione dei mastociti e dei basofili e conseguente liberazione di istamina. Il naltrexone blocca il rilascio di istamina dai basofili<sup>12</sup>.
- f) Rispetto al naloxone, il naltrexone è almeno due volte più potente e presenta una lunga durata d'azione (24-48 ore)<sup>6</sup>.

Il naltrexone è stato fino a oggi utilizzato soprattutto nel trattamento del prurito da colestasi<sup>13-17</sup> e del prurito uremico<sup>18</sup>. I dati della letteratura relativi all'utilizzo del naltrexone nel trattamento del prurito causato da malattie primitivamente cutanee sono scarsi e, fino a oggi, non sono stati pubblicati studi controllati<sup>19-25</sup>.

## Il naltrexone nel trattamento del prurito: l'esperienza della Clinica Dermatologica dell'Università di Milano

Presso l'Istituto di Scienze Dermatologiche dell'Università di Milano sono stati fino a oggi trattati con naltrexone 39 pazienti adulti con prurito cronico, diffuso, a eziopatogenesi variabile, resistente alle terapie tradizionali (anti-istaminici sistemici, corticosteroidi topici e sistemici, ansiolitici, fototerapia, ...).

### Pazienti e metodi

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad anamnesi, a esame obiettivo generale e dermatologico e a esami di laboratorio e strumentali. I pazienti hanno partecipato allo studio previa firma di un consenso informato.

Prima dell'inizio del trattamento con naltrexone è stato considerato un periodo di wash out di almeno due settimane.

Il naltrexone è stato utilizzato per via orale al dosaggio di 50 mg/die per due mesi. Nei pazienti che avevano risposto alla terapia, ma che non erano guariti dopo due mesi, il farmaco è stato proseguito per altri due mesi, per un totale di quattro mesi. Non sono stati utilizzati altri farmaci topici e/o sistemici né la fototerapia. Il follow up minimo è stato di 4 mesi.

**Sono stati fino a oggi trattati con naltrexone 39 pazienti adulti con prurito cronico, diffuso, a eziopatogenesi variabile, resistente alle terapie tradizionali (anti-istaminici sistemici, corticosteroidi topici e sistemici, ansiolitici, fototerapia).**

L'obiettivo primario dello studio era la valutazione del prurito prima, durante e dopo terapia con naltrexone. Per questo, è stata utilizzata una Visual Analogue Scale (VAS) con punteggio da 0 a 10<sup>26</sup>. Per "guarigione" è stata considerata la scomparsa del prurito. Un miglioramento del prurito superiore o uguale al 50% rispetto al valore della VAS pre-terapia è stato

**Il naltrexone può essere preso in considerazione nel trattamento del prurito cronico, a eziopatogenesi variabile, resistente alle terapie tradizionali.**

definito come "notevole", tra il 25 e il 50% come "lieve", uguale o inferiore al 25% come "invariato".

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti.

N.	Sesso	Età	Forma di prurito	
1.	F.L.B.	M	51	A causa sconosciuta
2.	A.N.	F	75	A causa sconosciuta
3.	R.S.	F	65	Prurigo
4.	L.M.	M	32	A causa sconosciuta
5.	F.C.	M	40	Prurito uremico
6.	G.P.	F	44	Pemfigoide bolloso
7.	F.B.	M	34	Prurito anale
8.	E.O.	M	90	Prurigo
9.	V.L.V.	F	63	Prurigo
10.	G.C.	F	47	Prurigo
11.	A.Z.	F	68	A causa sconosciuta
12.	L.C.	F	80	Lichen verrucoso
13.	S.M.	M	88	A causa sconosciuta
14.	E.B.	F	73	Prurigo
15.	M.V.	F	74	A causa sconosciuta
16.	W.C.	F	86	Prurigo
17.	A.C.	M	74	Orticaria cronica idiopatica
18.	C.C.C.	F	86	Prurito uremico
19.	M.F.	F	30	Prurigo
20.	M.T.	M	42	A causa sconosciuta
21.	R.B.	F	47	Prurigo
22.	M.M.	F	60	Prurigo
23.	A.A.	M	42	Prurigo
24.	S.D.	F	70	Prurigo
25.	A.C.	F	78	Prurigo
26.	G.L.	F	67	Prurigo
27.	L.S.	F	75	Prurito anale
28.	F.C.	M	72	Prurigo
29.	G.T.	M	79	Prurigo
30.	D.D.C.	M	32	Dermatite atopica
31.	S.P.	F	68	Prurigo
32.	L.F.	F	81	Prurigo
33.	A.G.	M	78	A causa sconosciuta
34.	V.D.	F	52	Prurito anale
35.	A.B.	M	76	Prurigo
36.	M.N.	M	69	A causa sconosciuta
37.	C.C.	F	50	A causa sconosciuta
38.	C.D.T.	F	83	Lichen sclero-atrofico
39.	A.G.	M	76	Prurigo

**Tabella 2.** Malattie associate.

N.	Malattie associate
5. F.C.	Insufficienza renale cronica
8. E.O.	Diabete insulino-dipendente, polineuropatia, glaucoma, epatite cronica post-epatite C, carcinoma prostata
12. L.C.	Cirrosi biliare primitiva
14. E.B.	Diabete non insulino-dipendente, alcolismo
17. A.C.	Sindrome ipereosinofila
18. C.C.C.	Insufficienza renale cronica
28. F.C.	Carcinoma prostata, policitemia
33. A.G.	Malattia di Parkinson
37. C.C.	Sindrome di Sjögren

**Una risposta (guarigione o notevole miglioramento) è stata osservata in oltre un terzo dei pazienti. Questo dato è sorprendente se si considera che la casistica considerata è selezionata, in quanto tutti i pazienti erano risultati resistenti alle terapie tradizionali.**

### Risultati

La casistica è costituita da 39 pazienti caucasici (16 maschi [41%] e 23 femmine [59%]), di età compresa tra 32 e 90 anni (età media: 64 anni).

Diciassette pazienti erano affetti da prurigo e 10 presentavano un prurito a causa sconosciuta. Gli altri pazienti erano affetti rispettivamente da prurito anale (3), prurito da insufficienza renale cronica (2), dermatite atopica (1), lichen sclero-atrofico vulvare (1), lichen verrucoso (1), orticaria cronica idiopatica (1) e pemfigoide bolloso (1) (tabella 1).

Otto pazienti presentavano malattie associate (tabella 2).

Cinque pazienti (12.8%) sono guariti. In 8 pazienti (20.5%) è stato registrato un notevole miglioramento e in 9 (23.1%) un lieve miglioramento. In 17 pazienti (43.6%) il prurito è stato giudicato invariato (tabella 3).

**Tabella 3.** Risultati.

N.	Risposta
1. F.L.B.	Invariato
2. A.N.	Invariato
3. R.S.	Notevole miglioramento
4. L.M.	Invariato
5. F.C.	Lieve miglioramento
6. G.P.	Notevole miglioramento
7. F.B.	Notevole miglioramento
8. E.O.	Lieve miglioramento
9. V.L.V.	Guarigione
10. G.C.	Invariato
11. A.Z.	Notevole miglioramento
12. L.C.	Guarigione
13. S.M.	Guarigione
14. E.B.	Invariato
15. M.V.	Lieve miglioramento
16. W.C.	Invariato
17. A.C.	Lieve miglioramento
18. C.C.C.	Lieve miglioramento
19. M.F.	Lieve miglioramento
20. M.T.	Invariato
21. R.B.	Invariato
22. M.M.	Notevole miglioramento
23. A.A.	Notevole miglioramento
24. S.D.	Invariato
25. A.C.	Invariato
26. G.L.	Notevole miglioramento
27. L.S.	Invariato
28. F.C.	Guarigione
29. G.T.	Invariato
30. D.D.C.	Guarigione
31. S.P.	Lieve miglioramento
32. L.F.	Lieve miglioramento
33. A.G.	Invariato
34. V.D.	Invariato
35. A.B.	Notevole miglioramento
36. M.N.	Invariato
37. C.C.	Lieve miglioramento
38. C.D.T.	Invariato
39. A.G.	Invariato

**Tabella 4.** Reazioni avverse.

N.	Reazioni avverse
2. A.N.	Nausea, dolori addominali, vomito
10. G.C.	Nausea
12. L.C.	Nausea, sonnolenza
20. M.T.	Alterazione del gusto, nausea, gastralgia, vertigini
21. R.B.	Sonnolenza
22. M.M.	Nausea, gastralgia, sonnolenza
24. S.D.	Insonnia
25. A.C.	Insonnia
27. L.S.	Vomito
28. F.C.	Anoressia, nausea, insonnia, incubi
29. G.T.	Nausea, diarrea
30. D.D.C.	Insonnia, parestesie
33. A.G.	Nausea, vomito, stipsi, insonnia, incubi
37. C.C.	Astenia, cefalea

Reazioni avverse sono state riportate da 14 pazienti (35.9%). La reazione avversa più frequente è stata la nausea (8 pazienti), seguita dall'insonnia (5 pazienti), dalla sonnolenza (3 pazienti), dal vomito (3 pazienti), dalle gastralgie (2 pazienti) e dagli incubi (2 pazienti). Altre reazioni avverse segnalate sono state la disgeusia (1 paziente), l'anoressia (1 paziente), i dolori addominali (1 paziente), la diarrea (1 paziente), la stipsi (1 paziente), l'astenia (1 paziente), la cefalea (1 paziente), le parestesie (1 paziente) e le vertigini (1 paziente) (tabella 4). In 8 pazienti su 14 (57.1%) le reazioni avverse sono state lievi, per cui non è stato necessario sospendere la terapia o ridurre il dosaggio quotidiano del naltrexone, e transitorie, per cui non è stato necessario utilizzare altri farmaci. In 6 pazienti è stato necessario interrompere la terapia (tabella 5).

In nessun paziente sono state riscontrate alterazioni degli esami emato-chimici e strumentali.

### Discussione e conclusioni

Nonostante le caratteristiche metodologiche di questo studio (pilota, aperto) e la casistica con-

siderata (numericamente limitata), riteniamo, sulla base dei risultati ottenuti, di poter affermare che:

- il naltrexone può essere preso in considerazione nel trattamento del prurito cronico, a eziopatogenesi variabile, resistente alle terapie tradizionali; come precedentemente riferito, una risposta (guarigione o notevole miglioramento) è stata osservata in oltre un terzo dei pazienti. Questo dato è sorprendente se si considera che la casistica considerata è selezionata, in quanto tutti i pazienti erano risultati resistenti alle terapie tradizionali;
- le reazioni avverse sono state frequenti (più di un terzo dei pazienti), di lieve entità, per

**In nessun paziente sono state riscontrate alterazioni degli esami emato-chimici. In nessun paziente sono state riscontrate alterazioni degli esami strumentali.**

cui non è stato necessario sospendere la terapia o ridurre il dosaggio quotidiano del naltrexone, e transitorie, per cui non è stato necessario utilizzare altri farmaci. Le reazioni avverse più frequenti sono state a carico dell'apparato gastro-intestinale (nausea, vomito, gastralgie) e relative al sonno (insonnia, sonnolenza). In sei pazienti (15.4%) è stato necessario sospendere la terapia. Tuttavia, è da rilevare che, nel caso del paziente n. 28, affetto da carcinoma della prostata e policitemia e in terapia con antitumorali, la causa principale della sospensione della terapia (anoressia e nausea) non è stata attribuita al naltrexone;

- in nessun paziente sono state riscontrate alterazioni degli esami emato-chimici;
- in nessun paziente sono state riscontrate alterazioni degli esami strumentali;
- nei pazienti con prurigo che erano guariti o che avevano riportato un notevole miglioramento del prurito, le lesio-

**Tabella 5.** Interruzione della terapia.

N.	Reazioni avverse
2. A.N.	Nausea, dolori addominali, vomito
24. S.D.	Insonnia
27. L.S.	Vomito
28. F.C.	Anoressia, nausea, insonnia, incubi
33. A.G.	Nausea, vomito, stipsi, insonnia, incubi
37. C.C.	Astenia, cefalea

**Riteniamo, sulla base dei risultati ottenuti, di poter affermare che: il naltrexone può essere preso in considerazione nel trattamento del prurito cronico, a eziopatogenesi variabile, resistente alle terapie tradizionali.**

ni nodulari si presentavano alla fine del trattamento solo lievissimamente meno infiltrate ed eritematose. Questo fa ipotizzare che il grattamento non rappresenti la causa principale dello sviluppo delle lesioni nodulari, come fino a oggi è stato ritenuto. In questi pazienti, le lesioni nodulari per-

sistono indefinitamente dopo la scomparsa del prurito.

Riteniamo sia doveroso valutare la fattibilità di uno studio clinico controllato, con una casistica numericamente maggiore e più omogenea (pazienti con prurito a causa sconosciuta e/o con prurigo). **TiM**

## Bibliografia

- Gonzalez JP, Brogden RN.** Naltrexone. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of opioid dependence. *Drugs* 1988; 35:192-213.
- Resnick RB, Volavka J, Freedman AM, et al.** Studies on EN-1639A (naltrexone): a new narcotic antagonist. *Am J Psychiatry* 1974; 131:646-650.
- Valentino RJ, Katz JL, Medzihradsky F, et al.** Receptor binding, antagonist, and withdrawal precipitating properties of opiate antagonists. *Life Sci* 1983; 32:2887-2896.
- Charmey DS, Redmond DE Jr, Galloway MP, et al.** Naltrexone precipitated opiate withdrawal in methadone addicted human subjects: evidence for noradrenergic hyperactivity. *Life Sci* 1984; 35:1263-1272.
- Killam KF Jr, Brocco MJ, Robinson CA.** Evaluation of narcotic and narcotic antagonist interactions in primates. *Ann N Y Acad Sci* 1976; 281:331-335.
- Martin WR, Jasinski DR, Mansky PA.** Naltrexone, an antagonist for the treatment of heroin dependence. Effects in man. *Arch Gen Psychiatry* 1973; 28:784-791.
- Meyer MC, Straughn AB, Lo MW, et al.** Bioequivalence, dose-proportionality, and pharmacokinetics of naltrexone after oral administration. *J Clin Psychiatry* 1984; 45:15-19.
- Wang D, Raehal KM, Bilsky EJ, et al.** Inverse agonists and neutral antagonists at  $\mu$  opioid receptor (MOR): possible role of basal receptor signaling in narcotic dependence. *J Neurochem* 2001; 77:1590-1600.
- Ko MC, Song MS, Edwards T, et al.** The role of central m opioid receptors in opioid-induced itch in primates. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 310:169-176.
- Umeuchi H, Togashi Y, Honda T, et al.** Involvement of central m-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.
- Kjellberg F, Tramer MR.** Pharmacological control of opioid-induced pruritus: a quantitative systematic review of randomized trials. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18:346-57.
- Weisshaar E, Kucenic MJ, Fleischer AB Jr.** Pruritus: a review. *Acta Derm Venereol* 2003; (Suppl): 5-32.
- Carson KL, Tran TT, Cotton P, et al.** Pilot study of the use of naltrexone to treat the severe pruritus of cholestatic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1022-1023.
- Wolfhagen FHJ, Sternieri E, Hop WCJ, et al.** Oral naltrexone treatment for cholestatic pruritus: a double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1997; 113:1264-1269.
- Terra SG, Tsunoda SM.** Opioid antagonists in the treatment of pruritus from cholestatic liver disease. *Ann Pharmacother* 1998; 32:1228-1230.
- Terg R, Coronel E, Sordá J, et al.** Efficacy and safety of oral naltrexone treatment for pruritus of cholestasis, a crossover, double blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2002; 37:717-722.
- Oo YH, Neuberger J.** Options for treatment of primary biliary cirrhosis. *Drugs* 2004; 64:2261-2271.
- Peer G, Kivity S, Agami O, et al.** Randomised crossover trial of naltrexone in uraemic pruritus. *Lancet* 1996; 348:1552-1554.
- Heyer GR, Hornstein OP.** Recent studies of cutaneous nociception in atopic and non-atopic subjects. *Int J Dermatol* 1999; 26:77-86.
- Metze D, Reimann S, Beisert S, et al.** Efficacy and safety of naltrexone, an oral opiate receptor antagonist, in the treatment of pruritus in internal and dermatological diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:533-539.
- Metze D, Reimann S, Luger TA.** Effective treatment of pruritus with naltrexone, an orally active opiate antagonist. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 885:430-432.
- Tennyson H, Levine N.** Neurotropic and psychotropic drugs in dermatology. *Dermatol Clin* 2001; 19:179-197.
- Heyer GR, Groene D, Martus P.** Efficacy of naltrexone on acetylcholine-induced alopecia in atopic eczema. *Exp Dermatol* 2002; 11:448-455.
- Legroux-Crespel E, Cledes J, Misery L.** A comparative study on the effects of naltrexone and loratadine on uraemic pruritus. *Dermatology* 2004; 208:326-330.
- Brune A, Metze D, Luger TA, et al.** Antipruritische Therapie mit dem oralen Opiatrezeptor-antagonisten Naltrexon. *Hautarzt* 2004; 55:1130-1136.
- Aitken RC.** Measurement of itching using visual analogue scales. *Proc R Soc Med* 1969; 62:989-993.