

$$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger} \times \text{pris}} = \text{Rationel Farmakoterapi}$$

Behandling af kløe

Henrik F. Lorentzen¹ og Marlene Øhrberg Krag²

Baggrund

Kløe er en perception (pruriception), der defineres ved den adfærd, der fremkaldes: krads [1]. Mens smerte (nociception) fremkalder undvigeadfærd vil pruriception fremkalde kradsadfærd, der forsøger at fjerne skaddevolder, fx myg.

Kløe kan have meget forskelligartede årsager, der overordnet inddeles i 4 hovedtyper [2]:

- hudsygdomme
- intern medicinske sygdomme
- neurologiske sygdomme
- psykiatriske sygdomme

Kløeproblematikken kompliceres af, at der er talrige forskellige receptorer på de afferente nerveender, der udløser kløe, herunder histaminerge, men også en lang række ikkehistaminerge receptorer. Fælles for de neurologiske kløe baner er, at 2. neuron har GRP (gastrin releasing peptide) receptorer [3]. I cellemembranen kan disse binde sig til morfin-receptorer. Morfin kan derfor i visse tilfælde udløse kløe [4]. Ved den medicinske syge patient,

1) Dermatologisk Afdeling, Aarhus Universitets-hospital

2) Indsatser for Rationel Farmakoterapi, Sundhedsstyrelsen

Tabel 1. Efflorescenser

Primære	Sekundære
Macula (flad < 5mm diameter)	Lichenisering
Patch (flad > 5mm)	Skorpe
Papel (palpabel < 5 mm)	Atrofi
Plak (palpabel > 5mm)	Ardannelse
Nodulus (knude)	
Vesikel (væskefyldt lille blære < 5 mm)	
Bulla (væskefyldt stor blære > 5mm)	Erosion
Pustel (pusfyldt blære < 5mm)	
Absces	
Kvadel (ødem i dermis)	

der har hudkløe, bør det undersøges om patienten indtager morfika, herunder svage som kodein. Morfinreceptor-GRP receptor binding, er formentligt også forklaringen på, at morfin-antagonisten, naltrexon i nogle tilfælde har kløestillende effekt. Kløe udløst af opioider kan således være farmakologisk via denne receptor, det kan også skyldes en uspecifik histamin

Tekstboks 1

Hudlidelse = primær efflorescens +/- sekundær efflorescens

Ikke hudlidelse = +/- sekundære efflorescenser

frigørende virkning og i sjældne tilfælde egentlig type I allergi. Hvis det er muligt kan opioidet forsøges seponeret. Naltrexon behandling kan også medføre blokering af den smertestillende virkning og kan derfor ikke anbefales.

Kløe udgående fra huden kan stamme fra keratinocytterne, hudens mastceller og andre af immunsystemets celler samt nerveender eller et kompliceret samspil mellem disse.

Hudens efflorescenser (udblomstringer) er bestanddelene i et hududslæt (tabel 1). De inddeles i primære efflorescenser og sekundære efflorescenser (tekstboks 1). De primære efflorescenser skyldes selve de patolo-

giske forandringer i huden og optræder derfor tidligt i udviklingen af et udslæt. Populært sagt kommer udslættet før kløen, hvis der er tale om en egentlig hudlidelse. De sekundære efflorescenser skyldes den mekaniske manipulation af huden, der hører sammen med kradsrefleksens. Sekundære efflorescenser kan således optræde såvel ved kløe betinget af hudlidelse som ved kløe forårsaget af intern medicinsk sygdom, neurogene eller psykiatriske lidelser.

Histaminerg kløe

Histamin frigøres fra mastceller og er ansvarlig for den kløe, der optræder ved urticaria og mastocytose. Histamin kan spille en mindre rolle ved kløe af andre årsager, men behandling med antihistaminer bør ikke være hovedterapien ved andre hudlidelser.

Som eksempel kan nævnes, at de nye guidelines for behandling af kløe ved atopisk dermatitis, anfører at effekten er beskeden og at effekten ofte er knyttet til den sederende effekt. Af denne grund anbefales brugen primært mhp at bedre søvn i perioder med opblussen [5].

Egentlige hudlidelser

Da kløe kan skyldes alvorlige tilstande som f.eks. malignt lymfom, er det af afgørende betydning, at lægen er bekendt med forskellen på primære og sekundære efflorescenser. Har man fundet primære efflorescenser, følger behandlingen første kolonne i tabel 2: egentlige hudsygdomme. I visse tilfælde kan de primære efflorescenser være svære at få øje på. Dette kaldes for den skjulte kløe og forårsages bl.a. af fnat og lus. Første trin i undersøgelsen af kløe er derfor en undersøgelse for scabiesgange ved tynd hud interdigitalt, ved håndled og achillesene. Selv for øvede findes miden kun i 50 % af tilfældene ved første undersøgelse.

Behandling af kløe ved almindelige hudlidelser som atopisk dermatitis, kontakteksem, lichen ruber, bulløs pemfigoid m.fl. består primært i dæmpelse af den immunologiske re-

aktion i huden med topikalt eller systemisk immunosuppressiva. Topikale behandlinger vil oftest være steroider i forskellige styrker, men i dermatologisk regi har calcineurininhibitorerne tacrolimus og pimecrolimus også en fremtrædende rolle. Forskellige immundæmpende, systemiske behandlinger anvendes ved mere udbredte lidelser. Nogle af de hyppigst anvendte er prednisolon, methotrexat, axathioprin og ciclosporin. En lang række nye biologiske behandlinger har udviklet repertoire, f.eks. reducerer dupilumab (anti-IL-4 og IL-13 receptorantistof) hudkløe markant hos atopikere. Efterhånden som hudlidelsen bringes under kontrol, forsvinder kløen. Antihistaminer spiller kun en mindre rolle ved almindelige hudlidelser.

Pruritus ani er en tilstand, der mødes hyppigt i almen praksis og i dermatologisk praksis. Ofte er patienterne forsøgt behandlet med lidocaingel igennem måneder til år. I disse tilfælde bør det overvejes, om patienten kan have udviklet kontaktallergi over for lidocain. Tilstanden kan behandles med øget hygiejne i form af vask med lunkent vand på vatrondel efter toiletbesøg og gruppe II- til III-steroid topikalt i nogle uger. Ved manglende respons udredes for underliggende tilstand [6].

Dermatitis herpetiformis hænger sammen med glutenintolerans, og inden man indførte immunfluorescensundersøgelse af bulløse hudsygdomme, var det almindeligt at give en testdosis dapson (sulfapræparat), og hvis patienten var kløefri næste morgen, talte dette for dermatitis herpetiformis. Dapson er stadig hovedbehandlingen til denne indikation.

Den måske mest invaliderende kløende hudlidelse, prurigo nodularis, er ekstremt behandlingsresistent, men thalidomid kan i mange tilfælde lindre patienterne i en periode. Incidensen af sygdommen er ukendt, men den ses hyppigst hos ældre voksne. Patienterne udvikler i behandlingsforløbet med thalidomid polyneuropati, og præparatet er teratogent og er derfor en specialistbehandling.

Kløe uden primære hudefflorescenser

Ved kløe uden primære efflorescenser overvejes intern medicinsk sygdom, og der skal i anamneseoptagelsen lægges vægt på fx cancerrelaterede symptomer og organspecifikke klager samt forværende og lindrende faktorer ved kløe. Ud over undersøgelse af huden lægges ved den objektive undersøgelse vægt på lymfeknudepalpation og palpation af bughulens organer. Medicinlisten skal gennemgås, idet nogle lægemidler ofte forårsager kløe, fx opioider, acetylsalicylsyre og NSAID, mens andre indirekte forårsager kløe via cholestase fx nogle anti-psykoterika, tolbutamid og nogle p-piller.

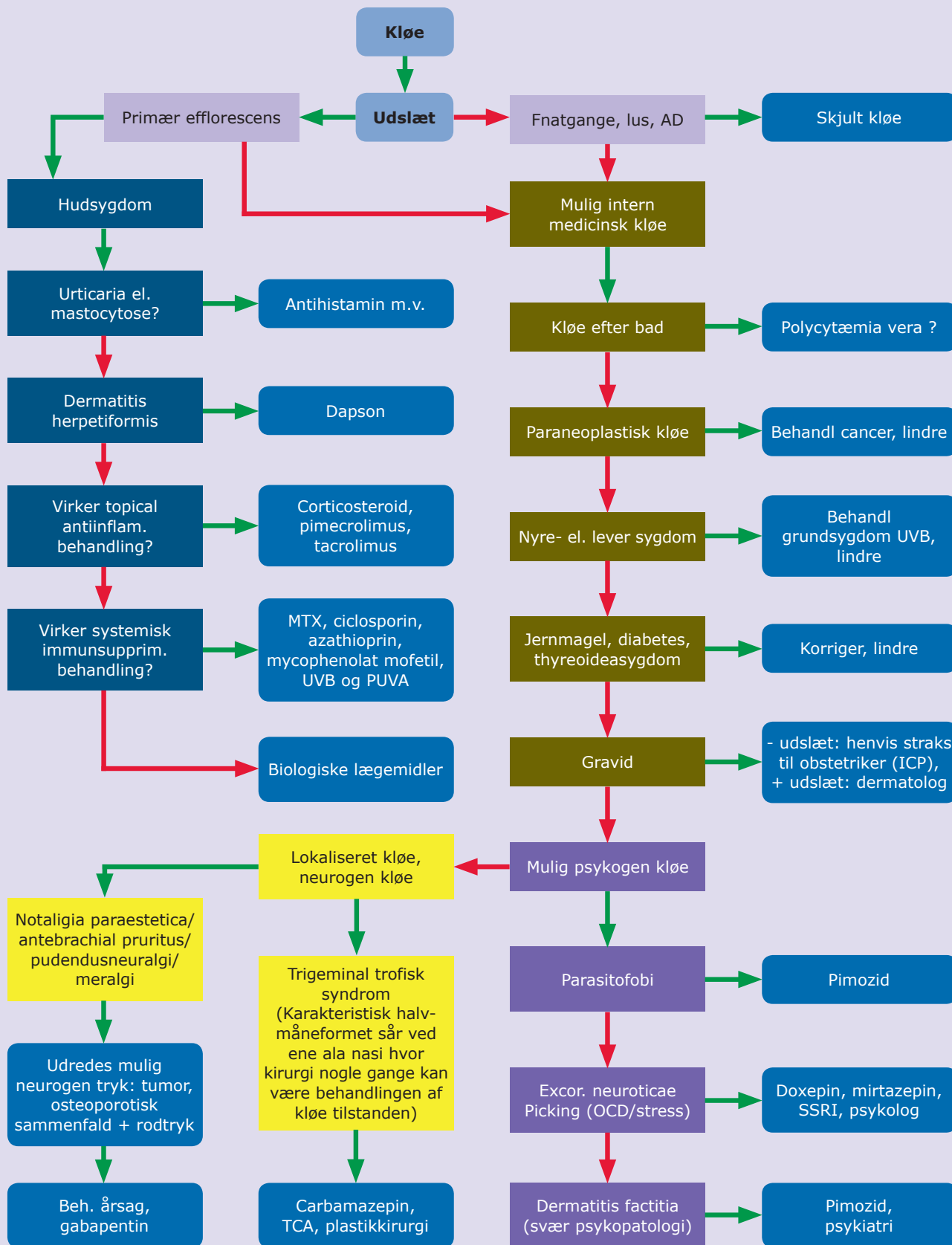
Paraneoplastisk kløe

Paraneoplastisk kløe defineres ved universel kløe samtidig med cancer sygdom, der i nogle tilfælde optræder så tidligt, at canceren ikke har givet anledning til andre symptomer. Kløen skyldes ikke direkte tumorpåvirkning og svinder, når canceren kureres, og vender tilbage ved recidiv [7]. Halvdelen af patienter med polycytaemia vera har kløe efter bad, hver tredje patient med non-Hodgkin lymfom og mellem 15 og 50% af patienter med Hodgkin lymfom har hudkløe. En undersøgelse sammenlignede en gruppe patienter med kløe uden primært hududslæt med en gruppe matchede kontrolpatienter (alder, køn, ryge- og alkoholstatus, lever- og nyrefunktion). Efter fem års observation blev der fundet overhyppighed af cholangiocarcinom og hæmatologiske maligniteter hos gruppen med hudkløe [8].

Leverbetinget kløe

Leverbetinget kløe ses ved en lang række leversygdomme – cirrose, viral hepatitis, og autoimmune leversygdomme. Forhøjede galdesalte i blod eller hud spiller muligvis en rolle, og nogle patienter kan have effekt af cholestyramin og ursodeoxycholsyre. Mere uspecifikke behandlinger som naltrexon (morfinantagonist/svag agonist) og lysterapi kan også være effektive, ligesom nogle patienter kan have effekt af antihistamin.

Tabel 2. Kløeflowdiagram (grønne pile betyder »ja«, røde pile betyder »nej«). [efter inspiration Fitzpatrick's dermatology in general medicine, 8 udgave (2012)]



Nyresygdom

Årsagen til kløe ved nyresygdomme kendes ikke. Antihistamin har ingen rolle i behandlingen, medens UVB-lys, cholestyramin og fosfatbindere kan lindre patienten. Ofte vil kløen ved lever- eller nyresygdomme forsvinde ved transplantation.

Endokrinologisk sygdom

Kløe ved diabetes og thyreoideasygdomme (pga. tørhed ved hypothyroidisme og øget varme og fugt i huden ved hyperthyroidisme) kontrolleres bedst ved kontrol af grundmorbus.

Graviditet

Ved graviditet ses dels kløe med udslæt (pruritiske urtikarielle papler og plaques (PUPPP), gestational pemfigoid og graviditetsudløst atopisk dermatit) og kløe uden udslæt (pruritus gravidarum), hvor der måles forhøjede galdesyreer hos moderen [9]. Disse patienter skal følges i gynækologisk-obstetrisk regi mhp. ursofalk-behandling, lungemodning af fosteret og forløsning i uge 38 pga. øget risiko for intrauterin død, præmaturitet og fetal distress syndrome.

Psykogen kløe

Psykogen kløe bør betragtes som en udelukkelsesdiagnose. Symptomatologien kan dog være så karakteristisk, at man ikke behøver at iværksætte ekstensiv udredning, bortset fra blodprøvescreening for ovennævnte sygdomme. På den måde kan det undgås at fastholde patienten i forestilling om somatisk baggrund for kløen. De psykogene kløetilstande omfatter: parasitofobi, excoriations neuroticae fx ved depression og dermatitis factitia, der ofte skyldes svær psykopatologi, men også kan skyldes simulanteri herunder selvskaade.

Parasitofobi kan behandles med pimozid eller i nogle tilfælde med nyere antipsykotika i lavdosis. Behandlingen varetages af dermatologer med interesse inden for psykiatriske sygdomme gerne i samarbejde med psykiater. Behandlingen kan være vanskelig, da patienterne ofte er mere optaget af beviser på, at de har parasitter eller

lignende end i at blive helbredt for deres kløe.

En særlig form for excoriations neurotica er »skin picking« hos unge kvinder, der stiller meget høje krav til deres udseende og performance på uddannelse eller job. Sygdommen betegnes også »acne excoriee des jeunes filles«, da den kan være udløst af let akne, men fortsætter efter selve aknen er behandlet. Aknebehandling virker kun, hvis der er aknerest tilbage, og på en eventuel, superinfektion i kradsemærkerne. I stedet kan samtalerapi være gavnlig. Antihistaminer har ingen plads i behandlingen.

Dermatitis factitia (den falske hudlidelse) er udslæt fremkaldt ved bevidst selvskaade på huden, fx ved undertryk fra støvsuger, brænding med cigaretter, påføring af syrer eller baser på huden, skæring i hud, hvor mønstrene kan have privat symbolsk betydning. Det adskiller sig fra »cutting«, hvor patienter med psykiske lidelser forsøger at nedsætte deres psykiske symptomer ved at skære i sig selv. Behandling af dermatitis factita kræver samarbejde mellem dermatolog og psykiater.

Neuropatisk kløe

Neuropatisk kløe er ofte lokaliseret til en enkelt nerves innervationsområde. Den kan skyldes tryk direkte fra fx en tumor eller tryk af anden årsag som halisterese med rodtryk, overvægt og anvendelse af lavtaljede bukser, der trykker på n. cutaneus femoris lateralis. Notalgia paraesthetica medfører kløe lokaliseret medialt for det ene scapula. Brachioradial pruritus, meralgi og pudendusneuralgi er formentlig en lignende neuropatisk kløetilstand, hvor antihistaminer og steroider ikke kan forventes at have nogen effekt. Gabapentin, pregabalin og tricykliske antidepressiva kan forsøges ved neuropatisk kløe. Der er få kontrollerede undersøgelser på området, og det vedvarende behandlingsbehov samt udbredt off-label anvendelse af lægemidler er omkostningstungt og indebærer dels risiko for bivirkninger.

Øvrige kløelindrende behandlinger

Alle patienter med kløe bør opfordres til hudpleje, da tørhed forværrer hudkløe. De bør undgå krydret mad, psykisk stress og uldtøj. Nogle smagsstoffer kan virke på nerveenderne uden at påvirke egentlige receptorer. De kan åbne kanaler i cellemembranen hvorved nerven »fyres«. Da kanalerne ikke lukkes igen kan kløe-nerven ikke lede nye signaler [10]. Det bedst undersøgte er capsaicin (chilli) creme, der ved de første påsmørringer virker brændende og kløende, men som ved vedvarende behandling gør det behandlede hudområde ufølsomt for kløe signaler. På lignende vis kan menthol (kuldefornemmelse) og kampfer have lindrende virkning. Capsaicin-creme kan fremstilles magistrelt på Glostrup Apotek. Capsaicin kan forsøges ved neuropatisk kløe. Det kan i nogle tilfælde også være lindrende hos patienter med nefrogen kløe. Behandling med kamfercreme kan også forsøges.

Ved mistanke om medicinudløst kløe kan det vurderes, om behandling kan pauseres en måned for at bryde mistanken.

Sammenfatning

Kløe er ikke en selvstændig sygdoms-enhed, hvor der kan laves en behandlingstrappe startende med antihistaminer. Kløe er en subjektiv perception, der leder til kradseadfærd, men som kan skyldes mange forskellige tilstande. For at behandle patienten med kløe rationelt skal den udløsende årsag diagnosticeres, og terapien individualiseres. I mange tilfælde er samarbejde mellem flere specialer nødvendigt. Forskning i kløeproblematik udover histaminudløst kløe er ikke specielt omfattende, hvilket kan lede til overforbrug af de velundersøgte antihistaminer også til tilstande, hvor histamin ikke har en plads i behandlingen (se tabel 2).

Korrespondance

Henrik Frank Lorentzen, henflor@rm.dk

Habilitetserklæringer og referencer

Kan ses på www.irf.dk

Referencer

1. Ikoma A, Steinhoff M, Stander S, Yosipovitch G, Schmelz M. The neurobiology of itch. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(7):535-47.
2. Stander S, Weisshaar E, Mettang T, Szepietowski JC, Carstens E, Ikoma A, et al. Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(4):291-4.
3. Sun YG, Chen ZF. A gastrin-releasing peptide receptor mediates the itch sensation in the spinal cord. *Nature*. 2007;448(7154):700-3.
4. Liu XY, Liu ZC, Sun YG, Ross M, Kim S, Tsai FF, et al. Unidirectional cross-activation of GRPR by MOR1D uncouples itch and analgesia induced by opioids. *Cell*. 2011;147(2):447-58.
5. Wollenberg A; Barbarot S, Bieber T et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children:part I. *J EADV* 2018;32:657-382.
6. Thomsen SF, Larsen HK, Hagen K. Diagnostik og behandling af pruritus ani. *Ugeskr Læger*. 2009;171(51):3791-4.
7. Weisshaar E, Weiss M, Mettang T, Yosipovitch G, Zyllicz Z, Special Interest Group of the International Forum on the Study of I. Paraneoplastic itch: an expert position statement from the Special Interest Group (SIG) of the International Forum on the Study of Itch (IFSI). *Acta Derm Venereol*. 2015;95(3):261-5.
8. Fett N, Haynes K, Propert KJ, Margolis DJ. Five-year malignancy incidence in patients with chronic pruritus: a population-based cohort study aimed at limiting unnecessary screening practices. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(4):651-8.
9. Ambros-Rudolph CM. Dermatoses of pregnancy - clues to diagnosis, fetal risk and therapy. *Ann Dermatol*. 2011;23(3):265-75.
10. Hanson SM, Newstead S, Swartz KJ, Sansom MSP. Capsaicin interaction with TRPV1 channels in a lipid bilayer: molecular dynamics simulation. *Biophys J*. 2015;108(6):1425-34.