

Uremisk kløe – patogenese og behandling

Sammendrag

Bakgrunn. Kløe er et vanlig symptom ved kronisk nyresvikt og kan være svært uttalt.

Materiale og metode. Oversiktsartikkelen er laget på grunnlag av litteratursøk i PubMed, lærebøker og egen klinisk erfaring.

Resultater og fortolkning. De patogene faktorene bak uremisk kløe er bare delvis kjent, men inflammasjonsprosesser synes å være sentrale. Forhold ved dialysen kan ha betydning, for godt dialyserte pasienter klør vanligvis mindre. UV-behandling, helst smal-spektrert UVB (TL01) er aktuelt hos mange pasienter og er rask og enkel å gjennomføre. Dersom pasienten ikke er spesielt varmesensitiv, kan UVA-behandling i høy dose være et alternativ. Systemisk behandling med gabapentin gitt etter dialyse kan forsøkes, mens effekten av andre foreslåtte legemidler er lite dokumentert. Dersom kløen har avgrenset utbredelse, kan capsaicinkrem forsøkes.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Eli Johanne Nordal

eli.nordal@uus.no

Hudavdelingen

Ingrid Os

Nyremedisinsk avdeling

Ullevål universitetssykehus

0407 Oslo

Kronisk nyresykdom øker i hyppighet. I 2004 var det i Norge nærmere 7% økning i antall pasienter som får nyreerstattende behandling (1). Av totalt 3 248 registrerte nyresviktpasienter ble 744 behandlet i hemodialyse og 152 med peritoneal dialyse. De øvrige hadde fått utført nyretransplantasjon (1).

De fleste pasienter med kronisk nyresvikt opplever kløe i løpet av sykdomsforløpet. Fe-

nomenet uremisk kløe ble beskrevet allerede i 1863 (2). Symptomene er mest markerte når serumurinstoff overstiger 20–25 mmol/l og ved glomerulær filtrasjonshastighet under 15–30 ml/min. Av dem som går til hemodialyse, angir 50–90% plagsom kløe (3). I en nyere studie er det rapportert at andelen er så lav som 22%, noe som søkes forklart med bedre dialyseteknikker (4). De ulike rapportene er imidlertid ikke direkte sammenliknbare, dels pga. ulike pasientsleksjon og dels pga. varierende teknikker i gradering av et subjektivt fenomen som kløe.

Kløe er et sammensatt fenomen og oppstår fra ulike stimuli. Sensasjonen ledes gjennom afferente, myeliniserte C-fibre, som er forskjellige fra dem som leder smerte (5). En spesifikk kløereseptor er ikke identifisert. Uttrykket «uremisk kløe» er innarbeidet i terminologien, men fenomenet er ikke obligatorisk til stede ved uremi, og symptomet kløe er vanlig uten tegn til nyresvikt. Fordi patogenesen er omdiskutert, foretrekker mange betegnelsen «kløe ved uremi». Mange pasienter med kronisk nyresvikt angir kløen som sitt mest invalidiserende symptom.

Metode

Vi ønsker med denne artikkelen å gi en oversikt over de behandlingsmuligheter som finnes ved uremisk kløe. Målgruppen er særlig hudleger, nefrologer og allmennleger. Artikkelen er basert på litteratursøk gjennom PubMed, sist utgitte lærebøker om emnet samt eget arbeid og egen klinisk erfaring.

Kliniske symptomer og funn

Uremisk kløe beskrives svært varierende, både intra- og interindividuell. Noen er mest plaget om natten, andre intermitterende gjennom døgnet eller spesielt under og rett etter dialyse. Mange klør mest på truncus, andre mest rundt dialysefistelen eller på ekstremitetene for øvrig. Både kulde og varme kan hver for seg forsterke kløen. Generelt er kløe et mindre problem for pasienter som får peritoneal dialyse. De er allment kjekkere enn pasienter som går til hemodialyse, og behandlingen fordrer en viss renal restfunksjon. Det er også hevdet at peritoneum fjerner pruritogene substanser bedre enn hemodialysefilter (6).

Man har ikke funnet systematiske forskjeller i uremisk kløe mellom kjønnene, ulike typer nyresykdommer eller varighet av sykdom, men kløen er ofte sterkere hos pasienter som har gått lenge til dialyse. Det er

ingen lineær sammenheng mellom grad av kløe og grad av nyresykdom (6). Nivået av urinstoff i serum samsvarer bedre enn kreatinverdien med graden av kløe, men ellers gir laboratorieprøvesvar lite informasjon om hvem som er utsatt for å få kløe (7).

Patogenese

Patogenesen for kløe ved nyresvikt er sammensatt, og fenomenet er ikke helt ut forstått (ramme 1). Det er en assosiasjon til xerose, dvs. tørr og skjellende hud, med atrofi av talg- og svettkjertler. Selv om det er mulig at dette i hovedsak er et epifenomen, kan slike forhold senke kløeterskelen (8). Det kan ha betydning at redusert svette nedsetter eliminering av elektrolytter, laktat, urea, aminosyrer, proteiner og lipider.

Sekundær hyperparatyroidisme er blitt diskutert som mulig patogen faktor ved at parathyreoideahormon stimulerer mastcellerproliferasjon og dermed histaminproduksjon. Det er et høyt mastcellenivå i dermis ved uremisk kløe, og de fleste mastcellene er degranulerte. Bildet er likevel komplisert ved at kloring av huden i seg selv medfører degranulering av mastcellene. Paratyreoidektomi reduserer kløen hos slike pasienter (9).

I huden til uremiske pasienter er det påvist forhøyede konsentrasjoner av divalente ioneforbindelser av kalsium, magnesium og sulfat, men ikke tilsvarende forhøyede serumverdier (10). Kalsium stimulerer til mastcelledegranulering og magnesium til histaminfrigjøring, men bare få studier har dokumentert korrelasjon mellom mengde av disse stoffene og grad av kløe (9). Også redusert aktivitet av tryptase og kymase i mastcellene (via substans P) stimulerer til histaminfrigjøring. Serotonin kan indusere kløe gjennom histaminfrigjøring, og det er påvist forhøyet serumnivå av serotonin hos dialysepasienter, men ingen dose-responsrelasjon (9). Det er motstridende synspunkter om histaminets rolle ved uremisk kløe.



Hovedbudskap

- De patogene mekanismene bak uremisk kløe er sammensatte og bare delvis kjent
- UVB-behandling er ansett som beste behandlingsalternativ, men også UVA-behandling i høye doser kan gi god symptomlindring

Ramme 1

Mulige patogenetiske faktorer ved uremisk kløe

- Xerose (tørr hud)
 - Redusert kløeterskel
 - Redusert utskillelse av elektrolytter, laktat, urea, aminosyrer, proteiner og lipider
- Sekundær hyperparatyreoidisme
 - Mastcelleproliferasjon
 - Forstyrret divalent ionemetabolisme
- Histamin
- Serotonin
- Inflammatoriske cytokiner
- Gallesyrer
- Ubalanse mellom μ - og κ -opioide reseptorer
- Nevropati

Ramme 2

Behandlingsalternativer ved uremisk kløe

- Bedret dialyse
- Behandling av sekundær hyperparatyreoidisme
- Lokalmidler
 - Fuktighetskremer som reduserer hudtørrheten
 - Capsaicinkrem
- UV-behandling
 - UVB-behandling, TL01 anbefales
 - UVA-behandling i doser på 20–25 J/cm² per behandling
- Systemiske midler
 - Gabapentin
 - Sederende antihistaminer

Nyrene syntetiserer, lagrer og utskiller histamin. Histamin inaktiveres av normalt fungerende kapillære endotelceller. Likevel er det ikke funnet noen sammenheng mellom histaminnivå og grad av kløe (11). Til tross for dette angir pasientene ofte at også ikke-sederende antihistaminer demper kløen, men dette kan tenkes å være en placeboeffekt.

Blant cytokinene kan interleukin-2 (IL-2) forårsake kløe, og ved hemodialyse frigjøres ulike cytokiner gjennom kontakt mellom blod og dialysemembraner (9). Det er funnet signifikant økning av CD1-positive celler i dermis hos dialysepasienter, og en hypotese om at disse produserer ukjente pruritogene substanser er fremsatt (12). I en nylig publisert studie med hemodialysepasienter er det beskrevet en betennelsesreaksjon (mikroinflammasjon) som kan være en viktig pato-

genetisk faktor, og forfatterne hevder at cytokinet tumornekrosefaktor- α (TNF- α) sensibiliserer C-fibrene for registrering av kløe (13). Både CRP og nivået av interleukin-6 (IL-6) i serum er funnet å være signifikant høyere hos hemolysepasienter med kløe enn hos dem uten kløe, noe som taler for at inflammasjon har betydning.

Gallesyrenivået er påvist forhøyet hos pasienter med kronisk nyresvikt. Dette antas å kunne ha patogenetisk betydning for kløen, da kolestyramin kan være lindrende (14). Det er likevel mulig at denne effekten skyldes at ionebytteren kolestyramin adsorberes til andre pruritogene substanser enn gallesyrene.

I dag diskuteres om det opioide systemet er involvert ved uremisk kløe gjennom en ubalanse mellom μ - og κ -opioide reseptorer. Den μ -opioide reseptorantagonisten morfin kan indusere kløe, mens κ -opioide reseptorantagonister som naltrekson demper kløe, inkludert uremisk kløe (9, 15).

Nevropati er også en mulig patogenetisk faktor ved uremisk kløe (9). Gabapentin, som har strukturelle likheter med neurotransmitteren GABA, er påvist å redusere uremisk kløe (16).

Behandlingsmetoder

Med større kunnskap om de patogenetiske mekanismene er behandlingsmulighetene de siste årene blitt betydelig bedret (ramme 2). Likevel er det gjennomført få randomiserte kliniske studier, og anbefalingene er for en stor del basert på empiri.

Det enkleste er daglig bruk av fuktighetskremer som motvirker hudtørrheten og som kan ha effekt på kløen (17). Det er logisk å velge en relativt fet, nøytral og uparfymert fuktighetskrem. I tillegg anbefales oljebad eller dusjolie ved kroppsvask. Utstrakt bruk av disse indifferente midlene kan utgjøre en høy årlig utgift. Dette kan søkes refundert etter folketrygden § 5.22, hvilket også gjelder de øvrige nevnte medikamenter.

Av de forskjellige lokalmidlene som har vært forsøkt, synes capsaicinkrem (nylig registrert i Norge) å være den mest aktuelle. Capsaicin er et naturlig alkaloid som er isolert fra pepper av genus capsicum. Det forhindrer reakkumulering av substans P i de sensoriske C-fibrenes nerveterminaler (18). På den måten kan både kløe og smerte reduseres, mens berørings- og vibrasjonssansen er intakt (9, 11, 19). En vanlig bivirkning er brennende følelse i huden initialt. Det er mest hensiktsmessig å bruke denne kremen ved relativt lokalisert kløe.

Godt dialyserte pasienter med et sunt kosthold har mindre problemer med uremisk kløe. Lavt kalsiuminnhold i dialysevæsken (< 1,25 mmol/l) hindrer hyperkalsemi og kan også redusere kløen (20).

Ved sekundær hyperparatyreoidisme vil paratyreoidektomi bedre kløen (9). Det er mulig at et kalsimimetikum som cinacalcet, som reduserer parathyreoideahormon ved å

øke følsomhet for kalsium på de spesifikke kalsiumreseptorene, kunne ha samme effekt, men dette er ennå ikke undersøkt.

UV-behandling

Behandling med kortbølget ultrafiolett lys (UVB) ble først dokumentert å ha effekt ved uremisk kløe i 1975 (21). Dette er siden bekreftet i mange studier, og UVB-behandling anses i dag som det beste behandlingsvalget. UV-strålene har immunmodulerende virkning i huden, supprimerer mastcellene og reduserer innholdet av kalsium, fosfat og vitamin A i huden (9, 22). Rør som avgir bredspektret UVB-stråling (med bølgelengde 280–320 nm), erstattes nå mer og mer av smalspektret UVB-TL01 (med bølgelengde 311–313 nm). Disse strålene penetrerer dypere i dermis og når derved bedre mastcellene (23). Man kan også gi relativt sett høyere doser med smalspektret UVB enn med bredspektret UVB, og huden spares for de mest erytemogene strålekvaliteter. Det er ikke gjort større kontrollerte studier som sammenlikner bredspektret og smalspektret UVB-behandling ved uremisk kløe, men en mindre studie viste ingen forskjell i effekt (24). Ved UVB-behandling står pasienten i en UV-kabin i få minutter. Det er vanlig å gjennomføre 2–3 UV-behandlinger per uke inntil effekt og eventuelt videre vedlikeholdsbehandling én gang ukentlig etter behov.

Mens UVB-stråler har effekt i epidermis og øvre del av dermis, penetrerer langbølgede ultrafiolette stråler (UVA) dypere i dermis. UVA-behandling har i lave doser ikke vært effektivt mot uremisk kløe og gir varme i høyere doser. UVA-rør finnes både i kabiner, slik som UVB, og i solsenger. I en randomisert studie ved Hudavdelingen, Ullevål universitetssykehus ble pasienter med uremisk kløe behandlet med enten UVA-stråling i høyere doser på 20–25 J/cm² per behandling eller bredspektrede UVB-stråler i standarddoser (25). Av 37 inkluderte pasienter med kronisk nyresvikt falt 15 pasienter tidlig ut i studien, hovedsakelig pga. høy morbiditet og komorbiditet, og seks av dem døde. De øvrige 22 gjennomførte behandlingen med til sammen 24 behandlingsforløp. Ti pasienter var i den predialytiske fasen, sju fikk hemodialyse og fem peritoneal dialyse. De fleste hadde behov for mange behandlinger, hvilket kan være krevende. De ti som fikk UVB-behandling, fikk 7–30 behandlinger (snitt 14), og de 14 som fikk UVA-behandling fikk 6–40 behandlinger (snitt 16,5). Kløen ble vurdert med en VAS-skala. Det ble oppnådd rundt 50 % kløereduksjon, men uten statistisk signifikant forskjell mellom de to gruppene.

Alle solarier i solstudioer inneholder UVA-stråler, selv om apparaturen varierer mye. Fordi UVA-stråling i høye doser synes å kunne ha effekt ved uremisk kløe, er dette et mulig behandlingsalternativ, særlig for pasienter som bor langt unna en dermatologisk

behandlingsenhet. Effekten i solariene kan måles, slik at den rette dosen kan beregnes.

Systemisk behandling

Mange midler er foreslått for systemisk behandling av uremisk kløe. Pasienter med kløende hudsykdommer har ofte hjelp av antihistaminer, men ved uremisk kløe foreligger det ikke noe godt teoretisk grunnlag for bruk av histamin₁-reseptorblokkere, bortsett fra den sederende virkningen, og effekten er marginal (6). Kolestyramin kan dempe kløen, men vil også påvirke opptak av enkelte legemidler, noe som vanskeliggjør bruken i denne pasientgruppen. Aktivt kull (6 g daglig) er også blitt forsøkt, basert på hypotesen om adsorpsjon til de uidentifiserte pruritogene substansene (26). Fordi aktivt kull også tar opp andre medikamenter, og pasienter med nyresvikt ofte har dårlig matlyst, kan denne behandlingen ikke anbefales. Thalidomid kan redusere uremisk kløe (27), men toksiske effekter gjør at slik behandling er lite aktuell. Gabapentin har vist effekt ved uremisk kløe ved dosering 300 mg tre ganger ukentlig etter hemodialyse (14, 28), og denne behandlingen har ingen alvorlige bivirkninger. Det er motstridende konklusjoner med hensyn til behandling med opioidreseptorantagonistene nalokson og naltrekson (29, 30). Tilsvarende foreligger det en rapport om positiv effekt av erythropoietin, men dette funnet kunne ikke bekrefte i en senere studie (31, 32).

Litteratur

- www.nephro.no/registry/AARSM2004.pdf (8.3.2006).
- Rosenstein S. Die Pathologie und Therapie der Nierenkrankheiten. Berlin: Hirschwald, 1863: 137.
- Zucker I, Yosipovitch G, David M et al. Prevalence and characterization of uremic pruritus in patients undergoing hemodialysis: Uremic pruritus is still a major problem for patients with end-stage renal disease. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 842–6.
- Mettang T, Pauli-Magnus C, Altscher DM. Uraemic pruritus – new perspectives and insights from recent trials. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1558–63.
- Schmeltz M, Hilliges M, Schmidt R et al. Active «itch fibers» in chronic pruritus. *Neurology* 2003; 61: 564–6.
- Szepietowski JC, Schwartz RA. Uremic pruritus. *Int J Dermatol* 1998; 37: 247–53.
- Subach RA, Marx MA. Evaluation of uremic pruritus at an outpatient hemodialysis unit. *Ren Fail* 2002; 24: 609–14.
- Szepietowski JC, Reich A, Schwartz RA. Uraemic xerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2709–12.
- Szepietowski JC. Uraemic pruritus. I: Zyllic Z, Twycross R, Jones EA, red. *Pruritus in advanced disease*. Oxford: Oxford University Press, 2004: 69–83.
- Blachley JD, Blankenship DM, Menter A et al. Uremic pruritus and skin ion content. *Am J Kidney Dis* 1985; 5: 236–41.
- Dimkovic N, Djukanovic L, Radmilovic A et al. Uremic pruritus and skin mast cells. *Nephron* 1992; 61: 5–9.
- Szepietowski J, Thepen T, Szepietowski T. Phenotype analysis of cell infiltrate in normal-looking skin of hemodialysis patients. *Acta Dermatovenerol Croat* 1996; 4: 3–6.
- Kimmel M, Dominik MA, Dunst R et al. The role of microinflammation in the pathogenesis of uraemic pruritus in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 749–55.
- Silverberg DS, Iaina A, Reisin E et al. Cholestyramine in uraemic pruritus. *Br Med J* 1977; 1: 752–3.
- Odou P, Azar R, Lyuckx M et al. A hypothesis for endogenous opioid peptides in uraemic pruritus: role of enkephalin. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1953–4.
- Mettang T. Uremic pruritus – new therapeutic and pathophysiological concepts. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 470–1.
- Szepietowski JC, Reich A, Schwartz RA. Uraemic xerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2709–12.
- Bernstein JE. Capsaicin in dermatologic disease. *Semin Dermatol* 1988; 7: 304–9.
- Targ DC, Cho YL, Liu HN et al. Hemolysis-related pruritus: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study of capsaicin 0.025 % cream. *Nephron* 1996; 72: 617–22.
- Kyriazis J, Glotsos J. Dialysate calcium concentration of ≤ 1.25 mmol/l: is it effective in suppressing uremic pruritus? *Nephron* 2000; 84: 85–6.
- Salzer EI. Relief from uremic pruritus: A therapeutic approach. *Cutis* 1975; 16: 298–9.
- Krutmann J, Morita A. Mechanisms of ultraviolet UVB and UVA phototherapy. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999; 4: 70–2.
- Szepietowski JC, Morita A, Tsuji T. Ultraviolet B induces mast cell apoptosis: a hypothetical mechanism of ultraviolet B treatment for uraemic pruritus. *Med Hypotheses* 2002; 58: 167–70.
- Lazrak S, Skali H, Benchikhi H et al. Photothérapies et prurit des hémodialysés. *Nephrologie* 2004; 24: 293–5.
- Nordal EJ, Christensen OB. UV treatment of uraemic pruritus. *Forum Nord Dermatol Venereol* 2004; 9: 22.
- Giovannetti S, Barsotti G, Cupisti A et al. Oral activated charcoal in patients with uremic pruritus. *Nephron* 1995; 70: 193–6.
- Silva SRB, Viana PC, Lugon NV et al. Thalidomide for the treatment of uremic pruritus: a cross-over randomized double-blind trial. *Nephron* 1994; 67: 270–3.
- Gunal AI, Ozalp G, Yoldas TK et al. Gabapentin therapy for pruritus in haemodialysis patients: a randomized, placebo-controlled, double blind trial. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 3137–9.
- Peer G, Kivity S, Agami O et al. Randomised crossover trial of naltrexone in uraemic pruritus. *Lancet* 1996; 348: 1552–4.
- Pauli-Magnus C, Mikus G, Altscher DM et al. Naltrexone does not relieve uremic pruritus: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 514–9.
- De Marchi S, Cecchin E, Villalta D et al. Relief of pruritus and decrease in plasma histamine concentrations during erythropoietin therapy in patients with uremia. *N Engl J Med* 1992; 326: 1016–7.
- Balaskas EV, Uldall RP. Erythropoietin treatment does not improve uremic pruritus. *Perit Dial Int* 1992; 12: 330.

Manuskriptet ble mottatt 24.3. 2006 og godkjent 8.1. 2007. Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.