

Kasuistik

Difelikefalin til en patient i dialyse med svær uræmisk hudkløe

Gustav Østerlund Larsen^{1, 2}, Krista Dybtved Kjærgaard¹ & Christian Daugaard Peters^{1, 2}

1) Nyresygdomme, Aarhus Universitetshospital, 2) Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet

Ugeskr Læger 2025;187:V09240621. doi: 10.61409/V09240621

Uræmisk hudkløe er hyppigt forekommende blandt dialysepatienter med en prævalens omkring 24% [1, 2]. Hudkløe bliver sjældent systematisk vurderet og er formentlig underdiagnosticeret, selv om det influerer negativt på livskvaliteten [1]. Patofysiologien er dårligt belyst, hvilket afspejler sig i behandlingen (**Figur 1**), som typisk omfatter optimering af dialyse, medicinsanering, optimal kontrol af kalk og fosfat, UVB-lysterapi, brug af fede cremer eller medicinsk behandling med antihistaminer, topikale steroider og gabapentinoider [3]. Alle lægemidler benyttes off-label, og effekten er generelt usikker og ofte forbundet med bivirkninger.

FIGUR 1 Behandlingsmuligheder ved uræmisk betinget hudkløe modificeret efter foreslåede sygdomsfremkaldende angrebepunkter, jf. [3].

<p>Fjernelse af affaldsstoffer</p> <ul style="list-style-type: none"> – Optimering af dialysebehandlingen (adækvat Kt/V^a) – Kontrol af kalk og fosfat (Ca²⁺ × PO₄³⁻-reduktion) 		<p>Perifer neuropati</p> <ul style="list-style-type: none"> – Gabapentin – Pregabalin – Serotonin-genoptagshæmmer
<p>Immunmodulation</p> <ul style="list-style-type: none"> – Antihistamin – Calcineurinhæmmer – Gamma-linolensyre (omega 6-fedtsyre) – UVB-lysbehandling 		<p>Opioidreceptor-modulation</p> <ul style="list-style-type: none"> – Difelikefalin (kappaopioidreceptoragonist med lav CNS-penetration)
		<p>Tør og eksematøs hud</p> <ul style="list-style-type: none"> – Fed creme – Glukokortikoidholdige hudmidler

CNS = centralnervesystem; K = karbamid; t = tid i dialyse (min); V = distributionsvolumen (l).

a) Kt/V: dialyse-clearance af karbamid i l/min × tid i dialyse/distributionsvolumen. Ratioen afspejler forholdet mellem mængden af blod renses for K og fordelingsvolumen af K i patientens krop og anvendes som et mål for dialysens effektivitet i forhold til clearance af små molekyler. Der tilstræbes typisk Kt/V > 1,3 pr. dialysesession.

Difelikefalin (DFK) er et nyt middel til behandling af uræmisk kløe. DFK virker som en perifert virkende kappaopioidreceptor (KOR)-agonist. Hypotesen er, at uræmisk kløe dæmpes, når KOR'er i neuroner med nerveender i huden aktiveres af DFK [3]. DFK skal gives i.v. og er indtil videre kun godkendt til hæmodialyse (HD)-patienter. DFK indgives × 3/uge på venesiden af dialysekredsløbet ved afslutningen af HD, da DFK fjernes under HD. Der ses typisk effekt af DFK efter 2-3 uger.

Sygehistorie

En 72-årig mand med fremskreden kronisk nyreinsufficiens opstået på baggrund af diabetisk nefropati påbegyndte i maj 2023 planlagt kronisk HD-behandling fire timer × 3/uge som følge af tiltagende uræmiske symptomer, herunder svær hudkløe. Patienten havde længe døjet med hudkløe og prøvet behandling med en række midler, bl.a. fed creme, antihistaminer og steroid- og lysbehandling, uden overbevisende effekt. Patienten gennemgik dermatologisk vurdering i marts 2023 kort før HD-opstart grundet idelig hudkløe, som bl.a. påvirkede patientens søvn. Her fandt man huden tør med flere kradsemærker og ardannelse efter kradning. Man konkluderede fra dermatologisk side, at patienten havde uræmisk betinget hudkløe og tilrådede behandling med

fed creme samt clobetasolpropionat under okklusion, og at patienten skulle holde fingerneglene korte og sove med bomuldshandsker. Der blev ikke foretaget hudbiopsi. Forventningen var, at hudkløen ville forsvinde, når patienten var veletableret i kronisk HD-behandling.

I februar 2024 efter ni måneders HD-behandling havde patienten fortsat voldsom hudkløe. Scoring af hudkløen ved hjælp af Worst Itch Numeric Rating Scale (WI-NRS) og 5-D-itch-scale med de 5 kløedomæner degree, duration, direction, disability og distribution (range 5-25) afslørede, at patienten scorede 7-8 på WI-NRS (range 0-10), at hudkløen var mest udtalt på benene, og at hudkløen holdt patienten vågen om natten. Der blev tillagt gabapentin 300 mg \times 3/uge, som imidlertid måtte opgives på grund af bivirkninger i form af konfusion og træthed. I stedet afprøvedes pregabalin 25-75 mg, som havde en kortvarig lindrende effekt. I februar 2024 indledtes behandling med DFK 50 μ g \times 2/uge. Efter tre uger oplevede patienten eklatant bedring af hudkløen (WI-NRS-score faldt til 0) inkl. ophør af forstyrret nattesøvn. Imidlertid udviklede patienten også en udtalt træthed, som blev tolket som en bivirkning, idet trætheden forsvandt efter en uges pause med DFK. Under pausen vendte hudkløen tilbage. DFK blev genoptaget i reduceret styrke, 25 μ g \times 3/uge, som herefter er fortsat og godt tålt. Fraset ar er hudforandringerne fuldstændig normaliseret.

Diskussion

Denne sygehistorie beskriver den første dialysepatient i Danmark, der har modtaget behandling med DFK. Sygehistorien er i vores øjne illustrativ, idet patienten gennemgik dermatologisk vurdering med henblik på verifikation af diagnosen forud for opstart af DFK, samt at en række gængse behandlinger var afprøvet uden effekt. Søvnforstyrrelse er en hyppig, men ofte overset komplikation til uræmisk kløe, som vores patient slap af med, da kløen forsvandt. Desuden illustrerer sygehistorien en hyppig bivirkning til DFK i form af træthed, og hvorledes det kan håndteres ved nedtrapning af dosis. Der er gennemført to fase III-studier, hvor DFK er testet mod placebo [4, 5]. DFK gav signifikant bedring af hudkløe og livskvalitet, hvilket førte til en FDA- og EMA-godkendelse. Medicinrådet har i juni 2024 godkendt DFK til behandling af voksne HD-patienter med moderat til svær hudkløe. Vi anvendte dansksprogede udgaver af WI-NRS (sværhedsgrad) og 5-D-itch-scale (udbredelse og livskvalitet) til at vurdere hudkløen hos patienten samt respons på DFK. Disse værktøjer havde vi udviklet i relation til et nationalt forskningsprojekt [2], og det er planen på sigt at validere disse. Simple valide scoringsværktøjer kan bidrage til selektion af egnede patienter og monitorering af behandling. Der pågår aktuelt arbejde med et nationalt holdningspapir om behandling af uræmisk hudkløe til støtte for klinisk praksis.

Korrespondance *Christian Daugaard Peters*. E-mail: cdp@clin.au.dk

Antaget 27. november 2024

Publiceret på ugeskriftet.dk 27. januar 2025

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterernes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference *Ugeskr Læger* 2025;187:V09240621

doi [10.61409/V09240621](https://doi.org/10.61409/V09240621)

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Difelikefalin for severe chronic kidney disease-associated pruritus in a patient in dialysis

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

Side 3 af 4

In this case report, a 72-year-old male haemodialysis patient with severe chronic kidney disease-associated pruritus (CKD-aP) was given difelikefalin (DFK) 50 µg × 3/week after unsuccessful standard therapy including fatty cream, steroids, antihistamines, gabapentinoids, and UV-light. CKD-aP was verified by a dermatologist before DFK was given. After three weeks, CKD-aP had improved markedly. The worst itch numeric rate scale (range: 0-10) dropped to 0 from 7-8 prior to DFK. DFK caused drowsiness which disappeared when the treatment was paused. DFK dose was then reduced to 25 µg × 3/week which was well tolerated. The skin healed, except for scars caused by scratching.

REFERENCER

1. Lanot A, Bataille S, Rostoker G et al. Moderate-to-severe pruritus in untreated or non-responsive hemodialysis patients: results of the French prospective multicenter observational study Pruripreva. *Clin Kidney J.* 2023;16(7):1102-1112. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad032>
2. Peters CD, Larsen GØ, Kjærgaard KD et al. The prevalence and disease burden of CKD associated pruritus in Danish dialysis patients and current treatment practices—preliminary results. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2024;39(1);gfae069-0777-1151. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfae069.077>
3. Verduzco HA, Shirazian S. CKD-associated pruritus: new insights into diagnosis, pathogenesis, and management. *Kidney Int Rep.* 2020;5(9):1387-1402. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.027>
4. Fishbane S, Jamal A, Munera C et al. A phase 3 trial of difelikefalin in hemodialysis patients with pruritus. *N Engl J Med.* 2020;382(3):222-232. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912770>
5. Fishbane S, Wen W, Munera C et al. Safety and tolerability of difelikefalin for the treatment of moderate to severe pruritus in hemodialysis patients: pooled analysis from the phase 3 clinical trial program. *Kidney Med.* 2022;4(8):100513. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2022.100513>