

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

niveauer er tvivl om diagnosen og medicinsk intraktabel epilepsi.

- Et basisniveau omfatter diagnostik og behandling af ukompliceret epilepsi på neurologiske og pædiatriske afdelinger eller hos praktiserende speciallæger.
- Et landsdelsniveau omfatter neurologiske, pædiatriske, neuroradiologiske og neurofysiologiske afdelinger, hvor man modtager, udreder og behandler patienter med svær eller kompliceret epilepsi.
- En landsfunktion henvender sig til patienter med medicinsk intraktabel epilepsi blandt andet med henblik på præoperativ vurdering, operation og postoperativ opfølgning. Patienter med svær epilepsi kan også tilbydes længere tids observation under indlæggelse og vurdering i situationer, hvor der ønskes en mere omfattende psykosocial vurdering.

Korrespondance: Anne Sabers, Epilepsiklinikken, Amtssygehuset i Glostrup, Ndr. Ringvej, DK-2600 Glostrup. E-mail: anns@glostruphosp.kbhamt.dk

Antaget: 30. maj 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. www.sst.dk/sfr /maj 2005.
2. Scheepers B, Clough P, Pickles C. The misdiagnosis of epilepsy: findings of a population study. *Seizure* 1998;7:403-6.
3. Van DC, Geerts AT, Meulstee J et al. Reliability of the diagnosis of a first seizure. *Neurology* 1989;39:267-71.
4. Salinsky M, Kanter R, Dasheiff RM. Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy: an operational curve. *Epilepsia* 1987; 28:331-4.
5. Recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy. Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:1255-6.
6. French JA, Kanner AM, Bautista J et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, II: Treatment of Refractory Epilepsy: Report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2004;45:410-23.
7. French JA, Kanner AM, Bautista J et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, I: Treatment of New-Onset Epilepsy: Report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2004;45:401-9.
8. Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. *Lancet* 1991;337:1175-80.
9. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:792-8.
10. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP et al. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001;345:311-8.
11. Couldridge L, Kendall S, March A. A systematic overview-a decade of research. The information and counselling needs of people with epilepsy. *Seizure* 2002;11;(suppl A):605-14.

Hepatisk kløe

Overlæge Peter Ott & professor Hendrik Vilstrup

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,
Medicinsk Hepato-gastroenterologisk Afdeling V

I hepatologien er kløe et vigtigt symptom. Hepatisk kløe kan forekomme ved alle leversygdomme, men ses fortrinsvis ved de tilstande, der er nævnt i **Tabel 1**. Den moderne definition af kløe (pruritus) stammer fra 1660, hvor *Hafenreffer* karakteriserede kløe som en ubehagelig fornemmelse i huden, der giver trang til at klø (eller kradse) [1]. Englænderne er måske sprogligt bedre stillet end danskerne, fordi de kan skelne mellem *itch* (kløe, altså en fornemmelse) og *scratch* (kløadfærden eller kradse).

Når patienten følger sin trang og klør (eller rettere kradser der, hvor det klør), opleves der en kortvarig tilfredsstillelse, idet kløen afløses af smerte. Den kortvarige lettelse er med til at vedligeholde og forstærke kradseadfærden. I kliniske undersøgelser måles kløefornemmelsen (*itch*) f.eks. med visuel analogskala og kløadfærden (*scratch*) med computerbaseret registrering af kradsebevægelsen. Disse metoder har lettet un-

dersøgelserne af behandlingsmuligheder, som vi derfor i dag har et mere nuanceret indtryk af.

Symptomer

For patienten kan kløen være den altdominerende trussel mod livskvaliteten. Den hepatiske kløe er ofte særlig stærk i håndflader og på fodsåler, men i de sværeste tilfælde er den universel, og patienten kan beskrive kløe i øregang, næsebor og sågar bag øjnene. Intensiteten kan variere fra irriterende til nærmest brændende kløe. Kløen generer patienten mest om natten, hvor mulighederne for afledning er reduceret, men hvis kradseadfærden registreres objektivt, er den værst om eftermiddagen. Når hepatisk kløe er værst, er den fuldstændig invaliderende og har medført selvmord.

Diagnosen

Diagnosen hviler på patientens beskrivelse. Objektive fund kan mangle, eller der kan ses kradsemærker over hele kroppen bortset fra et sommerfugleformet område omkring skulderbladene, hvor patienten ikke kan nå (**Figur 1**). Selv om den rutinerede hepatolog måske til en vis grad kan skelne hepatisk kløe fra andre typer kløe, er der ingen sikre patognomoniske karakteri-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Hyppigheden af kløe ved nogle leversygdomme.

Tilstand	Hyppighed af kløe, %
Kronisk hepatitis	1-5
Primær biliær cirrose	20-50
Obstruktiv kolestase	5-15
Primær skleroserende kolangitis	5-10
Kolangiokarcinom	5-10
Graviditetskolestase	100
Medikamentel kolestase	20-50
»Ren« kolestase	100
Benign recurrent intermitterende kolestase, færøsk kolestase, hollandsk kolestase	100
Progressiv familiær intrahepatisk kolestase:	
type 1: Bylers sygdom, østgrønlandsk kolestase	100
type 2: Byler-lignende syndrom	100
type 3: <i>multiple drug resistance-3</i> (MDR3)-mutation	100

stika, så hvis sammenhængen mellem symptomet og leversygdommen ikke er oplagt, må alternative årsager til kløen overvejes (f.eks. scabies og andre kløende hudsygdomme, lymfom og anden malignitet, uræmisk kløe, polycytæmia vera, thyroidea-sygdomme samt indtag af medikamenter og naturmedicin).

Patogenese

Ingen af de almindelige leverprøver afspejler kløens intensitet. Den hepatisk kløe relateres traditionelt til kolestatisk leversygdom. Kolestase kan defineres som en tilstand, hvor utilstrækkelige mængder af galde når duodenum. Ikterus er et hyppigt symptom, som dog ikke altid er til stede ved kolestatisk leversygdom. Intrahepatisk kolestase betegner en tilstand, hvor kolestasen beror på utilstrækkelig hepatocytfunktion, mens obstruktiv kolestase betegner stop på de store galdeveje, det være sig inden for eller uden for leveren. Det er karakteristisk for kolestatisk leversygdom, at basisk fosfatase er forhøjet, men patienter med hepatisk kløe og normal basisk fosfatase ses også. Gamma-glutamyl-transferase er typisk forhøjet ved kolestase, men ved visse typer medikamentel kolestase og ved progressiv familiær intrahepatisk kolestase type 2 viser denne blodprøve normale forhold, også hos patienter, der klør.

I modsætning til, hvad patienten føler, genereres hepatisk kløe ikke i huden, men centralt. Dette blev klart efter forsøg, hvor man udløste kløe/kradseadfærd hos aber efter intratekal injektion af plasmaekstrakt fra patienter med hepatisk kløe. Interessen har samlet sig om stimulation af opioidreceptorerne [2], fordi: 1) intratekal injektion af morfin kan udløse en tilsvarende kløe, 2) behandling med opioidantagonister kan modvirke kløen hos patienter med hepatisk kløe og samtidig udløse morfinabstinenslignende symptomer, 3) der sker en nedregulering af cerebrale μ -opioid-receptorer hos forsøgsdyr med kolestase, og 4) kolestase har en smertestillende effekt, der kan modvirkes af opioidantagonister.

Det er uklart, hvilken substans der er årsag til kløen. Efter som biliær deviation, det vil sige bortledning og bortkastning

Figur 1. Kradsemærker ved hepatisk kløe.



af galden, afhjælper kløen, må det dreje sig om et stof, der udskilles i galden, og som er en del af den enterohepatisk recirkulation. Det kan slås fast, at bilirubin ingen rolle spiller. Patienter kan have høj bilirubin uden at klø og kan klø med normal bilirubin. Da indtagelse af galdesyre (metabolit) var det kausale agens, og i overensstemmelse hermed har colestyramin en kløestillende effekt hos de fleste.

Organiske molekyler secerneret fra lever til galde via en række proteiner i den apikale del af levercellens membran. I nogle tilfælde af arvelig kolestase ved man specifikt, hvilke proteiner der er defekte. Således er progressiv familiær kolestase type 1, 2 og 3 begrundet i homozygoti for mutationer i henholdsvis FIC-1-, BSEP- og MDR 3(multiple drug resistance -3)-proteinerne. Nogle af de kolestatiske tilstande, der ses hos voksne, kan relateres til heterozygoti af disse mutationer. Ved obstruktiv kolestase reduceres mængden af de pågældende transportproteiner, hvorved en tilsvarende effekt opnås. De pågældende proteiner er alle involveret i sekretion eller enterohepatisk recirkulation af galdesyre, hvilket yderligere understøtter hypotesen om, at galdesyre eller metabolitter heraf er involveret i patogenesen af hepatisk kløe.

Forløb og prognose

Kløen er i sig selv ufarlig, og tilstedeværelse heraf påvirker ikke prognosen for den pågældende leversygdom. I de fleste af nedenstående tilfælde vil kløen holde op af sig selv, men der kan gå fra uger til måneder, i nogle tilfælde år. Specielt ved primær biliær cirrose (PBC) gælder det, at kløen fluktuerer, og at spontan bedring derfor kan forventes, selv uden behandling [3]. Ved graviditetskolestase forsvinder kløen næsten altid efter fødslen. Ved medikamentel kolestase eller kolestatisk kløe uden sikker udløsende årsag kan kløen vare

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

op til et halvt år og så forsvinde. Ved benign recurrent kolestase kan anfaldet af kløe vare op til to år, men oftest nogle få måneder. Kløen ved obstruktiv kolestase letter nogle dage efter, at der er skabt galdedrænage. Ved svær progredierende leversygdom forsvinder kløen hos nogle patienter, efterhånden som sygdommen nærmer sig terminalstadiet.

Behandling

En række midler kan dæmpe symptomerne eller fremskynde den spontane helbredelse, men ingen hjælper hos alle. Patienten må derfor være tålmodig og indstille sig på, at det kan være nødvendigt med flere behandlingsforsøg. Patienten og lægen kan have stor gavn af at registrere kløen daglig med visuel analogskala og en dagbog over nattesøvnen (antal timer per nat). Langvarig kløe medfører desperation og modløshed i løbet af få uger, hvis patienten er utryg ved den lægelige vejledning. Patienten bør derfor følges af en fast læge, som har den nødvendige indsigt og kan bibringe en realistisk holdning til forløbet og de behandlingsmæssige muligheder, som kan deles i symptomlindrende og tilstræbt kausale.

For så vidt angår symptombehandling, er de fleste patienter, der henvises til en specialafdeling, sat i behandling med antihistaminer. De er uden virkning bortset fra den sedative, som dog i den kliniske situation kan være gavnlig, men der skal meget store mængder til. I henhold til ovenstående virker det rationelt at forsøge med morfinantagonister. I et studie med 29 patienter dæmpede naloxon givet intravenøst (i.v.) (0,4 mg bolus efterfulgt af 0,2 µg/kg/min) kløen [4], sammenlignet med placebo i et dobbeltblindt overkrydsningsdesign. Af større praktisk interesse er, at peroralt anvendelige morfinantagonister som nalmefen [5] og naltrexon [6] reducerede kløeadfærden og forbedrede nattesøvnen hos de behandlede i to små randomiserede studier. Naltrexon er tilgængelig i Danmark, og kan anvendes i doser a 25-50 mg daglig. Bivirkningen meddeles at være morfinabstinenslignende symptomer hos op mod halvdelen af patienterne. Dette skulle kunne undgås, hvis der først gives langsomt optrappet i.v. naloxon. I praktisk klinik har det vist sig, at langsom optrapning over nogle dage af den perorale variant har en tilsvarende effekt. Naltrexon hjælper omkring halvdelen af patienterne.

I et mindre, placebokontrollet, dobbeltblindt overkrydsningsforsøg blev der fundet en signifikant virkning af odansetron 8 mg × 3, men effekten var for ubetydelig til at berettige klinisk anvendelse af præparatet.

Blandt de behandlinger, hvormed man tilstræber at modvirke de tilgrundliggende mekanismer, er den først anvendte anlæggelse af biliært eller duodenalt dræn til bortledning af galden. Det blev introduceret i 1940'erne, og anvendes hos børn med kronisk kolestase og kløe [7]. Colestyramin, som afbryder den enterohepatiske recirkulation af galdesyre, har været anvendt siden 1950'erne. Selv om colestyramin aldrig har undergået kontrolleret testning, er det kliniske indtryk, at det hjælper mange patienter, men ikke alle, og at virkningen

først viser sig efter 1-2 uger. Det er muligt, at nye anionbyttere er bedre.

Rifampicin formodes at virke ved hæmning af optagelse af galdesyre fra tarmen og ved induktion i levercellerne af 6-hydroxylering og sulfatering af galdesyre, hvorved sekretion til galden øges og/eller toksiciteten falder. I en lille, åben overkrydsningsundersøgelse indtraf der en signifikant bedring af kløen efter en uges behandling med rifampicin 300-450 mg × 1 [8]. Phenobarbital virker også, formentlig via induktion af p450-systemet, men er mindre effektivt end rifampicin. Phenobarbital 50 mg vespere kan være et godt valg ved moderat kløe og søvnproblemer. Statiner kunne teoretisk set have en plads i behandlingen, fordi dannelse af kolesterol og dermed galdesyre hæmmes, men kliniske data for denne behandling foreligger ikke. Både rifampicin og statiner kan give kolestatisk leverpåvirkning, hvilket besværliggør monitorering.

Kløen er ofte værst i de mørke måneder, og man har derfor forsøgt behandling med ultraviolet lys uden solblok, hvilket hjælper nogle. Man har forestillet sig, at der skete en ændret omsætning af galdesyre i huden, men en rent symptomatisk central virkning er en anden mulighed, fordi simpel lysterapi (10.000 lux 60 min × 2) også synes at have en vis effekt [1].

Ursodeoxycholsyre (UCDA) (vanlig dosis 250 mg × 3, eller 500 mg × 2) er en naturligt forekommende galdesyre, som har antikolestatiske egenskaber. Det anvendes ved behandlingen af PBC, og, mener de fleste, forsinker udviklingen til cirrose, selv om dette er omdiskuteret. Ud fra resultater af metaanalyser ligger det dog fast, at UCDA ikke modvirker kløe ved PBC. Stoffet er imidlertid effektivt ved andre tilstande, herunder graviditetsbetinget kolestase og visse arvelige kolestaser. Virkningsmekanismen er formentlig øgning af galdeproduktionen gennem induktion af transportproteiner i levercellens apikale pol. Ved medikamentelt udløst kolestase har vi derimod indtryk af, at UDCA sjældent er effektivt (egne observationer). UDCA kan kombineres med colestyramin, hvilket er rationelt. Da colestyramin binder UDCA i tarmen, skal der gå mindst to timer mellem indtagelsen af de to stoffer. Da UDCA øger galdeproduktionen, anses det for kontraindiceret ved tilstande, hvor galdevejene er fuldstændig obstruerede.

Hvis kløen skyldes en i plasma cirkulerende substans, må den være proteinbundet, fordi dialyse ikke hjælper. Det er derfor rationelt at forsøge plasmaferese, som allerede blev rapporteret som værende effektiv i nogle få meddelelser fra 1980-1990 [9]. I det seneste årti har interessen samlet sig om såkaldt albumindialyse, som i en række tilfælde har været anvendt mod hepatisk kløe [10]. Der foreligger ingen randomiserede undersøgelser af denne behandling, og da en del af de tilstande, som giver hepatisk kløe, er reversible, kan det naturligvis altid diskuteres, om der i virkeligheden er tale om spontan bedring. Indtil videre må man anse behandling af denne karakter for at være eksperimentel. Dens anvendelse forudsætter, at der er tale om svær kløe, at mere konventionel (og

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

billigere) behandling er virkningsløs, og at tilstanden ikke kan forventes at revertere spontant i løbet af kort tid (f.eks. i forbindelse med fødsel hos en patient med graviditetskoolestase).

Konklusion

De sværere grader af hepatisk kløe har en sådan karakter, at patienten bør henvises til en hepatologisk lands-landsdelsafdeling, hvis førstelinjebehandlingen ikke virker i løbet af en uge eller to. Førstelinjebehandlingen er UDCA ved graviditetskoolestase og colestyramin, eventuelt kombineret med rifampicin ved andre kolesteraser. Patienter med genetiske kolestatiske sygdomme, såsom benign recurrent intrahepatisk kolestase og progressiv familiær intrahepatisk kolestase, bør under alle omstændigheder henvises til en hepatologisk lands-landsdelsafdeling.

Korrespondance: *Peter Ott*, Medicinsk Hepato-gastroenterologisk Afdeling V, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus C.
E-mail: peott@as.aaa.dk

Antaget: 20. september 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Reuben A. Old scratch. *Hepatology* 2004;39:870-4.
2. Bergasa NV. An approach to the management of the pruritus of cholestasis. *Clin Liver Dis* 2004;8:55-66.
3. Talwalkar JA, Souto E, Jorgensen RA et al. Natural history of pruritus in primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:297-302.
4. Bergasa NV, Alling DW, Talbot TL et al. Effects of naloxone infusions in patients with the pruritus of cholestasis. *Ann Intern Med* 1995;123:161-7.
5. Bergasa NV, Alling DW, Talbot TL et al. Oral nalmefene therapy reduces scratching activity due to the pruritus of cholestasis: a controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:431-4.
6. Wolfhagen FH, Sternieri E, Hop WC et al. Oral naltrexone treatment for cholestatic pruritus: a double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterol* 1997; 113:1264-9.
7. Kurbegov AC, Setchell KD, Haas JE et al. Biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis: improved liver morphology and bile acid profile. *Gastroenterol* 2003;125:1227-34.
8. Ghent CN, Carruthers SG. Treatment of pruritus in primary biliary cirrhosis with rifampin. *Gastroenterol* 1988;94:488-93.
9. Mela M, Mancuso A, Burroughs AK. Review article: pruritus in cholestatic and other liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:857-70.
10. Pares A, Cisneros L, Salmeron JM et al. Extracorporeal albumin dialysis: a procedure for prolonged relief of intractable pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1105-10.

Plasmaferese som led i behandlingen af kolestatisk udløst hudkløe

Reservelæge Michael Dall

Odense Universitetshospital, Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling S

Hudkløe er et karakteristisk symptom ved kolestase. Kolestasen kan være med eller uden ikterus. Ved ikterus vil der også være misfarvning af fæces og urin. Klassisk med porterfarvet urin og affarvet fæces.

Kolestase kan opdeles i intrahepatisk og ekstrahepatisk. Den intrahepatisk kolestase kan være udløst pga. toksisk/mekanismel påvirkning eller pga. hepatitis, f.eks. autoimmun eller alkoholbetinget. Den ekstrahepatiske årsag er mekanisk obstruktion af enten benign eller malign karakter.

Langvarig kolestase kan undertiden give meget voldsom hudkløe. Patogenesen til kløen er ikke fuldt afklaret [1], men ophobning af galdesyre i blodbanen har været foreslået som en mediator for hudkløen.

Det er tidligere vist [2, 3], at plasmaferese som en af flere muligheder kan afhjælpe hudkløen. Andre mekanismer er stimulation af opioidreceptorer. Jeg vil her beskrive et tilfælde af

toksisk udløst kolestase, hvor man med god effekt benyttede plasmaferese til at fjerne patientens voldsomme hudkløe.

Sygehistorie

En 24-årig mand blev indlagt på en medicinsk-gastroenterologisk afdeling til udredning for ikterus, efter at han i en periode på 1½ måned havde haft stigende bilirubin og basisk fosfatase. Patienten var udpræget ikterisk ved indlæggelsen og havde misfarvet fæces og urin. Der havde været et vægttab på ca. 15 kg over de seneste 1½ måned, og han led nu af udpræget hudkløe.

Ved anamneseoptagelsen viste det sig, at patienten havde taget anabolske steroider (stanozolol, dosis ukendt) i forbindelse med vægttræning ca. tre måneder før indlæggelsen. En ultralydundersøgelse af lever og galdeveje viste normale forhold. En leverbiopsi viste kanalikulær kolestase, som måtte formodes at være steroidudløst. Der var ingen mistanke om aflejrings sygdomme. Herudover var der ingen mistanke om infektionssygdomme, og der var endvidere normale immunoglobuliner.

På indlæggelsesdagen var plasma/serum (P/S)-bilirubin på 926 mmol/l (referenceværdi <20 µmol/l) (**Figur 1**). Kløen var forsøgt afhjulpet med antihistamin, colestyramin og naloxon,