

# Klassifikation og behandling af kronisk kløe

Hjalte H. Andersen<sup>1</sup> & Jesper Elberling<sup>2</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Laboratoriet for Eksperimental kutan smerte- og kløeforskning, SMI, Institut for Sundhedsvidenskab og Teknologi, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Aalborg Universitet

2) Afdeling for Dermato-Allergologi, Herlev-Gentofte Hospital

Ugeskr Læger  
2019;181:V03180214

Kronisk kløe, defineret som kløe i > 6 uger, har i vestlige baggrundspopulationer en punktprævalens på 8-16% [1-4]. Patienter, som har kronisk kløe, ses især hos speciallæger i hud- og allergisygdomme og hos speciallæger i almen medicin, men da kløe forekommer sekundært ved flere ikkedermatologiske sygdomme, vil læger i såvel medicinske som kirurgiske specialer fra tid til anden støde på patienter med kronisk kløe [5, 6]. Ud over at kronisk kløe er vanskelig at behandle og kan være ødelæggende for livskvalitet, søvn og koncentrationsevne, er tilstanden associeret med angst og depressive symptomer [7, 8], og ved mange af de hyppigt kløende hudsygdomme, f.eks. atopisk dermatitis, synes kløe at være lidelsens mest generende aspekt [9]. I denne artikel præsenteres en praktisk og rationel tilgang til klassifikation af kløe, og de basale behandlingsprincipper inden for de enkelte kløekategorier skitseres.

## KLØESIGNALERING

Kløe fra huden transmitteres perifert via såkaldte pruriceptive (kløesigalerende) C-fibre, hvis innervationsforgreninger terminerer yderst i epidermis' stratum granulosum [10, 11]. »Kløesignalet« sendes til rygmarvens dorsalhorn, hvor synapser med ascenderende neuroner i den spinothalamiske bane leder det videre til hjernen. Kløetransmissionen er under segmental og descenderende modulation [10, 12], dvs. at kløesigalering både moduleres af sensorisk trafik fra nærliggende hudområder (de kan f.eks. reduceres ved kradsning) og af signaler fra hjernen. Der er overraskende ikke fundet nogen specificitet ved sammenligning af nociceptive og pruriceptive C-fibre, og det samme gælder for neuroner i tractus spinothalamicus (det anterolaterale system) [12]. Ny forskning viser, at kløe transmitteres til hjernen via mindst to separate nerve-

signalsystemer. Histaminerg kløe, som har været kendt i snart et århundrede, signaleres via mekanoinensitive C-fibre [12-14], dvs. fibre, der ikke responderer på mekaniske stimuli. Disse fibre kan fremkalde et neurovaskulært huderytem/*flare*-respons og aktiveres ved sygdomme som urticaria og høfeber (hvor kløen opstår i slimhinderne frem for huden). Aktivering kan effektivt blokeres med antihistaminer [10, 14, 15]. I det seneste årti har man i banebrydende studier kortlagt en »nonhistaminerg« kløesigaleringsvej i form af polymodale C-fibre [13, 14] (fibre, der responderer på en bred vifte af stimuli, herunder mekanisk stimulation). Aktivering af disse fibre er ikke associeret med et synligt huderytem og er komplet refraktær over for behandling med antihistaminer [14]. Denne type kløesigalering synes at være dominerende ved de fleste kroniske kløetilstande, herunder atopisk eksem, psoriasis og kronisk prurigo, hvilket harmonerer med, at kløe ved disse sygdomme generelt ikke responderer på antihistaminer [13, 16, 17]. Der findes endnu ingen lægemidler specifikt målrettet de nonhistaminerge kløefibre [13].

## KLASSIFIKATION AF KLØE

### Basis for klassifikation

Den heterogenitet, der er forbundet med kløetilstande, og den kliniske udfordring i at opnå tilfredsstillende behandling lægger op til en systematisk og rationel tilgang til behandling af kløeplagede patienter [6, 17, 18]. Selv om en række lægemidler med kløestillende effekt er tilgængelige, og nye effektive biologiske lægemidler er undervejs, er det afgørende så vidt muligt at matche antipruritiske lægemidler med den formodede underliggende mekanisme hos en given patient [17, 19-21]. I mange tilfælde er succesfuld og omkostnings-effektiv kløebehandling betinget af, at man kender kløens ætiologi [11, 19]. Der har indtil det seneste årti ikke været en alment anerkendt klassificering af kløetilstande. I 2007 udgav et ekspertpanel fra International Forum for the Study of Itch en praktisk orienteret, klinisk kløeklassifikationsmodel [6]. Denne model og den tilhørende terminologi er baseret på ny v m den neurobiologiske basis for kløe samt kliniske kløekaraktistika og er udgangspunktet for klassifikationstilgangen i denne artikel.

### Klassifikation af kløetilstande

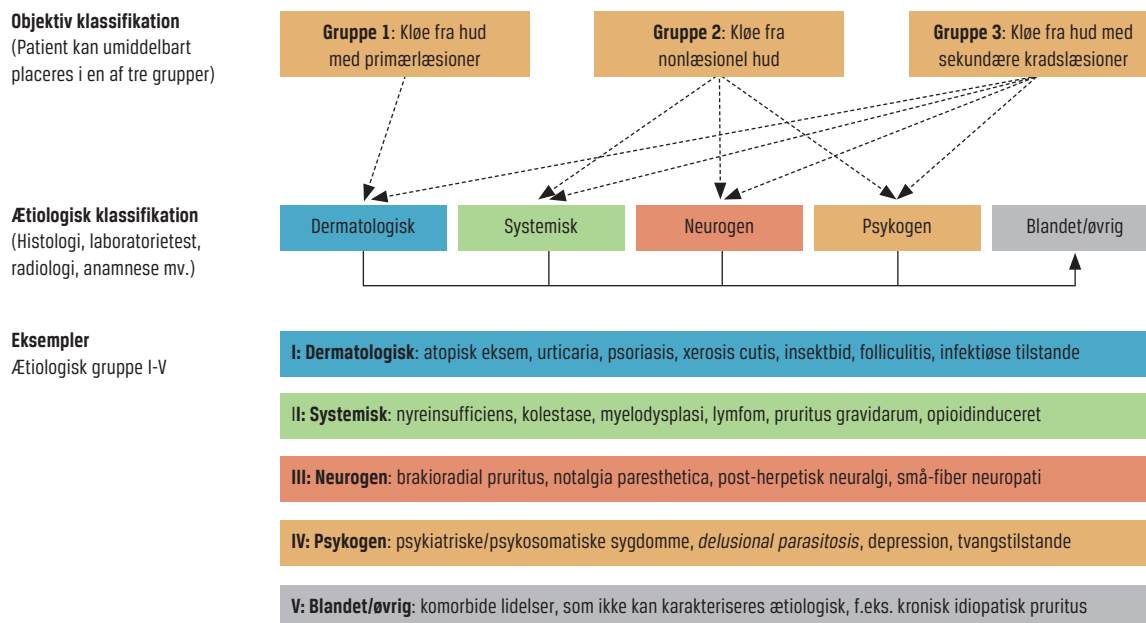
Et vigtigt element i anamnesen er at kortlægge nyttil-

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Kløe er et hyppigt forekommende symptom hvis mekanismer fortsat ikke er helt afklaret.
- ▶ De seneste års kortlægning af kløesigalering har åbnet for en mere ætiologisk baseret klassifikation af kløe.
- ▶ En systematisk tilgang til patienten, som er plaget af kronisk kløe, synes i dag let implementerbar og vil kunne optimere behandlingen.

 **FIGUR 1**

Klassifikation af kløelidelser og eksempler på diagnoser inden for hver ætiologisk kategori. Denne figur er modificeret og gendtrykt fra [6] med tilladelse.



komne hudforandringer og disses forekomst i relation til kløen. I patientundersøgelsen bør det afgøres, om eventuelle hudlæsioner er primære eller sekundære [6, 18]. Hvor primærlæsioner fremstår som forbundne med den udløsende sygdom, er sekundære læsioner i reglen forårsaget reaktivt af kradsning. Endelig kan der forekomme kløe i et tilsyneladende helt normalt udseende hudområde. Nærværende objektive klassifikation (gruppe 1-3) er baseret på disse initiale observationer (Figur 1).

#### Gruppe 1 – kløe fra hud med primærlæsioner

Denne gruppe omfatter fortrinsvist sygdomsprocesser, der opstår og/eller manifesterer sig direkte i huden og inkluderer inflammatoriske, infektiøse og autoimmune hudsygdomme samt genodermatoser, kutane lymfomer og medikamentelle eksantemer. Blandt de hyppigste diagnoser findes atopisk dermatitis, psoriasis, kontakt-eksem og xerosis. Patienter i gruppe 1 vil hyppigst falde i den ætiologiske klassifikationskategori nr. I.

#### Gruppe 2 – kløe fra nonlæsionel hud

Til denne gruppe hører systemiske sygdomsprocesser, der giver ophav til kløe, dvs. bl.a. endokrine, metaboliske, neurogene, infektiøse, hæmatologiske og lægemiddelinducerede tilstande. Hyppige diagnoser i denne kategori er leverkolestase, nyreinsufficiens, kløe associeret med graviditet, lymfomer og opioidinduceret kløe. Ætiologisk kan både systemiske, neurologiske og

psykogene lidelser forårsage kløe fra nonlæsionel hud (ætiologisk klassifikationskategori I-V).

#### Gruppe 3 – kløe fra hud med sekundære krads-læsioner

I gruppe 3 ses sekundære læsioner, som er karakteriseret ved eksoriationer, sår, likenisering, papler, noduli, hyperpigmentering og arvævsdannelse. Disse sekundære kradsinducerede læsioner forekommer i fravær af primærlæsioner. Den underliggende ætologi kan være dermatologisk, systemisk, neurologisk og psykogen (ætiologisk klassifikationskategori I-IV). Karakteristiske lidelser er lichen simplex chronicus, kronisk prurigo og brakioradial pruritus.

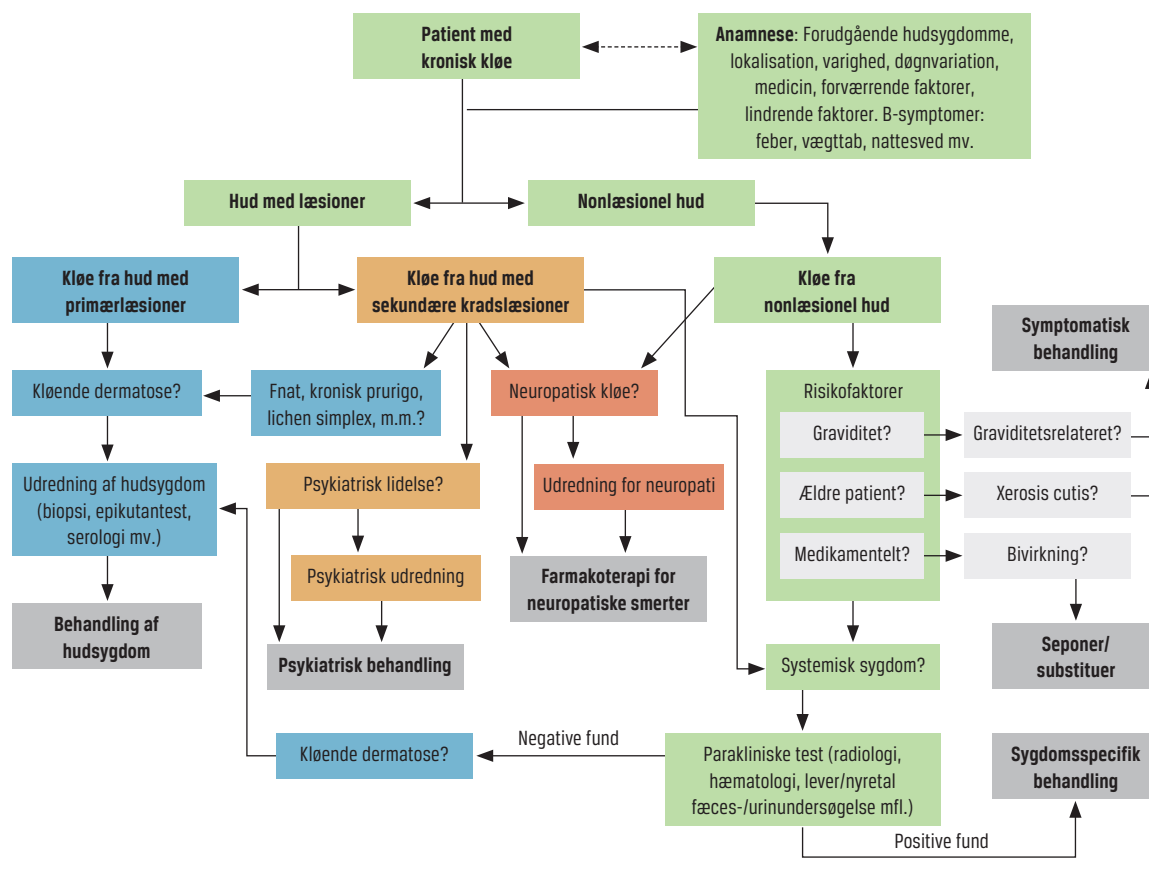
Det er værd at bemærke, at primærlæsioner både kan være omgivet af og forværres af sekundære krads-læsioner (gruppe 1). Derudover kan dermatoser være usynlige (f.eks. i visse tilfælde af mastocytose), hvorved de falder i den objektive klassifikationsgruppe 2 eller 3, om end de ætiologisk hører til i kategori I. I **Figur 2** præsenteres en systematisk diagnostisk tilgang til patienter med kronisk kløe baseret på ovenstående klassifikationssystem.

#### BEHANDLING AF KLØE

Mulighederne for effektivt at lindre kronisk kløe er ofte begrænsede, hvorfor klinikerer må søge det kroniske kløeproblem løst ved først at identificere og herefter i videst muligt omfang behandle kløens årsag. Dette kan være tidskrævende og dermed påvirke patientens livs-

 FIGUR 2

Udredning af patienter med kløe baseret på den præsenterede klassifikationsmodel.



kvalitet, specielt da kløen hyppigt fortsætter, efter at behandlingen af årsagen er påbegyndt. I takt med de senere års øgede indsigt i den molekulære transmission af kløesignalering er nye terapeutiske muligheder fremkommet (se **Figur 3** for forskellige angrebepunkter i kløetransmissionsprocessen). Den terapeutiske tilgang til kløe vil afhænge af tilstandens ætiologi. I **Tabel 1** opsummeres de terapeutiske principper ved dermatologisk, systemisk, neuropatisk og psykogen kløe.

Efterhånden som meget dyre biologiske lægemidler såsom dupilumab implementeres, vil det være relevant at kortlægge eventuelle individuelle prædiktorer for behandlingseffekten [22]. Det understreges, at evidensen bag selv de mest etablerede kløedæmpende behandlingsprincipper er sparsom [19]. Ved mange kløetilstande, f.eks. neuropatisk kløe eller kløe ved myeloproliferative tilstande, foreligger der ganske enkelt ikke kontrollerede kliniske forsøg. Derfor er megen behandling *off label* og hyppigt baseret på kasuistikker eller små *open-label*-studier. Den behandlingstilgang, som kort præsenteres her, er baseret på fælleseuropæiske guidelines for behandling af kronisk kløe [19, 23].

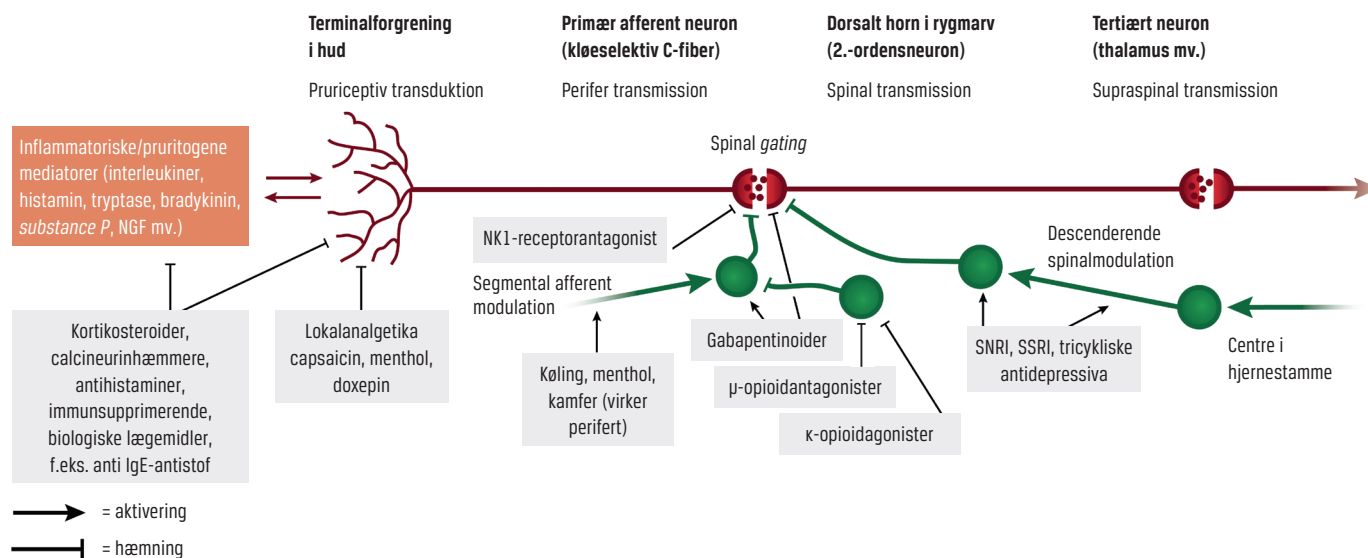
En generel terapeutisk tilgang til kronisk kløe,

som er associeret med en hudsygdom, skitseres her i tre overordnede trin. Både trin 2 og 3 suppleres sideløbende jf. trin 1, og diagnostik fortsættes som nødvendigt.

1) Generel rådgivning om initiale lindringsmuligheder: a) udløsende/forværrende faktorer (varme bade, alkaliske sæber, stress, mv.), b) lindrende faktorer (fugtgivende cremer, korte bade, silke- eller bomuldstekstiler mv. c) Initial symptomatisk behandling: diverse fugtgivende håndkøbscremer, f.eks. med urea, samt topikale kortikosteroider og førstegenerationsantihistaminer (relevant hos visse patienter). 2) Symptomatisk og ætiologisk behandling (hvis årsagen kendes). Denne vil variere betragteligt afhængigt af diagnosen. a) F.eks. for atopisk dermatitis: topikale kortikosteroider, calcineurinhæmmere, kaliumpermanganatbade og topikal antibioka (ved infektion), behandling med ultraviolet lys og i svære tilfælde systemisk behandling med immunsupprimerende virkning, f.eks. ciclosporin A, azathioprin eller methotrexat [17]. b) Særligt i tidligere litteratur fremhæves førstegenerationsantihistaminer til behandling af patienter, som er stærkt plagede af natlig kløe. Det ser ud til, at disse præparaters

 **FIGUR 3**

Antipruritiske interventioner interagerer med kløenervesystemet på forskellige dele af neuroaksen. Inflammatoriske/pruritogene mediatorer i huden kan ofte blokeres lokalt med antiinflammatoriske/immunmodulerende lægemidler. Ved lokalanvendelse af f.eks. menthol aktiveres kuldefibre, som har en kløestillende virkning ved *spinal gating*. En række antipruritika, som anvendes *off label* virker i centralnervesystemet. De præcise inhibitoriske kredsløb i rygmærven er ikke grundigt kortlagt, hvorfor denne del af illustrationen må betragtes som en arbejdsmodel.



Ig = immunglobulin; NGF = *nerve growth factor*; NK1 = neurokinin 1; SNRI = serotonin- og noradrenalinopptagelseshæmmere; SSRI = selektive serotoninopptagelseshæmmere.

søvnducerende effekt er på bekostning af søvnkvaliteten. Ved atopisk dermatitis må der forventes ringe eller slet ingen reel antipruritisk effekt. 3) Hvis patienten ikke responderer på den tilbudte behandling, kan yderligere tiltag forsøges (sædvanligvis i dermatologisk regi). Dette kan f.eks. være okklusionsbehandling og behandling med topikal capsaicin, doxepin eller calcineurinhæmmer (lokaliseret). I svære og generaliserede tilfælde kan systemiske antipruritika anvendes, f.eks. gabapentin, naltrexon, selektive serotoninopptagelseshæmmere, ondansetron og thalidomid.

## KONKLUSION

En række parallelle processer kan give ophav til signalering af kløe. Transmission af kløe moduleres aktivt på flere niveauer (perifert, spinalt og supraspinalt) [10, 12, 24]. Derfor giver det mening at anlægge en mekanisk tilgang til udredning og behandling af de patienter, som har kronisk kløe. Dette underbygges af nye målrettede farmakologiske interventioner, som virker på forskellige perifere mediatorer eller på forskellige niveauer i kløesignaleringsvejene (Figur 3). Antihistaminer, som kan være effektive ved urticaria og mastocytose, har ved de fleste kroniske kløetilstande en ubetydelig eller slet ingen effekt [19, 23, 25, 26] og kan derfor ikke anvendes som et »generelt« antipruritikum (modsat udbredt praksis). Anvendelse af den præsente rede tilgang til klassifikation og behandling af kløe gi-

ver klinikerer et overblik over kløeetiologier og de forhåndenværende terapeutiske muligheder, hvilket kan udnyttes til generelt at optimere kløelindrende behandling.

## SUMMARY

Hjalte H. Andersen & Jesper Elberling:  
Classification and treatment of itch  
Ugeskr Læger 2019;181:V03180214

Chronic itch occurs frequently and is a highly distressing symptom, which is associated with a large variety of cutaneous, neuropathic and systemic conditions. The recent advancements in our understanding of itch transmission enables a coherent approach to antipruritic treatment in various common diseases, but accurate diagnosis remains vital. Based on the International Forum for the Study of Itch 2007 classification system this review summarises the first rational clinically based approach to categorising chronic itch conditions. Furthermore, the antipruritic treatment options available for each of the major four aetiological itch condition subcategories are presented.

**KORRESPONDANCE:** Jesper Elberling. E-mail: jelberling@dadnet.dk

**ANTAGET:** 23. oktober 2018

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 11. marts 2019

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## TABEL 1

## Terapeutisk tilgang til forskellige typer af kløe.

**Dermatologisk kløe**

Her lægges fokus på at kontrollere den underliggende hudsygdom f.eks. behandle scabies-/mideæg ved fnat og dæmpe autoimmunitet ved bulløs pemfigoid  
 For de mere hyppigt forekommende dermatoser som atopisk dermatitis, psoriasis og urticaria, findes der klart specificerede behandlingsguidelines  
 For sygdomme som kronisk prurigo, lichen simplex chronicus eller kløende vaccinationsgranulomer er patogenesen uafklaret og der er manglende evidens for behandling  
 Ved disse sygdomme samt ved vellokaliserede tilfælde af dermatologisk kløe hvor der ikke er velfunderede behandlingsguidelines kan okklusionsbehandling, topikale eller intralæsionele steroider, topikale kløestillende midler som capsaicin, lokalanalgetika f.eks. lidocain samt zink, menthol eller kamfer overvejes  
 Kortikosteroider, calcineurinhæmmere, tjære og UV-lysbehandling kan forsøges hvor ætiologien formodes inflammatorisk drevet [19, 23]

**Systemisk kløe**

Kan dække over interne lidelser hvorfor fokus bør ligge på hurtigt at identificere og behandle en underliggende årsag, ofte en specialistopgave  
 De hyppigst forekommende tilfælde relaterer sig til hæmatologiske, nefrologiske og hepatiske tilstande  
 I tilfælde hvor målrettet behandling ikke er mulig eller tilstrækkelig effektiv kan anden symptomatisk behandling iværksættes  
 Ved flere tilstande kan UV-lysbehandling være indiceret og ved kløe associeret med nyreinsufficiens, leversygdomme og paraneoplastiske tilstande kan centralt virkende behandlinger som  $\mu$ -opioidantagonister, serotoninantagonister f.eks. ondansetron, samt neurokinin 1-receptor-antagonister og SSRI også have effekt [19, 23]  
 Ved flere undertyper af systemisk kløe samt ved kløetilstande der ikke kan diagnosticeres har SSRI som sertralín og paroxetin mulig antipruritisk effekt

**Neuropatisk kløe**

Der er begrænset evidens for effekt af behandling og fraset sjældne årsager til nervetryk som f.eks. fra tumorer kan de præcise underliggende årsager til neuropatisk kløe sjældent identificeres  
 Kløelindring af brakioradial pruritus, notalgia paræsthetica og postherpetisk pruritus baseres i grove træk på samme behandlingsprincipper som ved neuropatiske smerter  
 Topikalt synes især magjstrelt fremstillet capsaicin at være effektivt enten som 0,025-0,075%-creme der initialt administreres flere gange dagligt eller som et 8%-plaster der administreres i 1 t. hver 3. md. [24]  
 Magjstrelt fremstillede atypiske lokalanalgetika som amitriptylin, ketamin og doxepin har også vist effekt i åbne studier, behandlingsvarigheden begrænses af potentiel allergisk sensibilisering ved længerevarende brug [25]  
 Kasuistisk har systemisk behandling med gabapentinoider, tricykliske antidepressiva samt SSRI/SNRI også vist sig effektive [19, 23]

**Psykogen kløe**

Såfremt en psykiatrisk tilstand underligger kløe og/eller kradsinducerede og manipulerede hudlæsioner som f.eks. ved delusionel parasitose kan psykiatrisk udredning være nødvendig  
 Ved mistanke om at hudlæsioner er selvinducerede kan hudområdet medialt på ryggen mellem T1 og T6 inspiceres da det ofte vil fremstå uafficeret  
 Lav dosering af 2.-generationsantipsykotika f.eks. risperidon kan her være effektiv men psykiatrisk udredning må om muligt vejlede behandlingsvalg både adfærdsterapeutisk og farmakologisk  
 I tilfælde af psykogen kløe synes SSRI, tricykliske eller atypiske antidepressiva f.eks. citalopram, amitriptylin og mirtazapin at have kløestillende effekt [19, 23]

SNRI = serotonin- og noradrenalinoptagelseshæmmere; SSRI = selektive serotoninoptagelseshæmmere.

**LITTERATUR**

1. Ständer S, Schäfer I, Phan NQ et al. Prevalence of chronic pruritus in Germany: results of a cross-sectional study in a sample working population of 11,730. *Dermatology* 2010;221:229-35.
2. Dalgard F, Svensson Å, Holm JØ et al. Self-reported skin morbidity among adults: associations with quality of life and general health in a Norwegian survey. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004;9:120-5.
3. Mattered U, Apfelbacher C, Loerbroks A et al. Prevalence, correlates and characteristics of chronic pruritus: a population-based cross-sectional study. *Acta Derm Venereol* 2011;91:674-9.
4. Rea JN, Newhouse ML, Halli T. Skin disease in Lambeth. *Br J Prev Soc Med* 1976;30:107-14.
5. Yosipovitch G, Greaves MW, Schmelz M. Itch. *Lancet* 2003;361:690-4.
6. Ständer S, Weisshaar E, Mettang T et al. Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol* 2007;87:291-4.
7. Halvorsen JA, Dalgard F, Thoresen M et al. Itch and pain in adolescents are associated with suicidal ideation: a population-based cross-sectional study. *Acta Derm Venereol* 2012;92:543-6.
8. Sanders KM, Akiyama T. The vicious cycle of itch and anxiety. *Neurosci Biobehav Rev Elsevier* 2018;87:17-26.
9. Vakharia PP, Chopra R, Sacotte R et al. Burden of skin pain in atopic dermatitis. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2017;119:548-52.
10. Andersen HH, Elberling J, Arendt-Nielsen L. Human surrogate models of histaminergic and non-histaminergic itch. *Acta Derm Venereol* 2015;95:771-7.
11. Yosipovitch G, Bernhard JD. Chronic pruritus. *N Engl J Med* 2013;368:1625-34.
12. LaMotte RH, Dong X, Ringkamp M. Sensory neurons and circuits mediating itch. *Nat Rev Neurosci* 2014;15:19-31.
13. Andersen HH. Studies on itch and sensitization for itch in humans [ph.d.-afhandling]. Aalborg Universitet, 2017.
14. Johaneck LM, Meyer RA, Hartke T et al. Psychophysical and physiological evidence for parallel afferent pathways mediating the sensation of itch. *J Neurosci* 2007;27:7490-7.
15. Andersen HH, Arendt-Nielsen L, Yosipovitch G et al. A prospective case of postherpetic itch monitored by quantitative sensory testing for 1 year while undergoing 8% topical capsaicin treatments. *Itch* 2017;2:e08.
16. Andersen HH, Elberling J, Sølvsten H et al. Nonhistaminergic and mechanical itch sensitization in atopic dermatitis. *Pain* 2017;158:1780-91.
17. Pavlis J, Yosipovitch G. Management of itch in atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2017;35:373-94.
18. Weisshaar E, Gieler U, Kupfer J et al. Questionnaires to assess chronic itch: a consensus paper of the special interest group of the International Forum on the Study of Itch. *Acta Derm Venereol* 2012;92:493-6.
19. Weisshaar E, Szepletowski JC, Darsow U et al. European guideline on chronic pruritus. *Acta Derm Venereol* 2012;92:563-81.
20. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2016;375:2335-48.
21. Mollanazar NK, Smith PK, Yosipovitch G. Mediators of chronic pruritus in atopic dermatitis: getting the itch out? *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;51:263-92.
22. FDA approves new eczema drug Dupixent. FDA News Release, 2017. <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm549078> (11. sep 2017).
23. Update of the guideline on chronic pruritus. *Eur Dermatology Forum*, 2014.
24. Ross SE, Mardinly AR, McCord AE et al. Loss of inhibitory interneurons in the dorsal spinal cord and elevated itch in Bhlhb5 mutant mice. *Neuron* 2010;65:886-98.
25. Wahlgren CF. Itch and atopic dermatitis: clinical and experimental studies. *Acta Derm Venereol* 1991;165:1-53.
26. Patel T, Yosipovitch G. Therapy of pruritus. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:1673-82.