

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

Behandling af atopisk eksem

Af Simon Francis Thomsen og Tove Agner*

Atopisk eksem er en kronisk recidiverende inflammatorisk hudsygdom karakteriseret ved kløe og udslæt. Atopisk eksem benævnes også atopisk dermatitis eller børneeksem samt det delvist forladte prurigo Besnier og det mindre hensigtsmæssige astmaeksem. Bøjefureeksem er ikke synonymt med atopisk eksem, men beskriver en karakteristisk lokalisering af atopisk eksem.

Atopi er en arvelig tilbøjelighed til at producere for store mængder IgE-antistoffer rettet mod almindeligt forekommende allergener såsom husstøvmide, pollen og pelsdyr. Forhøjede mængder IgE-antistoffer findes hos omkring 75 % af patienterne med atopisk eksem.

Atopisk eksem optræder hos 15-20 % af børn/unge og debuterer i 90 % af tilfældene før 5-årsalderen, heraf hos ca. halvdelen allerede inden 1-årsalderen. Hos en stor del svinder eksemet i løbet af den tidlige skolealder, hvorimod en mindre del (ca. 30 %) vedbliver at have eksem i voksenalderen eller får tilbagefald efter en symptomfri årrække. Hos disse patienter har sygdommen ofte et kronisk, kompliceret forløb præget af hyppige kontakter til sundhedsvæsenet.

* Dermatologisk afdeling, Bispebjerg Hospital

Arvelige faktorer spiller en væsentlig rolle for udvikling af atopisk eksem. Et barn født af forældre, hvor begge har atopisk eksem, har således 75 % risiko for at udvikle atopisk eksem, mens et barn født af forældre, hvor kun den ene har atopisk eksem, har ca. 30 % risiko for at udvikle sygdommen.

Flere gener på forskellige kromosomer er fundet associeret til sygdommen, og navnlig mutationer i filaggrin-genet har vist sig at have en betydning. Filaggrin – et filamentaggregerende protein – er af betydning for stratum corneums funktionalitet, og mutationer i filaggrin-genet støtter teorien om, at medfødte defekter i hudens barrierefunktion er af ætiologisk betydning.

Patienter med atopisk eksem har øget risiko for at udvikle astma og høfeber (den atopiske triade). Denne risiko (navnlig for astma) er højere, hvis barnet udsættes for tobaksrøg i de første leveår, mens der på nuværende tidspunkt ikke er sikker dokumentation for effekten af at have kæledyr, såsom hund eller kat.

25-50 % af voksne, der har haft atopisk eksem som børn, udvikler håndeksem, og tidlig erhvervsmæssig rådgivning af patienter med atopisk eksem anbefales.

Diagnostik

Der findes ingen sikker objektiv (histologisk eller serologisk) diagnostisk test for atopisk eksem. Diagnosen stilles derfor på baggrund af opstillede kriterier, der omfatter kløe, typisk klinisk præsentation, tidlig debutalder samt disposition til atopiske sygdomme. Den typiske patient med atopisk eksem har en konstitutionel tilbøjelighed til tør og ofte lidt bleg hud med kløetendens i forbindelse med svedudbrud samt udsættelse for ulykkelige. Øjenomgivelserne kan være mørkpigmenterede med tilstedeværelse af en infraorbital dobbeltfure (Morgan-fure), som ofte er mere udtalt i perioder med høj sygdomsaktivitet. Differentialdiagnostisk skal især scabies, seborroisk eksem samt kontakteksem overvejes.

Sygdommen har en karakteristisk lokalisering afhængig af den afficeres alder. Hos børn op til 2-årsalderen er læsionerne typisk lokaliseret til ansigtet, skalpen samt til ekstremiteternes ekstensorsider, mens det efter 2-årsalderen sædvanligvis forekommer i albuebøjninger og knæhaser samt på ankler og håndled.

Hos voksne ses eksemet ofte lokaliseret til ansigtet og halsen, såkaldt »head and neck dermatitis«, men også bøjefurer er inddraget, og ekse-

met kan være generaliseret. Morfologisk ses både ekskorationer, papler, vesikler, likenisering og erytem. Hvis eksemet er inficeret, bliver det væskende, mens det kroniske eksem er likeniseret og forkradset.

Sygdommen har et recidiverende forløb præget af perioder med skiftevis opblussen og afglatning. Det er en klinisk erfaring, at en lang række ydre faktorer kan påvirke eksemaktiviteten hos den enkelte patient. Af disse har en samlet gennemgang af systematiske undersøgelser imidlertid kun fundet sikker dokumentation for, at stress, sæsonvariation samt udsættelse for husstøvmider og visse fødevarer hos sensibiliserede individer har en direkte forværende effekt på eksemet.

Huden hos patienter med atopisk eksem er i perioder med opblussen koloniseret med *stafylococcus aureus*, hvilket kan medføre sekundær infektion (impetiginisering) af eksemet. Ligeledes er infektion med andre mikroorganismer såsom herpes simplex virus, pox virus (*molluscum contagiosum*) og svampe som *malassezia furfur* hyppigere hos patienter med atopisk eksem.

Rutinemæssig allergiudredning af patienter med atopisk eksem er ikke indiceret, idet allergi sjældent har betydning for eksemaktiviteten. Ofte vil der dog være et udtalt patientønske om allergiudredning, og allergiudredning bør foretages, hvis der er symptomer fra mere end et organsystem, eller hvis eksemet ikke svinder for traditionel behandling. Allergiudredning kan have betydning ved mistanke om specifik fødemiddel- eller støvmiderrelateret opblussen af eksem, og ved mistanke om kontaktallergi/eksem skal der udredes med epikutantest. Der er på nuværende tidspunkt ikke data, der overbevisende støtter allergenspecifik immunterapi som behandling af atopisk eksem. Samtidig er betydningen af allergensanering i form af husstøvmide- og fødemiddelsanering (af eksempelvis æg og mælk) selv ved bekræftet

IgE-medieret allergi over for disse faktorer, klinisk uafklaret. Nogle patienter føler dog subjektiv bedring i eksemet ved eliminering af det bekræftede allergen.

Generelle behandlingsprincipper

Fraset en mulig beskyttende effekt af minimum tre måneders amning som eneste spædbarnsernæring kan atopisk eksem ikke forebygges, og ingen intervention, farmakologisk som non-farmakologisk, kan ændre på det kliniske forløb på længere sigt.

Under samtidig hensyntagen til risikoen for bivirkninger sigter behandlingen af atopisk eksem mod at forebygge episoder med opblussen (*flares*) samt – når sådanne episoder opstår – at afkorte perioden, indtil sygdommen igen er stabiliseret. De fleste patienter med atopisk eksem oplever kun milde symptomer, som bedst håndteres i almen praksis, mens en lille andel har svære symptomer.

Forebyggende behandling består hovedsageligt i anvendelse af hudplejende fugtighedscremer samt undgåelse af specifikke og uspecifikke irritanter. Specielt sigtes mod at reducere hudkløe, forebygge udtørring og mindske risiko for infektion. Det opnås bedst ved at undgå langvarige varme bade, uldent og okkluderende tøj samt varme soveomgivelser.

Hudplejemidler (fugtighedscremer)

Fugtighedscreme anvendes som eneste behandling af mild atopisk eksem samt som adjuverende behandling af moderat til svær eksem. Fugtighedscremer med et fedtindhold over 20 % er at foretrække, ligesom cremer uden parfume foretrakkes for at undgå sekundær sensibilisering, men derudover er patientpræference den vigtigste faktor for valg af fugtighedscreme.

Hos nogle absorberes creme med højt fedtindhold dårligt og medfører svedretention med deraf følgende hudkløe, mens andre med likeniseret tør hud opnår god kløelindring ved påføring af fede cremer. Fugtigheds-

creme skal appliceres op til flere gange dagligt og navnlig inden for få minutter efter bad, hvor det hydrerede stratum corneum har øget penetration. Anvendt som adjuverende behandling har fugtighedscreme vist sig at kunne reducere brugen af topikale glukokortikoider med bibeholdelse af samme grad af eksemkontrol.

Fugtighedscreme bør ikke påsmøres umiddelbart før eller ovenpå allerede appliceret glukokortikoidholdig creme eller salve på et område med aktivt eksem, da det kan ændre effekten af den aktive creme.

Som alternativ eller supplement til fugtighedscreme på tørre kroniske eksem kan anvendes tjæresalve.

Topikale glukokortikoider

Glukokortikoider til påsmøring (creme og salve) er førstevalg til behandling af moderat til svær atopisk eksem. Glukokortikoider inddeles i svagt, middelstærkt, stærkt og meget stærkt virkende midler (gruppe I-IV) efter deres karkontraherende egenskaber (Tabel 1).

Meget stærkt virkende midler er sjældent indiceret til patienter med atopisk eksem, og de fleste børn med atopisk eksem kan behandles effektivt med svage og middelstærkt virkende steroider (gruppe I-II), og voksne med middelstærkt og stærkt virkende steroider (gruppe II-III).

Langvarig og forkert anvendelse af glukokortikoider kan medføre bivirkninger i form af hudatrofi, teleangiectasier samt strækmærker (*striae distensae*). Gruppe I-II steroider anvendes fortrinsvis i ansigtet, aksiller, lysker og anogenitalområdet, mens gruppe II-III steroider anvendes på den øvrige del af kroppen.

Til hårbunden kan med fordel anvendes liniment, gel eller skum. De stærkeste præparater kan anvendes på hænder og fødder, især eksem i håndflader og fodsåler kan kræve potente midler.

Hos patienter med atopisk eksem og forældre til småbørn med sygdommen er der undertiden modstand mod

anvendelse af topikale steroidpræparater på grund af bivirkninger, men korrekt anvendt er risikoen lille. Patienter og især forældre til børn med atopisk eksem bør på denne baggrund instrueres grundigt i anvendelsen af topikale glukokortikoider for at imødegå misforståelser, der kan medføre underbehandling eller anden form for forkert brug med deraf følgende bivirkninger.

Sammenlignet med placebo har topikale glukokortikoider en overbevisende effekt på opblussen af atopisk eksem. Til den akutte behandling af opblussen er der ikke dokumentation for en bedre effekt af at påsmøre præparaterne mere end én gang dagligt.

Hudkløe udgør den vigtigste parameter for monitorering af sygdomsaktiviteten. Overgang til vedligeholdelsesbehandling skal ikke foregå, før hudkløen er under kontrol, og sker bedst i form af sjældnere applikation af samme præparat, f.eks. to gange ugentligt, på tidligere afficerede områder. Salver virker mere effektivt end cremer, men ellers er der ikke forskel på effekten af de forskellige topikale præparater inden for samme styrkegruppe, og det anbefales, at gøre sig fortrolig med en lille gruppe præparater.

Topikale steroider indeholdende antiinfektiva er ikke tilskudsberettigede. De anvendes til inficeret eksem, men brugen bør begrænses af hensyn til resistensudvikling og risiko for sensibilisering. Samtidig er der ikke sikker dokumentation for en bedre effekt af kombinationspræparater frem for steroidpræparater alene til behandling af inficeret eksem.

Ved langvarig brug af topikale steroider kan der udvikles tilvænning til behandlingen (takyfylaksi), hvilket indebærer, at eksemet responderer dårligere og dårligere på samme præparat, og skift til andet præparat i samme styrkegruppe kan da forsøges.

Topikale calcineurinhæmmere

Denne gruppe præparater omfatter pimecrolimus-creme (Elidel) og tacro-

limus-salve (Protopic). Der foreligger flere randomiserede vehikelkontrolrede studier af disse lægemidlers gunstige effekt til både akut behandling og vedligeholdelsesbehandling af atopisk eksem, både blandt børn og voksne. Pimecrolimus-creme udgør en effektiv vedligeholdelsesbehandling af

atopisk eksem, reducerer antallet af flares og nedsætter forbruget af topikale glukokortikoider. Effekten af pimecrolimus-creme er på niveau med milde topikale glukokortikoider, mens effekten af tacrolimus-salve er på niveau med middelstærkt til stærkt virkende topikale steroider og mere ef-

Tablet 1. Topikale glukokortikoider med priser per g creme/salve. Alle er tilskudsberettiget undtagen de med * markerede.

Svagt virkende (gruppe I)

Hyderm (hydrocortison), creme	1,66 kr.
Hydrokortison (hydrocortison), creme, salve	3,15 kr.
Mildison (hydrocortison), creme	1,09 kr.
Brentacort (hydrocortison, miconazol), creme, salve	1,95 kr.*
Fucidin-Hydrocortison (hydrocortison, fusidinsyre), creme	3,15 kr.*
Hydrocortison med Terramycin (hydrocortison, oxytetracyclin), salve	1,09 kr.*

Middelstærkt virkende (gruppe II)

Emovat (clobetason-17-butytrat), creme	2,09 kr.
Locoid (hydrocortison-17-butytrat), creme, salve, opløsning	1,31 kr.
Pevisone (triamcinolonacetonid, econazol), creme	4,07 kr.*

Stærkt virkende (gruppe III)

Betnovat (betamethason-17-valerat), creme, salve, emulsion	1,22 kr.
Bettamousse (betamethason-17-valerat), skum	1,30 kr.
Celestonvalerat (betamethason-17-valerat), creme	1,62 kr.
Cutivat (fluticasonpropionat), creme	2,38 kr.
Diproderm (betamethasonpropionat), creme, salve, opløsning	1,67 kr.
Elocom (mometasonfuroat), creme, opløsning	2,15 kr.
Elocon (mometasonfuroat), creme, salve, opløsning	2,25 kr.
Ibaril (desoximethason), creme, salve	2,71 kr.
Metosyn (fluocinonid), salve	2,56 kr.
Synalar (fluocinolonacetonid), creme, salve, gel	1,49 kr.
Betnovat med Chinoform (betamethason-17-valerat, clioquinol), creme, salve	2,41 kr.*
Clotrason (betamethasonpropionat, clotrimazol), creme	5,71 kr.*
Diprosalic (betamethasonpropionat, salicylsyre), salve, opløsning	2,19 kr.*
Fucicort (betamethason-17-valerat, fusidinsyre), creme	4,81 kr.*
Synalar med Chinoform (fluocinolonacetonid, clioquinol), creme	2,41 kr.*

Meget stærkt virkende (gruppe IV)

Clobex (clobetasolpropionat), shampoo	1,93 kr.
Dermovat (clobetasolpropionat), creme, salve, opløsning	1,70 kr.
Diprolen (betamethasonpropionat), salve, gel	1,77 kr.

Calcineurinhæmmere

Elidel (pimecrolimus), creme	12,11 kr.
Protopic (tacrolimus), salve	11,21 kr.

* Ikke tilskudsberettiget. Priser per 23.07.2010.

fektivt end både milde topikale steroider og pimecrolimus. Anvendelse af præparaterne medfører ikke de samme bivirkninger, eksempelvis i form af hudatrofi, som de topikale steroider, hvilket muliggør langvarig anvendelse på udsatte steder, såsom i ansigtet. En del patienter oplever en stikkende/brændende fornemmelse i huden de første dage efter påbegyndt behandling, hvilket kan medføre manglende compliance, som dog kan modgås ved omhyggelig information. De påsmurte hudområder bør beskyttes mod sollys, da det fotokarcinogene potentiale er ukendt. Topikale calcineurinhæmmere er dyrere end topikale steroider.

Orale antihistaminer

Der er mangelfuld dokumentation for den kløstillende effekt af antihistaminer til atopisk eksem, og behandlingen har ingen effekt på selve eksemaktiviteten. Nogle patienter kan dog opnå en vis lindring med antihistaminer. Man bør anvende non-sederende antihistaminer, mens sederende antihistaminer kan vælges, hvis natlig kløe er det dominerende symptom.

Røde bade og antibiotisk behandling

Inficeret (væskende) eksem kan bringes i ro ved badning i kaliumpermananganat-opløsning (rødt bad), som i visse tilfælde kan administreres som hjemmebehandling.

Flares kan også forebygges ved at nedbringe antal bakterier på huden, specielt stafylokokker, og afvaskning med klorhexidinholdig sæbe kan benyttes hertil. Man skal dog være opmærksom på, at klorhexidin er lokalirriterende og kan forårsage såvel type 1- som type 4-allergi. Samtidig har en systematisk gennemgang af

randomiserede undersøgelser af metoder til at nedbringe mængden af stafylokokker på huden hos patienter med atopisk eksem ikke kunnet dokumentere klinisk effekt af disse manøvrer.

Klinisk inficeret eksem med bekræftet tilstedeværelse af hæmolytiske streptokokker skal altid afføde oral antibiotisk behandling med penicillin som førstevalg.

Stafylokokinficeret eksem behandles med dicloxacillin oralt eller topikalt steroidpræparat med antiinfektivum (effekten af sidstnævnte er ikke dokumenteret).

Fototerapi

Behandling med ultraviolet (UV) lys, navnlig i form af smalspektret UVB, er indiceret ved udbredt eksem hos voksne og nedsætter eksemaktiviteten og reducerer forbruget af topikale glukokortikoider. Behandlingen kræver høj compliance, idet den typisk administreres flere gange ugentligt i op til tre måneder. UV-behandling rummer teoretisk risiko for udvikling af hudcancer samt præmatur aktinisk degeneration. UV-behandling kan kombineres med indtagelse af fotosensibiliserende præparater såsom psoralen (ikke markedsført, kræver Lægemiddelstyrelsens tilladelse, PUVA-behandling), og på hospitalsafdelingerne kan tilbydes langbølget UVA til behandling af inflammert atopisk eksem.

Systemiske behandlinger

Systemisk glukokortikoid (prednison) i moderate doser (eksempelvis 25 mg dagligt) er undtagelsesvist indiceret til kortvarig behandling af akut, svær opblussen af atopisk eksem, men har ingen plads i vedligeholdelsesbehandlingen af sygdommen.

Azathioprin (Imurel) er et immun-dæmpende lægemiddel, som traditionelt anvendes til langtidsbehandling af svær atopisk eksem, der ikke responderer tilstrækkeligt på topikal behandling. Behandlingen er effektiv, men har en relativt langsomt indsatte effekt og kan derfor med fordel initieres under oral steroidbehandling. Behandlingen må påregnes at skulle vare i 1-2 år under monitorering af knoglemarvs- og leverfunktion.

En række andre immundæmpende lægemidler til systemisk anvendelse har effekt på svær, behandlingsrefraktær atopisk eksem og kan være indiceret enten som førstevalg eller i de tilfælde, hvor azathioprin enten ikke tåles eller har utilstrækkelig effekt. Det drejer sig om ciclosporin (Sandimmun), mycophenolatmofetil (CellCept) og methotrexat. Heraf er det kun ciclosporin, der er dokumenteret effektivt i placebokontrollerede studier.

Non-farmakologiske interventioner

Eksemskoler er multidisciplinære uddannelsesprogrammer navnlig for forældre til børn med atopisk eksem. Deltagelse i eksemskoler medfører dokumenteret nedsat eksemaktivitet hos patienterne samt øget livskvalitet hos forældrene til børn med sygdommen. Eksemskoler findes i tilknytning til alle dermatologiske afdelinger i Danmark.

Der er ikke fundet tilstrækkelig dokumentation for anbefaling af probiotika, essentielle fede syrer, kinesisk traditionel medicin eller øvrige alternative behandlinger såsom homøopati, hypnoterapi eller biofeedback til behandling af atopisk eksem.

Referencer

Se artikel med referencer på www.irf.dk.