

Legemidler i praksis

Lokalbehandling av atopisk dermatitt med kalcineurinhemmere

Introduksjonen av kalcineurinhemmere (takrolimus og pimekrolimus) for lokalbehandling har gjort behandlingen av atopisk dermatitt betydelig enklere. Preparatene er særlig nyttige for pasienter som trenger behandling over lengre tid og som ikke kan holde utslettet i sjakk med steroider. Klinisk erfaring viser at de nye preparatene ikke har gjort lokalbehandling med steroider overflødig, men er blitt et viktig supplement. Takrolimus salve er mer effektivt enn pimekrolimus, men er vanskeligere å bruke for en del pasienter.

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Se også kunnskapssprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Tor Langeland

torl@online.no
Fridtjof Nansens plass 6
0160 Oslo

Atopisk dermatitt har fått benevnelsen «atopisk» fordi sykdommens er assosiert til IgE-medierte allergier og sykdommer som astma og allergisk rhinitt. Tilstanden karakteriseres av en kronisk, fluktuerende betennelsesreaksjon i huden, dominert av Th4-positive celler. Hva som driver denne betennelsesreaksjonen, er fortsatt uklart. Vi vet at dermatitten kan stimuleres av immunologisk uspesifikke faktorer, som støv, uttørking og svetting og ullfibrer rett på huden, og av immunologisk spesifikke reaksjoner, det vil si IgE-medierte allergier. Reaksjoner på matvarer er mest aktuelt hos barn, reaksjoner på luftbårne allergener er hyppigst hos voksne (1, 2). I praksis vil vi ikke kunne helbrede hudsykdommen bare ved tiltak rettet mot miljøet. Følgelig vil de aller fleste pasienter med atopisk dermatitt ha behov symptomatisk behandling.

Lokalbehandling av atopisk dermatitt

Lokalbehandling har som mål å hemme betennelsesreaksjonen i huden, slik at huden

normaliseres og kløen avtar. Med de preparater vi har i dag, vil det i de fleste tilfeller være enkelt å få dermatitten under kontroll i startfasen av behandlingen. Mange får imidlertid tilbakefall på grunn av for dårlig vedlikeholdsbehandling. Gode resultater krever et systematisk opplegg og tilstrekkelig oppfølging. Kunnskap om sykdommen og muligheter og virkemåte ved behandlingen gjør dette enklere. For en mer helhetlig omtale av behandlingen av atopisk dermatitt vises det til andre kilder (3).

Det er i praksis to preparatgrupper å velge mellom når det gjelder lokalbehandling av atopisk dermatitt: steroider og kalcineurinhemmere. Preparater som inneholder steinkulltjære kan også ha en viss antiinflammatorisk effekt. Introduksjon av kalcineurinhemmere, kombinert med at apotekene de siste årene har økt prisen på magistrelle preparater betydelig, har ført til at tjærepreparatene er blitt mindre aktuelle.

Steroidene er fortsatt den viktigste gruppen medikamenter i behandlingen av atopisk dermatitt. Ved riktig bruk har steroidene meget god sikkerhet, de er rimelige, effektive og behagelige i bruk. Der periodevis bruk er tilstrekkelig og utslettet kan holdes under kontroll ved vedlikeholdsbehandling inntil to ganger i uken, er det ingen grunn til å skifte ut disse preparatene med kalcineurinhemmere. Publikums skepsis til bruk av lokale steroider kan ses på som en pedagogisk utfordring, ikke nødvendigvis som en indikasjon for å forskrive noe annet. Alternativer til steroider vil særlig være aktuelt der utslettet kommer tilbake etter mindre enn fire ukers vedlikeholdsbehandling med steroider.

Kalcineurinhemmere

Kalcineurinhemmere er tidligere omtalt i Tidsskriftet (4). Det er to aktuelle preparater; takrolimus (Protopic, Fujisawa), som finnes som salve i styrke 0,1 % og 0,03 %, og pimekrolimus (Elidel, Novartis), som krem i styrke 1 %. Begge stoffene produseres av en sopp, på samme måte som ciklosporin, og hemmer vertsorganismens immunrespons.

Virkningsmekanismen synes å være en hemming av kalcineurin (fig 1). Kalcineurin defosforyliserer NF-AT (nuclear factor of activated T-cells), som finnes i cytoplasma i T-cellene. Defosforylisert NF-AT går inn i cellekjernen og forårsaker transkripsjon av genene som blant annet koder for de proinflammatoriske cytokinene interleukin-2, interleukin-4, interleukin-10 og interferon- γ . En viktig forskjell i forhold til lokale ste-

roider er at fibroblastene ikke affiseres. Dette er forklaringen på at preparatene ikke gir hudatrofi ved langvarig bruk. I tillegg kan de trygt brukes på øyelokkene, fordi det intraokulære trykk ikke påvirkes. De to aktuelle preparatene har samme virkningsmekanisme, men ulik styrke (5).

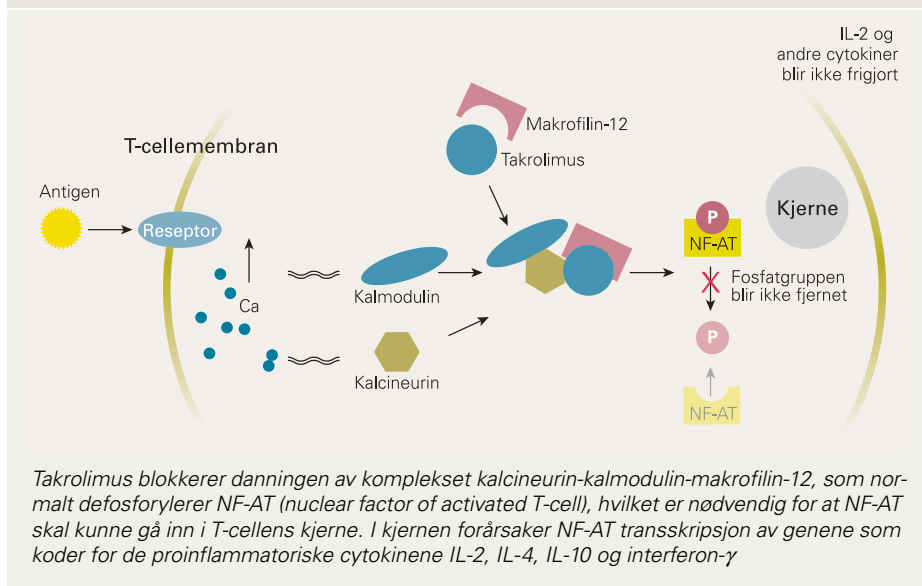
Betenkeligheter i forhold til sikkerheten har vært knyttet til mulige systemeffekter på grunn av absorpsjon og nedsatt immunologisk beskyttelse mot utvikling av hudkreft (basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom). Før preparatene ble registrert, var det god dokumentasjon på det første punktet, som for begge preparatene vedkommende underbygges av erfaringer med systemisk bruk av virkestoffene på andre indikasjoner, særlig organtransplantasjon. Når det gjelder risikoen for utvikling av hudkreft, kan man innvende at studier av 12 måneders varighet ikke er tilstrekkelig dokumentasjon for å hevde at preparatet kan brukes i flere år av personer med atopisk eksem og solskadet hud. Sannsynligvis har et stort antall pasienter i denne kategorien brukt disse preparatene kontinuerlig i mer enn to år allerede. Så langt er det ikke kommet rapporter som tyder på at slik bruk medfører økning i risikoen for hudkreft.

Etter at legemiddelmyndighetene i USA (FDA) i februar 2005 gav preparatene en særskilt anmerkning («black label»), sendte Statens legemiddelverk i mars 2005 ut en pressemelding om saken. Dette førte til unyanserte oppslag i presse og kringkasting om at preparatene var kreftfremkallende. Mange pasienter avbrøt da behandlingen og fikk en oppblussing av sin hudsykdom. Utspillet fra FDA synes å ha bakgrunn i deres uheldige håndtering av saken om COX-2-hemmerne og at kalcineurinhemmere er tatt i bruk i (altfor?) stor skala i USA, som følge av en svært

! Hovedbudskap

- Steroider er fortsatt den viktigste preparatgruppen ved lokalbehandling av atopisk dermatitt
- Kalcineurinhemmere er viktig som supplement der full kontroll ikke oppnås med periodevis bruk av steroider
- Kalcineurinhemmere gir, i motsetning til steroider, ikke hudatrofi eller stigning i det intraokulære trykk

Figur 1



pågående markedsføring rettet direkte mot forbrukerne.

Både takrolimus og pimekrolimus kan forskrives av «leger med utstrakt erfaring i behandling av atopisk dermatitt med immunmodulerende terapi». Forskrivning på blåresept er bare mulig etter individuell søknad.

Praktiske råd

Introduksjonen av kalcineurinhemmere har gjort det enklere å behandle atopisk dermatitt (6). Særlig gjelder dette utslett i ansiktet og spesielt øyelokksdermatitt, som kan være vanskelig å kontrollere bare med lokale steroider. Mange pasienter som før hadde store plager med øyelokksdermatitt, har fått god kontroll over sykdommen med takrolimus salve eller pimekrolimus krem.

Det er likevel noen utfordringer: Takrolimus salve gir ofte sviende kløe de første påføringene i en behandlingsperiode, mer hos voksne enn hos barn. De fleste tolerer dette, særlig hvis de vet at det er forbigående. Tett oppfølging i starten kan være nødvendig. Likevel er det noen pasienter som synes den sviende kløen er så plagsom at de ikke kommer igjennom startfasen. Det er også noen få som opplever at kløen ikke gir seg, selv etter takrolimusbehandling i ukevis. For pasienter med startproblemer fungerer kalcineurinhemmere best ved kontinuerlig behandling over lange perioder. Ved riktig bruk vil om lag 85 % av pasientene med atopisk dermatitt oppnå god effekt av takrolimus salve. De fleste klarer seg med forholdsvis små mengder salve, for eksempel om lag 15 g per måned. En god del pasienter klarer seg med påsmøring 2–4 ganger per uke.

Innlærte vaner etter behandling med steroider gjør at mange pasienter avslutter behandlingen for tidlig, med tilbakefall som resultat. Det er derfor viktig å understreke at behandlingen skal fortsette så lenge det er

nødvendig. Takrolimus finnes bare som salve, og vehikkelens tetthet kan hos noen pasienter skape irritasjon og kløe, spesielt hvis utslettet er hissig og har tendens til å væske. En løsning kan være å starte behandlingen med steroider og deretter introdusere takrolimus i vedlikeholdsfasen.

Kronisk håndeksem er en vanlig manifestasjon av atopisk dermatitt hos voksne. Dette er ofte terapieresistent, og mange pasienter får ikke tilfredsstillende kontroll over dette utslettet, selv ved optimal bruk av steroider. Dessverre er effekten av takrolimus på atopisk håndeksem ofte dårlig.

Ca. 20 % av pasientene som bruker takrolimus salve i ansiktet, får alkoholintoleranse i form av akutt ansiktsrødme i behandlede områder ved inntak av selv små mengder alkohol (> 0,5 g). Reaksjonen kommer i løpet av minutter. Det går imidlertid over innen en time og kommer ikke igjen så lenge man fortsetter å drikke alkohol.

Pimekrolimus krem er enklere å bruke enn takrolimus salve, selv om dette preparatet også kan gi noe svie til å begynne med. Vehikkelen til pimekrolimus er en krem, som foretrekkes av mange fremfor salve. Kliniske studier av effekten av dette preparatet er i hovedsak gjort mot placebo. Ut ifra disse studiene er det vanskelig å lese hvor effektivt preparatet er i forhold til et steroid eller takrolimus salve. Effekten synes å være sammenliknbar med effekten av hydrokortisonacetat 1 % (svakeste kortisonpreparat). Produsenten anbefaler at pasienten bruker pimekrolimus kontinuerlig. I tilfelle tegn til forverring legger man til lokale steroider. Før disse preparatene kom på markedet ville et typisk behandlingsopplegg for barn med atopisk dermatitt være daglig innsmøring med fuktighetskrem og, ved tendens til eksem, legge til lokale steroider så lenge det var behov for dette (innenfor det som var

trygt). Deretter var det tilbake til fuktighetskremen. Slik som dette preparatet markedsføres, blir pimekrolimus krem et alternativ til fuktighetskrem, ikke til steroider. Medisinsk sett fungerer dette bra, men med en pris på kr 9 per gram blir dette en dyrere løsning enn å bruke pimekrolimus krem som et supplement til fuktighetskremer og steroider, begrenset til de pasientene som ikke får kontroll over utslettet med disse.

Min erfaring er at pimekrolimus er særlig nyttig hos spedbarn og småbarn med lett og moderat atopisk dermatitt, men foreløpig er preparatet ikke registrert for barn under to år i Norge. Det tolereres godt og har hos disse barna ofte tilstrekkelig effekt til å kunne holde utslettet i sjakk.

Manuskriptet ble godkjent 18.8. 2005.

Oppgitte interessekonflikter: Forfatteren har deltatt i kliniske studier med takrolimus og pimekrolimus, har deltatt på faglige reiser og holdt honorerte foredrag for Fujisawa og Novartis.

Litteratur

1. Darsow U, Vielu D, Ring J. Evaluating the relevance of aeroallergen sensitization in atopic eczema with the atopy patch test: a randomized, double-blind multisenter study. Atopy Patch Test Study Group. J Am Acad Dermatol 1999; 40: 187–93.
2. Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Simon H-U et al. Epidemiology, clinical features and immunology of the «intrinsic» (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis). Allergy 2001; 56: 841–9.
3. Ellis C, Luger T, Abeck D et al. International consensus conference on atopic dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies. Br J Dermatol 2003; 148 (suppl 63): 3–10.
4. Gjersvik P.J. En ny terapeutisk æra for atopisk eksem? Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 2767.
5. Iskedjian M, Piwko C, Shear NH et al. Topical calcineurin inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of current evidence. Am J Clin Dermatol 2004; 5: 267–79.
6. Nghiem P, Pearson G, Langley RG. Tacrolimus and pimecrolimus: from clever prokaryotes to inhibiting calcineurin and treating atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 2002; 46: 228–41.