



Af Carsten Sauer Mikkelsen, Jeannette Brendborg, Peter Bjerring, Kristian Bakke Arvesen, Luit Penninga

Kontakt

c.s.mikkelsen@hotmail.com

Biografi

Carsten Sauer Mikkelsen, speciallæge i dermatovenerologi, Hudklinikken i Brønderslev. Jeannette Brendborg, cand.polyt., Hudklinikken i Brønderslev. Peter Bjerring, speciallæge i dermatovenerologi, professor, dr.med., Privathospitalet Mølholm, Vejle. Kristian Bakke Arvesen, kursist i dermatovenerologi, Århus Universitetshospital, og Luit Penninga, ledende regionslæge, ph.d., Ilulissat Hospital, Region Avannaa, Ilulissat, Grønland.

Atopisk dermatitis

– ny forståelse af sygdommen



RESUME: En større forståelse af ændringer i genetikken og immunologien, der forårsager atopisk dermatitis, har nu medført ændringer i behandlingen. Der forventes yderligere nye behandlingsmuligheder som alternativ til brug af kortikosteroider. Brug af fedtcreme og fugtighedscreme er fortsat basisbehandling. Den nedsætter på sigt behovet for kortikosteroider. Nye undersøgelser peger i retning af større risiko for udvikling af en række sygdomme, såfremt det inflammatoriske respons ved atopisk dermatitis såvel som andre systemiske inflammatoriske sygdomme ikke bremses.

MÅNEDSSKRIFT
for almen praksis

Behandlingen af atopisk dermatitis har ændret sig og bygger nu på større viden om de grundlæggende mekanismer, der fører til sygdommen. Få opfrisket viden om lidelsen og behandlingen.

Appetizer

Atopisk dermatitis (AD) er en kløende, inflammatorisk, kronisk remitterende sygdom kendetegnet ved svingende intensitet. Der er oftest tidlig debutalder, og AD rammer 15-20 % af børn i Vesteuropa og USA. Hos ca. 25 % af disse persisterer sygdommen i voksenalderen. Anvendelsen af betegnelsen atopiske sygdomme bruges om tilstandene AD, astma og høfeber. Aktiviteten af AD er hos de fleste værst i vinterhalvåret, hvor luftfugtigheden og UV-indekset er lavest. På dette tidspunkt er huden mest udtørret. Andre kendte provokerende faktorer er varme, sved, psykisk stress og træthed. Omkring 30-55 % med AD udvikler senere håndeksem. Tidligt debuterende og svær AD er en prædikator for senere luftvejsallergi og håndeksem.

Studier, der beskæftigede sig med fedme hos spædbørn og små børn under 2 år, viste en sammenhæng mellem overvægt i barndommen og udviklingen af AD tidligt i livet. Fedme kan forværre den underliggende defekte hudbarriere, man ser ved AD, ved at påvirke hudens barrierefunktion og føre til et øget transepidermalt vandtab (TEWL) samt tør



Figur 1 /
Molluscum contagiosum (poxvirus) i ansigtet.
Foto: Carsten Sauer Mikkelsen



Figur 2 /
Eczema herpeticum (HSV1).
Foto: Carsten Sauer Mikkelsen

hud. Fedtvævet producerer proinflammatoriske cytokiner, der er ansvarlige for en vedvarende systemisk low-grade inflammation.

Kronisk inflammation er signifikant forhøjet hos patienter med svær AD, og de har en let øget risiko for udvikling af hjerte-kredsløbsforstyrrelser, også når man stratificerer for deres tobaksforbrug. Patienter med AD lider oftere af angst og depression. Desuden ses hyppigere forekomst af autoimmune sygdomme som alopecia areata og vitiligo, reumatoid arthritis og inflammatoriske tarmsygdomme (Mb Crohn, colitis ulcerosa). Studier har påvist, at der foreligger en højere frekvens af ADHD specielt hos drengebørn før 5-årsalderen med AD sammenlignet med baggrundsbefolkningen. Endelig har andre studier vist, at patienter med AD har en øget forekomst af kutane og systemiske infektioner samt lymfom, non-melanom hudcancer og muligvis pancreascancer.

Case

Mor kommer med sin 5 måneder gamle dreng til børneundersøgelse. Hun spørger til kløe og hudforandringer på maven og i ansigtet. Nattesøvnen er indimellem dårlig.

Kan det stadig være hormonforandringer fra fødsel?

Hun fortæller, at huden altid har været sart og blussende, især efter bad.

Objektivt findes forkradset, irriteret hud uden tegn til infektion.

AD og følgetilstande som håndeksem kan have store personlige og samfundsmæssige konsekvenser. Disse hudlidelser er associeret med reduceret livskvalitet, øget forbrug af sundhedsydelser og i de sværeste tilfælde sygefravær, jobskifte, revalidering og førtidspension.

Den videnskabelige indsigt i de immunologiske processer, der foregår ved kronisk inflammation, bliver gradvist bedre forstået og anvendt til bedre og mere specifik medicinsk behandling. Forståelsen af sygdomsmekanismerne og de immunologiske processer bag inflammationen ved AD er et godt eksempel herpå og har muliggjort udviklingen af nye, effektive biologiske behandlingsmidler.

Forskningsresultater har påvist, at hud uden synlige læsioner hos patienter med AD har subkliniske defekter, der ligner områder i huden med læsioner/aktiv AD i forhold til:

1. hudbarrieredefekter
2. øget epidermal fortykkelse
3. aktiv inflammation.

Der er mistanke om, at nogle patienter med AD har en hudbarriere-dysfunktion betinget af enten en genetisk defekt og/eller en Th2 immunologisk ubalance, der forringer hudbarrierens effektivitet. Dette øger sensitiviteten over for allergener og forøger risikoen for hudinfektion, fx med poxvirus, molluscum contagiosum (figur 1) og eczema herpeticum forårsaget af herpes simplex-virus 1 (HSV1) (figur 2).

Filaggrin er et protein i huden, og en mutation i genet (FLG-mutation) medfører ændret ekspresion og er stærkt associeret med udvikling af svær og persisterende AD. Et dansk tvillingestudie har vist, at bærere af FLG-mutationen både har forøget risiko for (persisterende) AD og tendens til lavere debutalder. Filaggrinmutationen øger også risikoen for senere udvikling af håndeksem.

Boks 1 /

Definitionen på AD er kløe + mindst 3 af nedenstående:

• Eksem i bøjefure
• Tør hud
• Barnet har astma eller høfeber eller nærmeste familie har astma, høfeber eller børneeksem
• Eksem starter før 2-årsalderen.



Figur 3, 4, 5 /
Klassiske AD-forandringer hos spædbørn.
Foto: Carsten Sauer
Mikkelsen

Lokalisation

Hos spædbørn ses AD især svarende til ansigt, krop og ekstremiteternes strækkesider (figur 3-5).

Hos større børn er prædilektionssteder albuebøjninger (figur 6+7), knæhaser samt ankler, håndled, hoved og hals. Sprækker ved øreflip og såkaldt slikeksem med tørre, sprækkede læber kan også ses.

Hos voksne er det oftest ansigt, hals samt hænder. Svarende til ansigt og hals kan ses rødme og skælsætning betinget af samtidig affektion af gærsvampen *pityrosporum ovale* (*malazzia furfur*), der kan fremprovokere eksemet. Den voksne form ses hyppigst i 18-40-årsalderen og har tit et kronisk forløb.

Hos omkring 55 % begynder AD før 1-årsalderen, 80-90 % før skolealderen, og kun 2 % debuterer efter 20-årsalderen. Omkring 25-40 % får tilbagefald.

Hos patienter med AD kan ses kliniske karakteristika såsom tør hud, hyperlinearitet i håndfladerne, infraorbital fold (Morgan fure), hvid dermografisme, blegt ansigt, mørke øjenomgivelser og lavtliggende hårlinje.

Alle børn med AD bør allergivurderes, men egentlig allergitestning bør kun foretages ved manglende effekt af behandling, eller hvis barnet fejler flere ting samtidig (hud, lunger, næse, øjne, mave/tarm).

Fødevareallergi ses næsten udelukkende hos små børn med AD. Dansk populationsbaseret undersøgelse viste, at 14,8 % af børn mellem 0 og 6 år med AD havde fødevareallergi. De hyppigste fødevareallergener hos børn er mælk, æg, peanut, hasselnød samt fisk.

Adskillige epidemiologiske studier på verdensplan omhandlende AD har vist, at prævalensen af atopiske lidelser har været signifikant stigende de seneste årtier. Dette måske betinget af forandringer i miljø- og

livsstilsfaktorer, specielt i den vestlige verden. Dog er incidensraten for AD i Danmark nu stabil.

Behandling

Brug creme – dagligt

Den mekaniske defekt i hudens barrierefunktion er demonstreret ved signifikant øget vandtab fra huden (TEWL = Trans Epidermal Waterloss) blandt spædbørn med filaggrinmutation uden atopisk dermatitis. Dette forklarer effekten af fedtholdig creme, der er hovedhjørnesteinen i behandlingen. Der foreligger litteratur, som påviser, at udviklingen af AD delvist kan forebygges fra spædbarnsalderen ved daglig anvendelse af fedtcremer. Fedtcremer er defineret ved at have en fedtprocent på minimum 70 %. Disse skal anvendes specielt om vinteren, hvor vejret er tørt og koldt. Om sommeren kan mindre fedtprocenter anvendes, dog anbefales minimum 20 %. Fugtighedscremer hjælper med at genopbygge hudbarrierefunktionen og mindsker det samlede forbrug over tid af topikale binyrebarkhormoner. Derved forbedres livskvaliteten hos patienter med AD. Fedtcremer bør anvendes mindst en, men helst to gange dagligt. Det anbefales, at fedtcremer anvendes umiddelbart efter bad, hvor huden bedst absorberer cremen. Det er muligt i henhold til servicelovens § 41 at søge om økonomisk dækning af udgifter til fugtighedscremer.

Grundig uddannelse af patienter og voksne pårørende er altafgørende for at sikre adhærence til de givne behandlinger. I et studie udtrykte 81 % bekymring over anvendelse af lokale kortikosteroider, og hele 36 % indrømmede, at de havde været non-adhærente. I Danmark underviser de fleste dermatologer i speciallægepraksis og alle dermatologiske afdelinger i eksemskoler.

Figur 6 /

Licheniseret eksem i albuebøjning.

Foto: Carsten Sauer Mikkelsen



Figur 7 /

Prædilektionssted AD albuebøjning med rød urtikariel dermatografisme.

Foto: Carsten Sauer Mikkelsen

Kløe opfattes mest generende for børn med AD, når de er i ro, og barnet sover ofte uroligt. Dette kan forklare, at børn med atopisk eksem ofte er meget fysisk aktive børn.

Brug binyrebarkhormon med omtanke

Topikale binyrebarkhormoner opdeles i 4 forskellige styrker (gruppe I-IV) og virker ved at nedsætte kløe og inflammation i huden. Rødmen mindskes, og karrene trækker sig sammen. Kun de aktive eksemområder skal have påsmurt binyrebarkhormon, og typisk anvendelse vil være påsmøring x 1 dagligt i minimum 2 uger, efterfulgt af gradvis udtrapning. Gruppe IV anvendes primært til områder, hvor huden er tykkest, såsom fodsåler og håndflader, medens maks. gruppe II anvendes til ansigtet. Undersøgelser tyder på, at der er samme effekt af 1 og 2 gange smøring dagligt med lokalsteroid. Brugt rigtigt er der kun få bivirkninger. Generelt ses flere under- end overbehandlede patienter. Et studie viste, at mængden af potente lokale kortikosteroider kunne reduceres med 41,8 % i den gruppe, som blev behandlet med både fedtcreme og steroidholdige sammenholdt med gruppen, som udelukkende fik behandling med kortikosteroidcreme. Sjældent forekommende bivirkninger ved længerevarende brug af binyrebarkhormon er striae, telangiektasier, atrofi og acne. AD-patienter bør undervises i finger-tip-reglen. 1 fingertip (DIP-led til spidsen af pulpa) creme vejer lidt under ½ gram og smøres ud på et hudområde på størrelse med 2 håndflader. Fugtighedscremen bør altid påføres efter smøring med steroidcreme, men først efter ca. ½ time.

Alternativer til binyrebarkhormon

Tacrolimusmonohydrat og Pimecrolimus er gode alternativer til steroidcremerne. Det kan svie, prikke, brænde i huden de første dage efter påsmøring med disse. Solbadning bør undgås, når disse præparater anvendes. Der er ligeledes øget risiko for spredning af infektion under behandlingen. De sederende antihistaminer virker ved at have effekt på nattesøvnen, men kan ikke lindre kløen. De nyere non-sederende antihistaminer virker ikke på kløe, men hjælper ved samtidig urticaria og allergisk rhinitis.

Smalspektrede UVB-tlo1-behandlinger, typisk minimum 15 behandlinger, kan hos mange AD-patienter have gavnlig effekt og tilbydes på de fleste dermatologiske speciallægeklinikker.

Ved infektion kan behandles lokalt med kaliumpermanganat-bade og anvendes cremer eller salver, som indeholder antibiotika. Antibiotika som tablet eller mikstur kan være nødvendigt i sværere tilfælde.

Patienter med komorbiditet, hvis AD ikke kan kontrolleres i praksis med lokalbehandlinger, kan henvises til specialiserede hospitalsafdelinger, der både tilbyder wet wrap, systemisk og biologisk behandling.

Wet wrap-behandling består af creme, bandage og vand. Behandlingen kan anvendes på hele kroppen eller på de dele af kroppen, der er afficeret af AD og/eller tør hud, undtagen ansigtet. Der smøres et tykt lag creme på den del af huden, man ønsker at indpakke. Bandagen består af to lag. Det inderste vrides hårdt op i varmt vand, og det yderste tørre lag lægges ovenpå med det formål at holde på fugtigheden, sikre bandagen og beskytte tøjet. Wet wrap mindsker kradsning, kløe og kan for nogle forbedre nattesøvnen. Disse behandlinger foretages på hudafdelinger.

Systemiske traditionelle behandlingsmidler mod AD omfatter typisk Methotrexat, Azathioprin, CellCept eller Ciclosporin. Studier har vist, at kun omkring en tredjedel eller færre fortsat er i behandling to år efter påbegyndelse af en af de nævnte systemiske behandlinger, hvilket understreger behovet for nye behandlinger.

Biologisk behandling

Da atopi er en IgE-medieret sygdom, kommer der tiltagende fokus på de biologiske behandlingsmuligheder for at ændre dens aktivitet. Dupilumab er det første FDA- og EU-godkendte biologiske lægemiddel mod AD. Dupilumab er et humant, monoklonalt antistof, der blokerer interleukin-4 og interleukin-13 fra Th2-celler. Dette hæmmer mastcellernes aktivering og deres frigivelse af inflammatoriske mediatorer. Lægemidlet har vist god effekt til behandlingen af svær AD, svær astma og også nasale polypper. En væsentlig bivirkning til behandlingen er, at ca. 20 % udvikler forbigående øjenbetændelse. Årsagen til dette er indtil videre uafklaret. Dupilumab er et omkostningstungt præparat, hvorfor det reserveres til patienter med moderat til svær AD.

Af andre biologiske behandlingsmidler forsøgt imod AD kan nævnes: parallelle Jak-inhibitorer (Baricitinib®), Ustekinumab (Stellara®), IL-12/IL-23), Mepolizumab (Nucalla®, IL-5), Lebrikizumab (IL-13), Nemoлизumab (IL-31) og Apremilast (Otezla®), PDE-4 inhibitor (Crisaborole®).

Modsat tidligere findes der nu mange forskellige behandlingsmuligheder af AD. Med det brede udvalg af behandlinger er der nu mulighed for at individualisere behandlingen af AD i forhold til de kliniske karakteristika og patientønske. Fremtiden ser således endelig lys ud for patienter med AD.

Referencer:

1. Brunner PM, Silverberg JI, Deleuran M et al. Councillors of the International Eczema Council. Increasing comorbidities suggest that Atopic Dermatitis is a systemic disorder. *J Invest Dermatol* 2017; 137(1): 18-25.
2. Schultz Larsen F, Hanifin JM. Epidemiology of atopic dermatitis. *Immunol All Clin North Am* 2002; 22: 1-24.
3. Diepgen TL. Is the prevalence of atopic dermatitis increasing? In: Williams HC, ed. *Atopic dermatitis. The epidemiology, causes and prevention of atopic eczema*. Cambridge: Cambridge University Press, 2000: 96-109.
4. Diepgen TL. Atopic dermatitis – the role of social factors. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 44-48.
5. Henriksen L, Simonsen J, Haerskjold A et al. Incidence rates of atopic dermatitis, asthma, and allergic rhinoconjunctivitis in Danish and Swedish children. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 360-6.e2.
6. Flohr C, England K, Radulovic S et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age *Br J Dermatol* 2010; 163: 1333-36.
7. Rudikoff & Lebwohl. Atopic dermatitis. *Lancet* 1998; 351(9117): 1715-21.
8. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin J. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers affective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134(4): 818-823.
9. Gelmetti C, Wollenberg A. Atopic dermatitis – all you can do from the outside. *Br J Dermatol* 2014; 170 suppl 1:19-24.
10. De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3):773-786.
11. Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M et al. Progressive activation of TH2/TH22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(6):1344-1354.
12. Leung DYM, Boguniewicz M, Howell MD et al. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004;113(5):651-65714.
13. Suárez-Fariñas M, Tintle SJ, Shemer A, et al. Nonlesional atopic dermatitis skin is characterized by broad terminal differentiation defects and variable immune abnormalities. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(4):954-96
14. Czarnowicki T, Malajian D, Shemer A, et al. Skin-homing and systemic T-cell subsets show higher activation in atopic dermatitis versus psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(1)208-211
15. Biober T, Cork M, Reitamo S. Atopic dermatitis a candidate for disease-modifying strategy. *Allergy* 2012;87:969-973. *N Eng J Med* 2005, 353-5

Komplet referenceliste kan ses i den elektroniske udgave.