
Nya rön om atopiskt eksem

ANITA REMITZ OCH SAKARI REITAMO

Atopiskt eksem är den vanligaste hudsjukdomen i Finland. Hudens barriärfunktion är försämrad och det leder till eksem och möjligen till sensibilisering och andra atopiska symptom som rinit och astma. Effektiv underhållsbehandling med calcineurinhämmare kan förbättra barriärfunktionen på lång sikt och även förbättra andra atopiska symptom. Nya, mer specifika systemiska läkemedel kommer i framtiden att förbättra även de svåra formerna av atopiskt eksem och astma.

Inledning

Atopiskt eksem är en kronisk, kliande inflammation i huden som vanligen börjar i barndomen (Figur 1). Lindriga fall av atopiskt eksem brukar läka spontant före vuxen ålder, men de kan någon gång aktiveras på nytt i stress-situationer. De svårare fallen börjar vanligtvis de första levnadsåren och leder ofta till en svår sjukdomsbild också i vuxen ålder. Patienter med svårare eksem har vanligtvis också andra atopiska symptom, särskilt allergisk rinit, konjunktivit och astma. Det har visat sig att två mekanismer är speciellt viktiga vid atopiskt eksem.

Hudens försämrade barriärfunktion leder till atopiskt eksem och även till astma

Om huden är frisk, skyddar stratum corneum oss mot olika mikrober och allergener och hindrar att vatten avdunstar. Hudens barriärfunktion (stratum corneum) är rubbad vid atopiskt eksem. Det yttersta skiktet i huden består av corneocyter, corneodesmosomer,

som håller samman cellerna, samt olika proteiner, bland annat filaggrin och lipider. För hudens försämrade barriärfunktion vid atopiskt eksem är den nedsatta koncentrationen av proteinet filaggrin av central betydelse (1). Orsaken kan vara medfödd, dvs. att filaggringenens funktion är nedsatt (2). Om en sådan gen nedärvs från båda föräldrarna, lider barnet av Ichtyosis vulgaris (Figur 2). Patienter med Ichtyosis vulgaris har ökad frekvens av både atopiskt eksem och astma (2). Även en icke-fungerande gen ökar risken för atopiskt eksem. Risken för astma är dock bara ökad om patienten har aktivt eksem. En icke-fungerande filaggringen har kunnat påvisas i 30 till 50 procent av patienter med atopiskt eksem. Varför då inte i alla patienter? Orsaken kan vara att proteinhalten trots en fungerande filaggringen är nedsatt vid kronisk inflammation. Nedsatt barriärfunktion leder till att proteinerna i omgivningen kan penetrera huden och förorsaka sensibilisering och inflammation (2).



Figur 1a.
Atopiskt eksem i böjvecken.



Figur 1b. Atopiskt eksem i böjvecken hos ett afrikanskt barn.

Proteinet filaggrin utsöndras till olika aminosyror, som tillsammans bildar den så kallade "natural moisturizing factor", som ger huden dess smidighet och håller den fuktig. Bland dem märks trans-urokansyra, som med hjälp av UV-strålning omvandlas till cis-urokansyra. Cis-urokansyra har både in vitro och in vivo antiinflammatoriska egenskaper. En finsk fas II-multicenterstudie har visat att cis-urokansyra är effektiv som lokalbehandling av atopiskt eksem (Reitamo et al., opublicerad).

T-lymfocyter är i obalans vid atopiskt eksem

Patienter med atopiskt eksem lider ofta av hudinfektioner, såsom bakteriell follikulit eller herpes simplex-infektioner. Detta kan bero på olika faktorer. Det har visat sig att koncentrationen av hudens naturliga skyddsfaktorer är nedsatt. Bakterier som *Staphylococcus aureus* är vanliga också på normal hud. *Staphylococcus aureus* kan utsöndra enterotoxiner som är potenta tillväxtfaktorer för T-lymfocyter. Polypeptider och proteiner som penetrerar huden gör att de så kallade Th0-cellerna i stället för Th1-cellerna utvecklas till Th 2-lymfocyter, som ökar den atopiska inflammationen. Inflammationen behöver inte begränsa sig till huden utan den kan också påverka luftvägarna (2).

Klåda vid atopiskt eksem

Klåda är det centrala symtomet vid atopiskt eksem. Tidigare trodde man att histamin spelar en roll för klådans patogenes. Det ser man fortfarande i dag, för klåda vid atopiskt eksem behandlas också i dag ofta med antihistaminer, som inte är effektiva. Om de har någon effekt, är det närmast p g a deras tröttande egenskaper. Effektiv behandling av eksemet är den effektivaste behandlingen av klådan. Interleukin-31 är en cytokin som förorsakar stark klåda i huden. Koncentrationen av interleukin-31 är höjd vid atopiskt eksem. Den bildas främst av Th2-lymfocyter. Därför kunde antikroppar mot IL-31 möjligen användas som medel mot klåda vid atopiskt eksem.

Behandling av atopiskt eksem

Hittills har behandlingen bara tagit fasta på att behandla huden när det finns synligt eksem. De senaste studierna visar ändå att det är viktigt att också behandla den subkliniska inflammationen genom underhållsbehandling.

Kortikosteroidbehandling har använts i över femtio år för att behandla atopiskt eksem, men det finns mycker få studier om långtidsbehandling med kortikosteider. Calcineurinhämmarna takrolimus och pimekrolimus har varit på marknaden i Finland sedan 2002 och de har studerats mycket ingående. Nya mediciner (både topikala, orala och infusioner) undersöks aktivt.

Kortikosteroider är fortfarande den viktigaste lokalbehandlingen vid atopiskt eksem, även om calcineurinhämmare används allt oftare som förstahandsbehandling på tunna hudområden såsom ögonlock och ansikte. Vi har inte mycket kunskap om hur kortikosteroidkrämer bör användas vid långtidsbehandling. Standard har varit behandling 1–2 gånger dagligen ända tills utslagen har läkts. Därefter sätts en paus (ungefär så lång som behandlingstiden) in och när huden har försämrats inleds en ny behandlingsperiod. En sådan behandling räcker ofta vid lindrigt eksem, men oftast inte vid svårare eksem. Vanligen återkommer eksemet inom en till två veckor. När standardbehandlingen, hydrokortisonsalva för ansiktet och en mellanstark kortikosteroidkräm för andra hudområden, i en ettårsstudie alltid användes av patienter med mellansvårt och svårt atopiskt eksem när de hade aktivt eksem, behövde de kortikosteroider i 90 procent av dagarna (3). Ett antal studier har visat att behandling dagligen först av aktivt eksem tills huden blir frisk och sedan med underhållsbehandling två gånger i veckan på alla hudställen där eksem tidigare har funnits är effektivare än standardbehandling (4, 5). Om eksemet uppträder på nya ställen ska de också behandlas. En inskränkande faktor i studierna är att de aldrig har varit längre än sex månader.

Liknande studier har också gjorts med takrolimussalva och pimekrolimuskräm och

FÖRFATTARNA

Anita Remitz är klinisk lärare, docent och specialist i dermatologi och allergologi på Hud- och allergisjukhuset vid Hucs.

Sakari Reitamo är professor och specialist i dermatologi och könssjukdomar på Hud- och allergisjukhuset vid Hucs.

de har också visat sig vara mer effektiva som underhållsbehandling än om man bara behandlar aktivt eksem. Underhållsbehandling med takrolimus har undersökts både med barn och vuxna patienter i två ettårsstudier (6, 7). Totalanvändningen av salvan steg inte under underhållsbehandlingen och patienterna hade bättre hud under hela studien.

Långtidsbiverkningar av topikala behandlingar

Kortikosteroidkrämer minskar hudens kollagensyntes redan efter kortvarig användning (8), och om de används långvarigt förblir hudens kollagensyntes låg (9). I praktiken kan man se hudens atrofi och strior om krämerna används dagligen i långa perioder (3). Takrolimussalvan har däremot en korrigerande effekt på hudens kollagensyntes och kan därför användas i långa perioder (9,10). Det har varit mycket tal om den eventuella karcinogena effekten av takrolimus och pimekrolimus. Takrolimus har en immunsuppressiv verkan när substansen används oralt (liksom orala

kortikosteroider), men när den används på huden ser man mycket låga blodkoncentrationer och vanligen bara alldeles i början av behandlingen. Detta gäller också småbarn (11). Här är kortikosteroiderna annorlunda eftersom deras molekyler är ungefär dubbelt mindre och de alltid går in i blodbanan och betydligt mer hos småbarn. Det har gjorts flera långtidsstudier med takrolimus, men ingen av dem har visat några långtidsbiverkningar i vare sig vuxna eller barn (12,13). För behandling av atopisk blefarit har takrolimus visat sig vara bättre än kortikosteroider eftersom substansen inte höjer trycket i ögonen eller är en riskfaktor för glaukom (14).

Arellano et al. (15) har gått igenom ett stort antal atopiska patienter och undersökt vilka behandlingar som påverkar långtidsrisken för lymfom. De upptäckte ingen risk för lymfom med calcineurinhämmare, men vid svårt obehandlat atopiskt eksem var risken en aning förhöjd. Också andra studier (16) har kommit fram till samma resultat.

Ljusterapi

UV-behandlingar har använts länge vid atopiskt eksem, oftast tillsammans med lokalbehandling. Långtidsstudier är få. Effekten vid långtidsstudier har varit jämförbar med ciklosporin (17).

Interna behandlingar

Intern behandling sätts in när lokalbehandling inte är tillräckligt effektiv. Ciklosporinbehandling har i flera kontrollerade studier visat sig ha effekt på atopiskt eksem (18), men substansen används alltid i kombination med lokalterapi. Vid långtidsbehandling är ciklosporin dock inte lika effektivt som takrolimussalva, och biverkningarna av behandlingen (förhöjning av blodtryck, kreatininvärde och immunsuppression) är ett problem. Orala kortikosteroider används ofta i korta behandlingsperioder vid svårt atopiskt eksem. Det finns bara en studie om deras effekt, som jämför orala kortikosteroider med ciklosporin (19). Studien avbröts av etiska kommittén pga atopiskt eksem försämrades i den grupp som behandlades med orala kortikosteroider. De har en snabb lugnande effekt på atopiskt eksem i början av behandlingen, men hudutslagen försämrades snabbt när dosen sänktes. Därför rekommenderar vi inte orala kortikosteroider rutinmässigt vid atopiskt eksem. Med metotrexat



Figur 2. Låret vid Ikhtyosis vulgaris.



Figur 3a. En patient som inte fått hjälp av behandling med kortikosteroider, metotrexat och ciklosporin före behandling med takrolimussalva.

Figur 3b. Patienten efter daglig behandling med takrolimussalva följt av underhållsbehandling i ett år.

och azatioprin får man ungefär 50 procents förbättring av hudutslagen (20), men de kräver noggrann uppföljning genom laboratorieprov och de har flera biverkningar vid långtidsbehandling.

Nya behandlingar

Ett flertal studier med lokala eller orala fosfodiesterashämmare typ 4 har uppvisat en viss effekt vid atopiskt eksem. Än så länge finns inget preparat på marknaden. Dessutom har proteashämmare undersökts, men ingen effekt har kunnat påvisas. Cis-urokansyra verkar ha effekt som lokalbehandling. Inom den närmaste framtiden kommer specifika hämmare av Th2-celler att studeras både vid atopiskt eksem och vid astma.

Är modifikation av atopiskt eksem möjlig?

De flesta interventionsstudier vid atopiskt eksem har varit relativt korta, mestadels under ett år. Idealet vore att sådana studier skulle utmynnas i effektiv kontroll av både inflammationen och barriärfunktionen. Detta är inte möjligt med standardbehandling av atopiskt eksem eftersom den underliggande subkliniska inflammationen inte kontrolleras. Våra okontrollerade långtidsstudier, både i fyra (21) och

upp till tio år (12) har visat att god kontroll av inflammationen kan uppnås med takrolimussalva (Figur 3). När huden fås i gott skick elimineras Th2-dominansen, som är typisk för atopiskt eksem (22). Stafylokokkolonierna elimineras från huden (23), inflammationen vänder i riktning mot Th1-dominans och barriärfunktionen normaliseras. Patienterna uppvisade både subjektiv och objektiv förbättring av lungfunktionen (24). Alla studier visar att atopiskt eksem bör behandlas lika effektivt som astma genast vid de första symtomen (25). Då kan vi nå det allra bästa långtidsresultatet rentav med en förbättring av atopiskt eksem (26). Det sker genom stabilisering av barriären och suppression av den Th2-dominerade inflammationen (27).

Anita Remitz och Sakari Reitamo
Hud- och allergisjukhuset
Hucs
Mejlansvägen 2
00250 Helsingfors

Anita Remitz: Inga bindningar.

Sakari Reitamo: Fungerat som expert för ACO, Astellas, BioCis Pharma och Dignity Sciences. Har fått understöd för kliniska multicenterstudier från ACO, Astelals, BioCisPharma, Dignity Sciences, Novartis och Regeneron.

Referenser

- Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, DeBenedetto A, Schneider L, Beck LA, Barnes KC, Leung DY. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:150–155.
- Irvine AD, McLean WHI, Leung DYM. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *New Engl J Med* 2011;365:1315–27.
- Mandelin J, Remitz A, Virtanen H, Reitamo S. One-year treatment with 0.1% tacrolimus ointment versus a corticosteroid regimen in adults with moderate to severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, comparative trial. *Acta Derm Venereol* 2010;90:170–174.
- Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, Livden JK, van Hooft O, Allegra F, Parker CA. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomized, double blind, parallel group study. *BMJ* 2003; 326:1367–72.
- Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol* 2002;147:528–537.
- Wollenberg A, Reitamo S, Girolomoni G, Lahfa M, Ruzicka T, Healy E, Gianetti A, Bieber T, Vyas J, Deleuran M. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy* 2008;63:742–750.
- Thaçi D, Reitamo S, Gonzalez Ensenat MA, Moss C, Boccaletti V, Cainelli T, van der Valk P, Buckova H, Sebastian M, Schuttelaar ML, Ruzicka T. Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multi-centre, comparative study. *Br J Dermatol*. 2008;159:1348–56.
- Reitamo S, Rissanen J, Remitz A, Granlund H, Erkkö P, Elg P, Autio P, Lauerma AI. Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: Results of a single-center randomized trial. *J Invest Dermatol* 1998;111:396–398.
- Kyllönen H, Remitz A, Mandelin JM, Elg P, Reitamo S. Effects of one-year intermittent treatment with topical tacrolimus monotherapy on skin collagen synthesis in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2004;150:1174–81.
- Reitamo S, Mandelin JM, Remitz A. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment in the treatment of atopic dermatitis. *Clin Invest* 2011;1:171–177.
- Reitamo S, Mandelin J, Rubins A, Remitz A, Mäkelä M, Cirule K, Rubins S, Zigure S, Ho V, Dickinson J, Undre N. The pharmacokinetics of tacrolimus ointment in infants with atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 2009;48:348–355.
- Mandelin JM, Remitz A, Virtanen H, Malmberg LP, Haahtela T, Reitamo S. A 10-year open follow-up of eczema and respiratory symptoms in patients with atopic dermatitis treated with topical tacrolimus for the first 4 years. *J Dermatolog Treat* 2010;21:167–170.
- Remitz A, Harper J, Rustin M, Goldschmidt WF, Palatsi R, Van der Valk PG, Sharpe G, Smith CH, Dobozy A, Turjanmaa K. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the atopic dermatitis in children. *Acta Derm Venerol* 2007;87:54–61.
- Remitz A, Virtanen HM, Reitamo S, Kari O. Tacrolimus ointment in atopic blepharoconjunctivitis does not seem to elevate intraocular pressure. *Acta Ophthalmol* 2011;89:e295–296.
- Arellano FM, Wentworth CE, Arana A, Fernández C, Paul CF. Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2007;127:808–816.
- Tennis P, Gelfand JM, Rothman KJ. Evaluation of cancer risk related to atopic dermatitis and use of calcineurin inhibitors. *Br J Dermatol* 2011;165:465–473.
- Granlund H, Erkkö P, Remitz A, Langeland T, Helsing P, Nuutinen M, Reitamo S. Comparison of cyclosporin and UVAB phototherapy for intermittent one-year treatment of atopic dermatitis. *Acta Derm-Venerol* 2001;81:22–27.
- Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JS, Motley RJ, Marks R, Finlay AY, Salek MS, Graham-Brown RA, Allen BR, Camp RD. Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. *Lancet* 1991;338:137–140.
- Schmitt J, Schänkel K, Fölster-Holst R, Bauer A, Oertel R, Augustin M, Aberer W, Luger T, Meurer M. Prednisolone vs cyclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Br J Dermatol* 2010;162:661–668.
- Schram ME, Roekevisch E, Leeflang MM, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:353–359.
- Virtanen H, Remitz A, Malmberg P, Ryttilä P, Metso T, Haahtela T, Reitamo S. Topical tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis—does it benefit the airways? A 4-year open follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1464–66.
- Mandelin J, Remitz A, Virtanen H, Reitamo S. Recall antigen reactions in patients with atopic dermatitis treated with tacrolimus ointment for 1 year. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:777–779.
- Remitz A, Kyllönen H, Granlund H, Reitamo S. Tacrolimus ointment reduces staphylococcal colonization of atopic lesions. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:196–197.
- Kyllönen H, Malmberg P, Remitz A, Ryttilä P, Metso T, Helenius I, Haahtela T, Reitamo S. Respiratory symptoms, bronchial hyper-responsiveness and eosinophilic airway inflammation in patients with moderate to severe atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2006;36:192–197.
- Reitamo S, Remitz A, Haahtela T. Hit early and hit hard in atopic dermatitis and not only in asthma. *Allergy* 2009;64:503–504.
- Bieber T, Cork M, Reitamo S. Atopic dermatitis: a candidate for disease-modifying strategy. *Allergy* 2012;67:969–975.
- Kuo I-S, Yoshida T, de Benedetto A, Beck LA. The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:266–278.

Summary

Atopic dermatitis, new treatment strategies

Atopic dermatitis is, in Finland, the most common skin disease. The barrier function of the skin is disturbed and leads to eczema and possibly also to sensitization and other atopic symptoms like rhinitis and asthma. Effective maintenance treatment with calcineurin inhibitors can improve the barrier function in the long run and even improve other atopic symptoms. New, more specific systemic drugs will in future be able to treat even the more severe forms of atopic dermatitis and asthma.