

# Behandling av atopiskt eksem

## – Bakgrundsdokumentation

*Artiklar publicerade under rubriken Bakgrundsdokumentation är författarnas enskilda manuskript. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.*

## Nomenklatur

*Carl-Fredrik Wahlgren*

### Historik

Få dermatologiska diagnoser har varit föremål för så många nomenklaturdiskussioner och namnändringar som ”atopisk eksem”, vilket redan på 1950-talet elegant sammanfattades av Poul Helnaes Nexmand: ”It would be hard to find another dermatological disease described with such diversified nomenclature...: when naming it, authors have tried in many ways to express comprehensively the dermatological characteristics and also theoretical aspects of etiology and pathogenesis” (1).

Under 1800-talet beskrev flera namnkunniga europeiska dermatologer tillstånd med intensivt kliande utslag, oftast benämnda under samlingsnamnet prurigo. 1892 redogjorde den franske dermatologen Ernest Besnier för en familj där tre personer led av intensivt kliande utslag i böjveckan, utslag som efterhand utvecklades till lichenifierade plack. Han betnade den familjära dispositionen samt associationen med astma och hösnuva och föreslog termen prurigo diathésique för att skilja tillståndet från övriga prurigotillstånd (2). Rapporten ledde till att sjukdomsbilden kom att betraktas som en distinkt entitet. I början av 1900-talet föreslog den danske hudläkaren Carl Rasch att tillståndet skulle kallas prurigo Besnier (3), ett namn som så småningom fick internationell spridning och fortfarande finns kvar i ICD-10 (4). Namnet accepterades dock inte av alla, utan under många årtionden fortsatte andra att introducera nya benämningar på sjukdomen. Tabell I gör inte anspråk på att vara fullständig, men ger en översiktlig bild av nomenklaturförbistringen.

På 1930-talet började de amerikanska läkarna Arthur Coca och Marion Sulzberger att tala om atopisk dermatit (5), eftersom flertalet patienter uppvisade manifestationer som av Coca och Cooke 1923 hade beskrivits som atopiska. Sulzberger ville undvika termerna eksem och neurodermatit; eksem var enligt hans åsikt alltför oprecist (”the diagnosis eczema serves as a trash basket into which nondescript itching odds and ends are often being thrown”) och ordet neurodermatit förde enligt honom felaktigt tankarna till en psykosomatisk sjukdom (5). 1933 publicerade Sulzberger och Wise det nya namnförslaget atopisk dermatit (6, 7), som ganska snabbt fick genomslag,

inte minst i Nordamerika. Andra föredrog att tala om atopiskt eksem. De flesta har dock använt termerna synonymt, även om det stundtals funnits en intensiv diskussion huruvida det rör sig om dermatit eller eksem (8). Williams konstaterar ”It is a sad reflection on modern dermatology that so much useful scientific energy has been wasted on arguing whether the term eczema or dermatitis should be used. Such debates have generated more heat than light on our understanding of the condition” (9).

Det som emellertid har varit föremål för den mest omfattande akademiska trätan när det gäller vad atopiskt eksem ska kallas är begreppet atopi. Termen atopi introducerades ursprungligen av Coca och Cooke för att beteckna en främmande sjukdom (”a strange disease”) med vissa typiska kliniska karakteristika (10). Först ett par år senare inkluderades förekomsten av reageringar i definitionen av atopi (11). Atopibegreppet togs emot positivt, men även det blev periodvis ifrågasatt. Till och med Cooke själv ville utrangera begreppet långt senare (”It should be dropped from use to avoid further confusion”) (12).

*Tabell 1*

#### **Exempel på nomenklaturförbistringen.**

Mycosis sive eczema flexurarum (von Hebra)  
Lichen simplex chronicus disseminatus (Vidal)  
Prurigo à formé eczemat lichenienne (Brocq)  
Neurodermite diffuse (Brocq)  
Dermatitis lichenoides pruriens (Neisser)  
Asthma-eczema (Jadassohn, Low, Drake)  
Prurigo simplex chronica (Darier)  
Eczema pruriginosum (Unna)  
Prurigo diathésique (Besnier)  
Prurigo Besnier (Rasch)  
Le prurigo-asthme (Saubouraud)  
Früh- und Spätexudatives eczematoid (Rost)  
Atopic dermatitis (Coca, Sulzberger & Wise)  
Asthma-eczema prurigo complex (Drake)  
Konstitutionelles eksem (Koch)  
Neurodermatitis constitutionales (Schnyder)  
Neurodermatitis disseminata (Lomholt)

Under 1960-talet kunde man visa att reaginer utgjordes av en nyupptäckt immunglobulinklass (13), som fick beteckningen IgE. På 1970-talet publicerade engelsmannen Jack Pepys en koncis och enkel definition av atopi: "That form of immunological reactivity of the subject in which reaginic antibody, now identifiable as IgE antibody, is readily produced in response to ordinary exposure to common allergens of the subjects' environment" (14). Detta innebär att atopi definieras som en immunologisk reaktivitet hos individen, påvisad genom positiv pricktest eller förekomst av specifikt serum IgE, oavsett om kliniska symtom föreligger eller ej (15). Många kliniskt verksamma läkare har sannolikt fortfarande en annan bild av atopi, närmast som en ärftlig konstitution att insjukna med vissa symtom (t.ex. torr klådbenägen hud, obstruktivitet i luftvägarna i samband med luftvägsinfektioner).

### Varför inte behålla namnet atopiskt eksem/atopisk dermatit

Det var inte bara atopibegreppet som i slutet av 1990-talet saknade en enhetlig och allmänt accepterad definition, utan det gällde flera andra begrepp inom allergiområdet (t.ex. "intrinsic", "extrinsic", pseudoallergi). Därför tillsattes en arbetsgrupp, som inkluderade flera olika specialiteter inkl dermatologer, inom European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) med syfte att revidera nomenklaturen. Arbetet utmynnade i en definition av atopi i linje med Pepys (16), dvs. en klinisk beskrivning av den genetiska konstitutionen hos en individ som lätt bildar IgE-antikroppar ("high IgE antibody responder"). Ett förhöjt total-IgE i serum ingår dä-

remot inte i definitionen. Den innebär att det inarbetade namnet atopiskt eksem/atopisk dermatit blir missvisande hos dem som uppfyller de diagnostiska kriterierna enligt t.ex. Hanifin och Rajka (17) eller Williams (18–21), men som saknar påvisbar atopi.

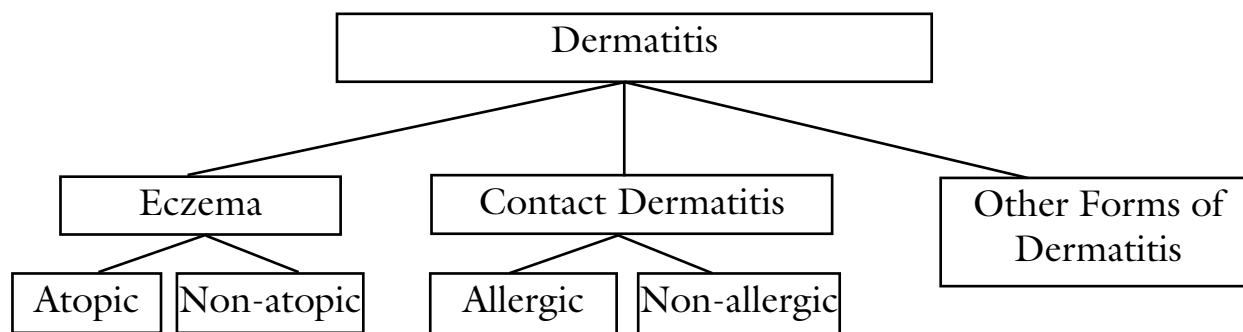
Ett viktigt skäl till att ha en klar och logisk terminologi är att den underlättar genomförandet och tolkningen av vetenskapliga studier, samt förmedlandet av kunskap till allmänheten och beslutsfattare. Att kalla något atopiskt som inte är det kan grumla förståelsen av resultaten och leda till felaktiga slutsatser (22). Arbetsgruppen inom EAACI ville därför byta ut namnet och föreslog istället AEDS (atopic eczema/dermatitis syndrome) (16). AEDS får betraktas som en kompromiss och interimslösning, som egentligen inte löste problemet.

### WAO:s förslag till ny nomenklatur

Under 2003–2004 arbetade en expertgrupp inom World Allergy Organization (WAO) vidare med att finna ett bättre namn på atopiskt eksem/atopisk dermatit/AEDS. Prurigo Besnier hade varit en tänkbar lösning, men termen ansågs otidsenlig. Förslagen flexuralt eksem (böjveckseksem) och konstitutionellt eksem förkastades likaså. Slutligen enades man om att föreslå att allt det som tidigare kallats prurigo Besnier, atopiskt eksem/atopisk dermatit eller AEDS istället ska benämnas eksem, medan alla andra former av det vi tidigare kallat eksem, inklusive den övergripande termen, ska kallas dermatit (23) (Fig. 1). Endast det eksem som är förenat med förekomsten av IgE-antikroppar mot vanliga allergen, dvs. har påvisbar atopi, får benämnas atopiskt eksem. Övrigt eksem ska kallas icke-atopiskt eksem.

Figur 1.

World Allergy Organizations förslag till ny terminologi.



## Referenser

1. Nexmand PH. Clinical studies of Besnier's prurigo. Copenhagen: Roskilde & Bagger; 1959.
2. Besnier E. Première note et observations préliminaires pour servir d'introduction à l'étude des prurigos diathésiques (dermatites multiformes prurigineuses chroniques exacerbantes et paroxystique, du type du prurigo de Hebra). *Ann Dermatol Syphilol* 1892;3:634-48.
3. Rasch C. Über Besnier's prurigo. *Nord Med Arkiv* 1913;2:9.
4. The international statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision. [www.who.int/whosis/icd10](http://www.who.int/whosis/icd10).
5. Sulzberger MB. Historical notes on atopic dermatitis: its names and nature. *Semin Dermatol* 1983;2:1-4.
6. Wise F, Sulzberger MB. Footnote on problem of eczema, neurodermatitis and lichenification. In: Wise F, Sulzberger MB, editors. Year book of dermatology and syphilology. Chicago: Year Book Publisher; 1933. p. 38-9.
7. Wise F, Sulzberger MB. Editorial remarks. In: Wise F, Sulzberger MB, editors. Year book of dermatology and syphilology. Chicago; 1933. p. 59.
8. Ackerman AB, Ragaz A. A plea to expunge the word "eczema" from the lexicon of dermatology and dermatopathology. *Arch Dermatol Res* 1982;272:407-20.
9. Williams HC. Atopic dermatitis. The epidemiology, causes and prevention of atopic eczema. Cambridge: University Press; 2000. p. 8.
10. Coca AF, Cooke RA. On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. *J Immunol* 1923;8:163-82.
11. Coca AF. Zur Frage der Identität der anaphylaktischen und der atopischen Überempfindlichkeit. *Med Klin* 1925;21:57.
12. Cooke RA. Allergy in theory and practice. In. Philadelphia: WB Saunders; 1947. p. 12.
13. Bennich HH, Ishizaka K, Johansson SG, Rowe DS, Stanworth DR, Terry WD. Immunoglobulin E: a new class of human immunoglobulin. *Immunology* 1968;15:323-4.
14. Pepys J. Atopy. In: Gill PGH, Coombs RRA, Lachmann PJ, editors. Clinical aspects of immunology. 3rd ed. Oxford: Blackwell Science; 1975. p. 877-902.
15. Pepys J. "Atopy": a study in definition [editorial]. *Allergy* 1994;49:397-9.
16. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813-24.
17. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1980;Suppl 92:44-47.
18. Williams HC, Burney PGJ, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJA, et al. The U.K. working party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994;131:383-96.
19. Williams HC, Burney PGJ, Strachan D, Hay RJ. The U.K. working party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. II. Observer variation of clinical diagnosis and signs of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994;131:397-405.
20. Williams HC, Burney PGJ, Pembroke AC, Hay RJ. The U.K. working party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol* 1994;131:406-16.
21. Williams HC. Diagnostic criteria for atopic dermatitis. *Lancet* 1996;348:1391-2.
22. Flohr C, Johansson SG, Wahlgren CF, Williams H. How atopic is atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:150-8.
23. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-6.

# Patogenes vid atopiskt eksem

*Maria Tengvall Linder*

Patienter med atopiskt eksem har en minskad halt av ceramider i både sjuk och normal hud. Följden av detta blir torr hud med minskad förmåga att binda vatten och en defekt hudbarriär med ökad permeabilitet för allergen och irriteranter. Ceramider bildas av sphingomyelin och glucosylceramid genom inverkan av flera enzymer. Vid atopiskt eksem finns en ökad mängd av enzymet sphingomyelin deacylase som orsakar en alternativ metabolism med låga nivåer av ceramid.

En rad olika immunologiskt aktiva celler är delaktiga i uppkomsten av en eksemlesion. Keratinocyter producerar proinflammatoriska cytokiner och kemokiner när de blir aktiverade genom mekanisk retning t.ex. rivning. Keratinocyterna hos patienter med atopiskt eksem producerar lägre nivåer av antibakteriella peptider såsom LL-37 och humant beta-defensin 2 och 3 i inflammerad hud jämfört med psoriasis. Detta kan vara en av orsakerna till att huden kolonieras med stafylokocker i så hög grad vid atopiskt eksem. IgE-bärande dendritiska celler initierar T-cellsaktivering och producerar cytokiner och kemokiner. T-cellsinfiltrationen är dominerande, men också mastceller, makrofager, fibroblaster och endotelceller är immunologiskt aktiva och bidrar till inflammation vid atopiskt eksem. Eosinofiler finns normalt inte i huden, men kan förekomma i stor mängd vid atopiskt eksem.

Det finns två former av atopiskt eksem, en där patienterna är IgE-sensibiliserade och har höga serum-IgE-nivåer och en där de har normalt serum-IgE. I den IgE-associerade gruppen anses födoämnen, luftvägsallergen, mikroorganismer och även autoantigen spela en roll som triggerfaktorer. Bland mikroorganismerna anses stafylokocker vara speciellt viktiga. De bildar enterotoxin som kan försämra eksemet genom att verka som allergen och superantigen orsakande polyklonal T-cellsaktivering. Även den på huden normalt förekommande jästsvampen *Malassezia* kan bidra till atopiskt eksem. Mer än 50 % av vuxna patienter med atopiskt eksem har IgE-antikroppar riktade mot svampen. Behandling av sensibiliserade patienter med ketokonazol har givit förbättring av eksemet och sänkta IgE-nivåer. Langerhans celler och dendritiska celler härrörande från makrofager har IgE-receptorer och kan därför binda IgE-antikroppar på sin yta. Dessa IgE-antikroppar ökar cellernas förmåga att ta upp allergen, vilket ökar den specifika T-cellsaktive-

ringen i huden. Patienter med höga serum-IgE-nivåer har fler IgE-bärande dendritiska celler i huden och dessa celler fungerar som en förstärkare av den allergiska inflammationen vid kontakt med ett allergen.

Vid atopiskt eksem finner man ofta en subklinisk inflammation med små T-cellsinfiltrat även i hud som ser normal ut finns. De infiltrerande T-cellerna är huvudsakligen av Th2-typ och producerar IL-4, IL-5 och IL-13, men inte IFN- $\gamma$ . I den akuta eksemlesionen ses huvudsakligen Th2-celler tillsammans med dendritiska celler. I experimentella modeller där huden lapptestas med omgivningsallergen, s.k. atopi-lapptest, har man kunnat visa att det sker en infiltration av Th1-celler ca 48 timmar efter det att allergenet har applicerats på huden. Th1-celler producerar IL-2 och IFN- $\gamma$ , som aktiverar T-celler respektive makrofager. Th-switchen orsakas av att infiltrerande makrofager, makrofagerderiverade dendritiska celler och eosinofiler producerar IL-12 och därmed skapar en Th1-vänlig miljö i huden. Ödem i epidermis, s.k. spongios, uppkommer genom att aktiverade T-celler inducerar apoptos hos keratinocyter. I det kroniska eksemet ses en infiltration av T-celler och monocytdriverade dendritiska celler i epidermis. I dermis finns cellinfiltrat innehållande T-celler, dendritiska celler, makrofager och eosinofiler med en ständig produktion av inflammatoriska mediatorer som underhåller inflammationen i huden. I kronisk lichenifierad hud pågår "tissue remodeling" med kollagen depositioner som förknippas med en ökning av den profibrotiska cytokinen IL-11 i huden.

## Referenser

1. Hara J, Hoguchi k, Okamoto R, Kawashima M, Imokawa G. High expression of sphingomyelin deacylase is an important determinant of ceramide deficiency leading to barrier disruption in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2000;115:406-13.
2. Leung DYM, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights in atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004;113:651.
3. Nomura I, Goleva E, Howell MD, Hamid QA, Ong PY, Hall CF, Darst MA, Gao B, Boguniewicz M, Travers JB, Leung DY. Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes. *J Immunol*. 2003 Sep 15;171(6):3262-9.
4. Scheynius A, Johansson C, Buentke E, Zargari A, Tengvall Linder M. Atopic eczema/dermatitis syndrome and *Malassezia*. *Int Arch Allergy Immunol*, 2002;127:161-9.

# Diagnostiska kriterier för atopiskt eksem

Joanna Wallengren

Att upprätta kriterier för atopiskt eksem har flera syften. I kliniska studier vill man ha reproducerbara kriterier med klara skillnader mellan patienter och kontroller. I epidemiologiska studier vill man ha ett fåtal kriterier som lätt accepteras av patienter och som samlas lätt in av läkaren. För den enskilde patienten gäller det att kriterierna skall ta fasta på fynd som är viktiga för specifik terapi, elimination eller prevention.

## Kliniska fynd

I samband med ett symposium om atopiskt eksem i Oslo, rapporterade Hanifin och Rajka kliniska kriterier för atopiskt eksem, de blev "the gold standard" (1).

För diagnosen krävde man förekomst av minst tre av fyra huvudsymtom: klåda, lichenifiering, kroniskt recidiverande förlopp eller typ I-allergier i form av egen sjukhistoria eller hereditet för allergisk rinit eller astma. Vidare krävdes minst tre av följande kriterier: ichtyos eller keratosis pilaris, positiv pricktest, förhöjt serum IgE, tidig debut, benägenhet för infektioner (Staphylococcus aureus eller Herpes simplex), traumiterativt hand- eller foteksem, eksem på bröstvårter, cheilit, recidiverande konjunktiviter, Morgans infraorbitala veck, bilaterala katarrakter, periorbital hyperpigmentering, blekhet och erytem i ansiktet, pityriasis alba på solexponerade ytor, horisontella veck på halsen, klåda vid svettning, klåda av ylle närmast kroppen, födoämnesintolerans, prurigolesioner, sensitivitet för miljöfaktorer och för emotionella faktorer samt vit dermografism som uttryck för vasokonstriktion. Merparten av dessa karakteristika gäller även barn, men utbredning av eksem följer ett åldersspecifikt mönster: ansikte, hals och sträcksidor hos barn yngre än två år, böjveck i alla åldersgrupper respektive eksemfria ljumskar och axiller (2).

Två av Hanifin och Rajkas *kriteria minor* grundar sig på laboratoriefynd, nämligen pricktester och serum IgE. De fann att cirka 80 % av patienter med atopiskt eksem har positiva pricktester, men att testet är tämligen ospecifikt. Riktigt höga nivåer av IgE stödjer diagnosen men ett normalt IgE finns hos cirka 20 % av patienterna.

1994 publicerade HC Williams och medarbetare en utvärdering av Hanifin och Rajka-kriterier hos 200 patienter i alla åldrar respektive hos 114 barn. På basen av resultaten extraherade man sex viktigaste diskriminerande faktorer varav ett var obligat, nämligen klåda (3). För diagnosen atopiskt eksem krävs vidare tre eller fler av följande kriterier: anamnes på eksem i böjveck, anamnes på astma eller hösnuva, anamnes på torr hud, debut före två års ålder eller aktuellt synligt eksem i böjveck (3).

Dessa kriterier har visat sig vara användbara hos patienter i olika åldersgrupper, på sjukhus, hos polikliniska patienter och dessutom har de varit reproducerbara i olika länder. Eftersom dessa kriterier tar cirka två minuter att reda ut, lämpar de sig väl för epidemiologiska studier där stora grupper skall studeras.

## Differentialdiagnoser

Differentialdiagnoser för atopiskt eksem är skabb, keratosis pilaris, seborroiskt eksem, rosacea och perioral dermatit, kontaktdermatit, ichtyos, svamp, psoriasis, kutant lymfom respektive immunologiska bristsjukdomar.

## Laboratorietester

Den aktuella definitionen på atopi lyder: Atopi är en personlig eller familjär tendens att producera IgE-antikroppar som svar på en låg dos allergen och att som konsekvens utveckla typiska symtom såsom astma, rinokonjunktivit eller dermatit (4). Den atopiske patienten har ofta flera atopiska manifestationer, där IgE-allergier spelar roll, medan betydelsen av IgE-medierade allergier för hudförändringar är kontroversiell. Vid systematisk genomgång av litteratur, har det visat sig att enbart två tredjedelar av patienter med kliniskt atopiskt eksem hade förhöjt total-IgE eller förekomst av specifika IgE-antikroppar (5). Antalet positiva pricktestreaktioner och koncentration av IgE-antikroppar korrelerade dock väl med eksemets svårighetsgrad och sämre långtidsprognos (5).

## Utredning av allergi mot luftburna allergen som koloniserar huden

Betydelsen av luftburna allergen för utbredning och svårighetsgrad av atopiskt eksem har ådragit sig ett stort intresse under de senaste åren. De viktigaste luftburna allergen är kvalster. En utredning av kvalsterallergi kan ske med mätning av specifikt IgE i serum, pricktest respektive med atopy patch test (6). I atopy patch test appliceras en standardiserad kvalsterallergenmix (50 % Dermatophagoides pteronyssinus och 50 % Dermatophagoides farinae) i en stor (12 mm i diameter) Finnchamber och läses efter 48 timmar, 96 timmar respektive sju dagar (6). Atopy patch test är dock fortfarande inte tillräckligt utvärderat för att användas i rutinsjukvården. Utredning av kvalsterallergi är mest värdefull hos barn med atopiskt eksem där man visat att reduktion av kvalster i hemmet förbättrar eksem (7). Vad beträffar vuxna med kvalsterallergi noterade man förbättring av kvalsterreduktion i hemmet hos patienter som hade astma och/eller rinokonjunktivit förutom eksem, men inte hos patienter med enbart dermatit (7).

Huden hos atopiker koloniserar ofta av mikroorganismer som bakterier och virus vilket framgår av Hanifin och Rajkas *kriteria minor* för atopisk dermatit. Sedan dess har jästsvamp *Malazessia*, som koloniserar huden i huvud- och halsområdet hos större barn och vuxna, visats ge upphov till IgE-medierad allergi hos atopiker. Utredning av detta kan göras med mätning av specifikt IgE i serum, pricktest respektive med atopy patch test (8). Vid positivt svar kan antimykotisk behandling övervägas.

### Utredning av födoämnesallergi

Man har visat att undvikande av ägg hos barn med IgE-reaktivitet mot ägg och med ett svårt atopiskt eksem förbättrar eksemet (7). Däremot anser man att andra dietrestriktioner inte påverkar ett etablerat atopiskt eksem. Därför kan det löna sig att göra pricktest för mjölk och ägg hos småbarn med ett svårt atopiskt eksem. En jämförelse av skin prick-prick test (SPT), skin application food test (SAFT) och atopy patch test (APT) med färskt äggextrakt för att diagnostisera äggallergi, visar att pricktest fångar flest relevanta allergier (9). På grund av toleransutveckling är det lämpligt att upprepa test efter ett halvår för att se om dietrestriktioner kan hävas.

### Utredning av kontaktallergi

Patienter med atopiskt eksem är känsliga för irritativa faktorer; både fysikaliska, som väderlek, och kemiska, som fettlösande ämnen. Detta exemplifieras av försämring under vinterhalvåret och av handeksem vid våtarbete. Den viktigaste differentialdiagnosen är kontaktallergisk dermatit, som på händerna oftast har interdigital och palmar distribution. Förekomst av kontaktallergi är egentligen inget exklusionskriterium till atopiskt eksem eftersom det inte är mindre vanligt hos atopiska patienter jämfört med kontroller (10). De vanligaste allergenen hos atopiker är nickel och parfymämnen (11). Sannolikt borde indikationer för epikutantestning vara frikostigare än vad som är brukligt idag. Elimination av ett allergen som är relevant för eksemet förbättrar förloppet.

### Utredning av kontakturtikaria

Läppar och svalg är de lokaler där snabba allergiska reaktioner provoceras av allergen i födoämnen (12). Av 230 atopiska patienter med allergi för björkpollen rapporterade 66 % klåda, stickningar eller svullnad av läppar, tunga, heshet eller halsirritation då de åt råa frukter och grönsaker som äpplen, potatis, morötter och tomater. Plommon, persika, körsbär, kiwi och selleri kan också utlösa liknande reaktioner hos björkallergiker. Positiva resultat av scratchtest noterades hos 36 % av dessa patienter (12). Vissa födoämnen kan vid kontakt med huden ge en lokal kvaddelreaktion, kontakturtikaria. Vi ser det ibland hos atopiker

som hanterar livsmedel yrkesmässigt som kallskänkor och kockar. Atopiker som arbetar i sjukvården kan utveckla kontakturtikaria för latex. Här kan diagnos ställas med hjälp av scratchtest med födoämnen (äggvita, äggula, fisk, räkor, köttsaft mm.), SAFT (skin allergy food test), latexona extrakt vid misstanke på latexallergi eller mätning av specifikt IgE i serum.

## Konklusion

Atopiskt eksem är en kronisk, kliande, inflammatorisk hudsjukdom, som kan vara associerad till astma och/eller hösnuva och med familjär förekomst av dessa sjukdomar. En noggrann anamnes är viktigast för att ställa diagnosen. Patienter med lokaliserade eksem på händer, fötter, ögonlock eller närhelst det finns misstanke, bör testas med epikutantest för att utesluta kontaktallergisk dermatit. Riktad testning avseende ägg- respektive komjölsallergi hos spädbarn med besvärligt atopiskt eksem, utredning avseende allergi för *Malazessia* hos vuxna med "head och neckdermatit", kvalster hos patienter samtidig luftvägsallergi samt vissa födoämnen hos patienter med kontakturtikaria bör övervägas.

## Referenser

1. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* (Stockh) 1980; suppl 92:44-7.
2. Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:1088-95.
3. Williams HC, Burney PGJ, Pembroke AC. The U.K. working party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol* 1994;131:406-16.
4. Johansson SGO, Hourihane JOB, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813-24.
5. Flohr C, Johansson SG, Wahlgren CF, et al. How atopic is atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(1):150-8.
6. Beltrani V, Hanifin JM. Atopic dermatitis, house dust mites, and patch testing. *Am J Contact Derm* 2002;13:80-2.
7. Hanifin JM, Cooper KD, Ho VC, et al. Guidelines of care for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:391-404.
8. Johansson C, Sandstrom MH, Bartosik J, et al. Atopy patch test reactions to *Malassezia* allergens differentiate subgroups of atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol*. 2003;148:479-88.
9. Hansen TK, Host A, Bindslev-Jensen C. An evaluation of the diagnostic value of different skin tests with egg in clinically egg-allergic children having atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15(5):428-34.
10. Klas PA, Corey G, Storrs FJ, et al. Allergic and irritant patch test reactions and atopic disease. *Contact Dermatitis* 1996;34:121-4.
11. Rystedt I. Contact sensitivity in adults with atopic dermatitis in childhood. *Contact Dermatitis* 1985;13:1-8.
12. Hannuksela M, Lahti A. Immediate reactions to fruits and vegetables. *Contact dermatitis* 1977;3:79-84.

# Basbehandling av atopiskt eksem

Åke Svensson

## Bakgrund

Atopiskt eksem (AE) är den vanligaste inflammatoriska hudsjukdomen hos barn. I sjuårsåldern är det 20 % som har eller har haft atopiskt eksem (4). Det finns inget enkelt eller standardiserat sätt att bestämma svårighetsgraden, men endast en mindre del, 2–5 %, har svår sjukdom (4). I denna bedömning råder en rätt stor överensstämmelse medan det är svårare att ange vad som ska bedömas vara lindrig respektive måttligt svår atopiskt eksem. Det föreligger få studier som belyser omfattning av atopiskt eksem i vuxen ålder (5–7). Prognosen anses vara god men ungefär hälften av dem som haft AE som barn torde i vuxen ålder ha vissa eksembesvär (8–10). Handeksem utgör i vuxen ålder ett betydande problem för många som tidigare i livet haft atopiskt eksem (11–13).

Atopiskt eksem ger ofta betydande påverkan på livssituationen. I Sverige finns hittills endast livskvalitetsmätningar publicerade med vuxna som har atopiskt eksem (14). Klåda och obehag i huden samt känsla av att vara generad och osäker på sig själv gav den största sänkningen av livskvaliteten. Även barn och föräldrar påverkas och utifrån internationella studier finns ett starkt samband mellan sjukdomens svårighetsgrad och en sänkt livskvalitet (15–16). I jämförelse med familjer som har barn med insulinbehandlad diabetes har familjer där barnet har ett måttligt till svårt atopiskt eksem en större negativ påverkan på sin livskvalitet och ett mildt atopiskt eksem samma påverkan som en insulinbehandlad diabetes (17).

## Eliminera utlösande faktorer

Olika faktorer, allergiska såväl som andra, kan utlösa eller försämra atopiskt eksem. Exempel på några av dessa faktorer är hudkontakt med retande, uttorkande eller klådprovocerande ämnen, rivning, stress, klimatfaktorer, IgE-medierad allergi, vissa födoämnen, reaktion på mikrober i huden (18–35). Den eller de faktorer som är väsentligast att eliminera eller minimera varierar från individ till individ men också hos den enskilde individen över tid. De flesta av de faktorer som nämns ovan är av icke-allergisk natur men allergi till exempel mot föda och luftvägsallergen kan hos vissa fungera som triggerfaktorer (36–44). Det är inte heller ovanligt att även barn med atopiskt eksem har en kontaktallergi, vilken kan vara av betydelse som försämrande faktor (45–48).

Födoämnen kan hos spädbarn och småbarn vara en väsentlig utlösande faktor för atopiskt eksem, medan betydelsen hos vuxna är mindre. Det är framför allt komjölk och ägg, i mindre grad fisk, vetemjöl och soja som orsakar allergi och eksem hos de små bar-

nen. Vid utbrett och aktivt eksem hos små barn som svarat dåligt på enkel eksembehandling bör därför bakomliggande födoämnesöverkänslighet uteslutas och barnet remitteras till hud- eller barnläkare. Om allergi kan påvisas och viktiga livsmedel ska uteslutas ur barnets kost under längre tid bör dietistkontakt etableras. Sådan är viktig för att föräldrarna ska få information om var födoämnet kan finnas i dold form och vilka alternativ som ska ges, samt för att undvika undernäring till följd av dieten. Det finns inget stöd för att ge barn med atopiskt eksem generella råd angående eliminationskost (49).

Värdering av födans betydelse för patientens eksem kan vara svår och i tveksamma fall eller då omfattande korrigering av kost övervägs kan det finnas skäl att utföra dubbelblind placebokontrollerad födoämnesprovokation (50).

Ett stort antal födoämnen kan ge ökad klåda och irritation i huden vid framför allt utvärtes kontakt utan att det för den skull föreligger någon allergi. Exempel på sådana födoämnen är tomat och citrusfrukter.

Vid misstänkt födoämnesutlöst atopiskt eksem med eller utan positivt allergitest är elimination och eventuell provokation nödvändig för bedömning av vilken betydelse födoämnet har. Om anafylaktisk reaktion misstänks föreliggande måste ställningstagande till provokation göras på allergimottagning eller motsvarande.

Det har diskuterats om olika tillskott till födan har betydelse för att minska besvär för dem som har atopiskt eksem. Vägjorda randomiserade och kontrollerade studier har inte visat någon effekt vid intag av gurkört (Borago)-olja (51), nattljusolja (52–53), fiskolja (54), vitamin B6 (55), vitamin E (56–57) eller zinksulfat (58).

Vid atopiskt eksem föreligger en korrelation till förekomst av hösnuva och astma. Huruvida de allergen som utlöser hösnuva eller astma har betydelse som utlösande faktor även för atopiskt eksem är ofta oklart, även om det kan finnas enskilda individer där det föreligger ett orsakssamband (36–38).

Husdammskvalstrets roll vid atopiskt eksem har diskuterats i många år och det tycks finnas skäl att anta att det kan vara en viktig utlösande/försämrande faktor för atopiskt eksem (49). Emellertid finns få kontrollerade studier (59–60) där försök gjorts att reducera mängden kvalster i hemmet. Vilken klinisk betydelse en dylik reduktion av kvalstermängden kan ha är ännu att betrakta som oklar (22, 49). I en studie av Hide och medarbetare (61) erhöles en effekt på förekomst och svårighetsgrad av atopiskt eksem upp

till fyra års ålder efter reduktion av husdammskvalster och elimination av vissa födoämnen under graviditet och amning. Huruvida denna effekt kan tillskrivas reduktion av kvalster, födoelimination eller dess kombination är inte belagd.

Hyposensibilisering för husdammskvalster har undersökts i några studier, men tyvärr går det inte att utifrån dessa dra någon slutsats om denna form av behandling kan vara symtomlindrande vid atopiskt eksem (49).

Information till barn och föräldrar i så kallad eksemskola är ett viktigt inslag i behandlingen för att individen skall bli medveten om försämrade faktorer, lära sig att bemästra dessa samt att förstå hur behandlingen ska ske (62–63). Det innebär bl.a. att minska föräldrarnas ofta överdrivna rädsla för att använda inflammationsdämpande kortisonpreparat på sitt barns hud. En familj med bristande kunskap om atopiskt eksem har därför ofta ett barn med onödigt mycket eksem. Det är viktigt att påpeka att rivning på grund av klåda är en central komponent vid atopiskt eksem. Vid rivning uppstår förtjockning av huden samt rivmärken, vilka i sig underhåller klåda i en ogynnsam klådcirkel. Att ersätta rivning med ett annat beteende, till exempel nypning i huden (habit reversal) är ett värdefullt komplement vid behandlingen (64).

Risken att få handeksem i vuxen ålder är tredubblad för dem som haft atopiskt eksem som barn (11–13, 65). Handeksem är en vanlig orsak till arbetsbyte och sjukskrivning och påverkar påtagligt livskvaliteten (66–67). God yrkesrådgivning och information om betydelsen av att skydda händerna leder till en minskning av handeksemsproblematiken (13).

Med ovanstående individuellt avpassade råd kan barn och föräldrar få en god hjälp i att få bukt med aktuella besvär samt att minska risken för försämring.

#### Behandling med lokala glukokortikosteroider

Glukokortikosteroider har sedan 1950-talet använts vid behandling av atopiskt eksem och utgör fortfarande basen i denna behandling. Hydrokortison som lanserades 1952 var det första preparatet och det visade sig ha effekt mot olika inflammationstillstånd i huden. Efterhand har ett stort antal glukokortikosteroider utvecklats genom kemisk modifiering av steroidmolekylen och de har använts i ett flertal olika vehiklar (68). Styrkan på olika preparat indelas i fyra klasser: svaga (grupp I), medelstarka (grupp II), starka (grupp III) och extra starka (grupp IV). Klassificeringen bygger på ett vasokonstriktionstest vilket i stort avspeglar den lokalt applicerade glukokortikosteroidens antiinflammatoriska effekt. I detta sammanhang bör observeras att koncentrationsangivelsen i procent inte anger vilken styrka preparatet har.

Till lindrigt eksem, till eksem i ansikte och för behandling av barn under två års ålder räcker vanligen grupp I-steroid. Vid behandling av svåra eksem hos

personer över två års ålder används vanligen grupp II- eller grupp III-steroider (49). I särskilt svåra fall kan det bli aktuellt med behandling med grupp IV-preparat (69). Med tanke på att dessa medel använts i decennier är det anmärkningsvärt hur få studier det finns som ger vägledning i hur glukokortikosteroider bäst ska ordineras (49, 70).

Några riktlinjer kan emellertid ges och det är att vid val av steroidstyrka tages hänsyn till patientens ålder, eksemetets svårighetsgrad samt lokalisering. Till små barn och till ansiktet samt andra hudpartier med tunn hud rekommenderas som regel svagare preparat. När ska vi rekommendera salva, kräm eller fetkräm? Här torde det vara av stor vikt att ta hänsyn till patientens egen preferens. Kräm bör användas till vätskande eksem och i hudveck. Salva och fetkräm kan övervägas vid torra eksemförändringar men det finns inte entydiga data som visar att de är mer effektiva än krämer (49). Till hårbotten är kutan lösning kosmetiskt tilltalande men kan ge upphov till sveda. I sådana fall kan kutan emulsion vara ett alternativ. All smörjning bör ske med lätt hand eftersom gnuggning av huden kan ge upphov till klåda och eksemförsämring.

Green et al. har i en omfattande litteraturgenomgång studerat den kliniska behandlingen av glukokortikosteroider en gång dagligen respektive två gånger dagligen (70). Vid litteraturgenomgången fann man 4 429 referenser varav en systematisk review (49) samt tio randomiserade och kontrollerade studier, varav en opublicerad (71–80). Slutsatsen blev att det i dagsläget inte finns tillräckligt stöd för att entydigt rekommendera applikation av glukokortikosteroider en eller två gånger dagligen. Vinsten med att applicera steroid två gånger dagligen åtminstone då det gäller behandling med grupp II- till grupp IV-steroid torde vara mycket låg, däremot saknas jämförande studier vid behandling med grupp I-steroid.

Efter uppnådd symtomlindring sker ofta en nedtrappning vilken kan ske på två olika sätt. Antingen minskas potensen av glukokortikosteroiderna (49) eller fortsättes med samma steroidstyrka men med glesare applikationer (76, 81–82). I dagens läge finns inte tillräckligt vetenskapligt stöd för att entydigt ta ställning till den ena eller andra principen.

Det föreligger ofta en underbehandling eftersom både barn och vuxna använder för lite av den ordinerade glukokortikosteroiden. Ett praktiskt hjälpmedel för att motverka detta togs fram av Long och Finlay i början av 90-talet (83). De lanserade begreppet fingertoppsenhet. Om kräm läggs på pekfingeret, från fingertoppen till ytterleden motsvarar mängden knappt ett halvt gram, en så kallad fingertoppsenhet. Till en vuxen person går det åt tre fingertoppsenheter (1,5 g) för att behandla en arm, motsvarande mängd för ett spädbarn är cirka 0,5 g. Under senare år har randomiserade och kontrollerade studier visat att an-

vändning av glukokortikosteroider även till barn, är att betrakta som säker (80, 81, 84–85). Studiernas längd var endast 16–20 veckor men visade inget fall av takyfylaxi och endast enstaka fall av klinisk hudförtunning trots användning av grupp III-steroid. Detta är även i linje med tidigare klinisk erfarenhet som visar få bieffekter vid korrekt användning av dessa medel mot eksem. Det finns fyra randomiserade och kontrollerade studier där hudförtunning noterades vid behandling av friska försökspersoner. I samtliga fall hade atrofien gått tillbaka fyra veckor efter upphörande av applicering av studieläkemedlet (49).

Bristande adherens är en vanlig orsak till behandlingssvikt vid atopiskt eksem (87). Orsakerna är komplexa och inbegriper många psykosociala faktorer (88) men en av de viktigaste orsakerna är bristande kunskap om hur lokalbehandlingen ska ske. Oro för bieffekter av glukokortikosteroider är vanligt förekommande (89–90). Ofta har patienten eller föräldrarna begränsad förståelse för skillnaden mellan de olika produkternas styrka vilket har betydelse för eventuella bieffekter (87, 91). Det har också visats att i vissa fall råder en sammanblandning mellan lokala glukokortikosteroider, orala glukokortikosteroider samt även anabola steroider (91). För att få så god adherens som möjligt är det viktigt att ha en välinformerad patient respektive förälder. Det måste vara helt klart vad behandlingen syftar till, dvs. symtomlindring. Dessutom bör det tydligt framgå att riskerna med rätt utförd behandling som regel bedöms som betydligt lägre än riskerna med underbehandling (90).

## Bieffekter

Systemiska biverkningar kan uppträda vid lokal applikation av glukokortikosteroider och ge upphov till hämning av hypotalamus-hypofys-binjureaxel. Emellertid är detta något som uppträder sällan och flera studier där grupp III-steroid applicerats vid utbredda eksemförändringar både hos små barn och vuxna har inte visat signifikanta avvikande värden vare sig av plasmakortisol eller urinutsöndring av kortisol (81, 86). Lokala biverkningar av glukokortikosteroider inbegriper hudatrofi med teleangiektasier, intradermala blödningar och stellata ärr. En annan manifestation vid hudatrofi är striae distense. Exempel på andra biverkningar är hyperpigmentering, kontaktallergi, perioral dermatit, hypertrichos, försämring av akne eller rosacea, maskering av hudinfektion då framför allt svampinfektion (*tinea incognito*).

## Medel mot torr hud

Mjukgörande eller uppmjukande medel rekommenderas allmänt som basbehandling av atopiskt eksem (49). Medlen innehåller ofta karbamid, propylenglykol eller glycerol. Karbamid ger inte sällan övergående sveda och värmekänsla i huden. Till små barn bör inte

högre karbamidkoncentration än 2 % användas. Till små barn rekommenderas ofta glycerolinhållande preparat, men även propylenglykolinhållande vilka emellertid kan ge viss klåda och sveda, dock mindre än karbamidpreparaten.

Mjukgörande medel finns i olika beredningar: salvor, feta krämer, krämer, lotioner och kutana emulsioner. Den allmänna uppfattningen är att fetare beredning ger större mjukgörande effekt. Å andra sidan upplevs många feta beredningar som kladdiga och patienten använder dem inte så ofta som önskvärt. Medlen bör användas flera gånger dagligen och alltid omedelbart efter dusch eller bad. För att få optimal effekt måste medel ordinerars efter patientens tydliga preferenser vad gäller beredningsform. Det finns få randomiserade och kontrollerade studier (49, 92–95) vilka kan ge vägledning vid preparatval.

## Referenser

1. Johansson S G, Hourihane J, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813–24.
2. Hanifin J. Atopiform dermatitis. Do we need another confusing name for atopic dermatitis? *Br J Dermatol* 2002;147:430–2.
3. Johansson S G, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the nomenclature review committee of the world allergy organisation, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832–6.
4. Broberg A, Svensson Å, Borres M, et al. Atopic dermatitis in 5–6-year-old Swedish children: cumulative incidence, point prevalence, and severity scoring. *Allergy* 2000;55:1025–9.
5. Herd R, Tidman M, Prescott R, et al. Prevalence of atopic eczema in the community: the Lothian Atopic Dermatitis study. *Br J Dermatol* 1996;135:18–9.
6. Hedberg A. An inquiry into the relationship between body-mass index and asthma – An analysis of data from two Swedish national registers. Master Thesis for Master of Public Health. Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institute, Stockholm, 1999.
7. Montnemery P, Nihlén U, Löfdahl CG, et al. Prevalence of self-reported eczema in relation to living environment, socio-economic status and respiratory symptoms assessed in a questionnaire study. *BMC Dermatology* 2003;3:4.
8. Rystedt I. Prognostic factors in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1985;65:206–13.
9. Wüthrich B. Clinical aspects, epidemiology, and prognosis of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:464–70.
10. Sandström MH, Faergemann J. Prognosis and prognostic factors in adult patients with atopic dermatitis: a long-term follow-up questionnaire study. *Br J Dermatol* 2004;150:103–10.
11. Nilsson E, Mikaelsson B, Andersson S. Atopy, occupation and domestic work as risk factors for hand eczema in hospital workers. *Contact Dermatitis* 1985;13:216–23.
12. Meding B, Swanbeck G. Predictive factors for hand eczema. *Contact Dermatitis* 1990;23:54–161.
13. Funke U, Diepgen T, Fartasch M. Risk-group-related prevention of hand eczema at the work place. In: Elsner P, Lachapelle J, Wahlberg J, Maibach H (eds). *Prevention of Contact Dermatitis*. *Curr Probl Dermatol*. Karger, Basel 1996;25:123–32.
14. Lundberg L, Johannesson M, Silverdahl M, et al. Health-related quality of life in patients with psoriasis and atopic dermatitis measured with SF-36, DLQI and a subjective measure of disease activity. *Acta Derm Venereol* 2000;80:430–4.

15. Balkrishnan R, Housman TS, Carroll C, et al. Disease severity and associated family impact in childhood atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 2003;88:423–27.
16. Ben-Gashir MA, Seed PT, Hay RJ. Quality of life and disease severity are correlated in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2004;150:284–90.
17. Su JC, Kemp AS, Varigos GA, et al. Atopic eczema: its impact on the family and financial cost. *Arch Dis Child* 1997;76:159–62.
18. Morren M-A, Przybilla B, Bamelis M, et al. Atopic dermatitis: Triggering factors. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:467–73.
19. Halbert A, Weston W, Morelli J. Atopic dermatitis: Is it an allergic disease? *J Am Acad Dermatol* 1995;33:1008–18.
20. Rothe M, Grant-Kels J. Atopic dermatitis: An update. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:1–13.
21. Strange P, Skov L, Lisby S, et al. Staphylococcal enterotoxin B applied on intact normal and intact atopic skin induces dermatitis. *Arch Dermatol* 1996;132:27–33.
22. Hanifin J. Critical evaluation of food and mite allergy in the management of atopic dermatitis. *J Dermatol* 1997;24:495–503.
23. Thestrup-Pedersen K. Which factors are of relevance in the pathogenesis of atopic dermatitis? *Eur J Dermatol* 1997;7:549–53.
24. Leung D. Pathogenesis and clinical aspects of atopic dermatitis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 1997;10:119–22.
25. McNally N, Williams H, Phillips D, et al. Atopic eczema and domestic water hardness. *Lancet* 1998;352:527–31.
26. McNally, Phillips D, Williams H. The problem of atopic eczema: aetiological clues from the environment and lifestyles. *Soc Sci Med* 1998;46:729–41.
27. Werfel T, Kapp A. Environmental and other major provocation factors in atopic dermatitis. *Allergy* 1998;53:731–9.
28. Werner Linde Y, Böhme M, Emtestam L, et al. Atopiskt eksem – en sjukdom som ökar i Sverige. *Läkartidningen* 1998;95:5507–14.
29. Schäfer T, Heinrich J, Wjst M, et al. Indoor risk factors for atopic eczema in school children from East Germany. *Environ Res* 1999;81:151–8.
30. Tengvall Linder M, Johansson C, Scheynius A, et al. Positive atopy patch test reactions to *Pityrosporum orbiculare* in atopic dermatitis patients. *Clin Exp Allergy* 2000;30:122–31.
31. Dotterud L, Odland J, Falk E. Atopic diseases among adults in the two geographically related arctic areas Nikel, Russia and Sør-Varanger, Norway: possible effects of indoor and outdoor air pollution. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14:107–11.
32. Werner S, Buser K, Kapp A, et al. The incidence of atopic dermatitis in school entrants is associated with individual life-style factors but not with local environmental factors in Hannover, Germany. *Br J Dermatol* 2002;147:95–104.
33. Leung D, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003;361:151–60.
34. Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:925–1.
35. Williams J, Burr M, Williams H. Factors influencing atopic dermatitis—a questionnaire survey of schoolchildren's perceptions. *Br J Dermatol* 2004;150:1154–61.
36. Räsänen L, Reunala T, Lehto M, et al. Immediate and delayed hypersensitivity reactions to birch pollen in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1992;72:193–6.
37. Isolauri E, Turjanmaa K. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:9–15.
38. Reekers R, Busche M, Wittmann M, et al. Birch pollen-related foods trigger atopic dermatitis in patients with specific cutaneous T-cell responses to birch pollen antigens. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:466–72.
39. Majamaa H, Moisiö P, Holm K, Turjanmaa K. Wheat allergy, diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE. *Allergy* 1999;54:851–6.
40. Darsow U, Ring J. Airborne and dietary allergens in atopic eczema: a comprehensive review of diagnostic tests. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:544–51.
41. Niggeman B. The role of the atopy patch test (APT) in diagnosis of food allergy in infants and children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:37–40.
42. Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, et al. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenge in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;103:548–53.
43. Strömberg L. Diagnostic accuracy of the atopy patch test and the skin-prick test for the diagnosis of food allergy in young children with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Acta Paediatr* 2002;91:1044–9.
44. Seidenari S, Giusti F, Bertoni L, et al. Combined skin and patch testing enhances identification of peanut-allergic patients with atopic dermatitis. *Allergy* 2003;8:495–9.
45. Dotterud L, Falk E. Contact allergy in relation to hand eczema and atopic disease in north Norwegian schoolchildren. *Acta Paediatr* 1995;84:402–6.
46. Manzini BM, Ferdani G, Somonetti V, et al. Contact sensitization in children. *Contact Dermatit* 1998;15:12–7.
47. Mørtz CG, Andersen KE. Allergic contact dermatitis in children and adolescents. *Contact Dermatit* 1999;41:121–30.
48. Giordano-Labadie R, Rancé F, Pellegrin F, et al. Frequency of contact allergy in children with atopic dermatitis; results of a prospective study of 137 cases. *Contact Dermatit* 1999;40:192–5.
49. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000;4(37):1–191.
50. Bindslev-Jensen C. Standardization of double-blind, placebo-controlled food challenges. *Allergy* 2001;56:75–7.
51. Henz B, Jablonska S, van de Kerckhof P, et al. Double-blind, multicentre analysis of the efficacy of borage oil in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 1999;140:685–8.
52. Bamford J, Gibson R, Renier C. Atopic eczema unresponsive to evening primrose oil (linoleic and gamma-linolenic acids). *J Am Acad Dermatol* 1985;13:959–65.
53. Berth-Jones J, Graham-Brown R. Placebo-controlled trial of essential fatty acid supplementation in atopic dermatitis. *Lancet* 1993;341:1557–60.
54. Søyland E, Funk J, Rajka G, et al. Dietary supplementation with very long-chain n-3 fatty acids in patients with atopic dermatitis. A double-blind, multicentre study. *Br J Dermatol* 1994;130:757–64.
55. Mabin D, Hollis S, Lockwood J, et al. Pyridoxine in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1995;133:764–7.
56. Fairris G, Perkins P, Lloyd B, et al. The effect on atopic dermatitis of supplementation with selenium and vitamin E. *Acta Derm Venereol* 1989;69:359–62.
57. Czeizel A, Dobo M. Postnatal somatic and mental development after periconceptional multivitamin supplementation. *Arch Dis Child* 1994;70:229–33.
58. Ewing C, Gibbs A, Ashcroft C, David T. Failure of oral zinc supplementation in atopic eczema. *Eur J Clin Nutr* 1991;45:507–10.
59. Colloff M, Lever R, McSharry C. A controlled trial of house dust mite eradication using natamycin in homes of patients with atopic dermatitis: effect on clinical status and mite populations. *Br J Dermatol* 1989;121:199–208.
60. Tan B, Weald D, Strickland I, Friedmann P. Double-blind controlled trial of effect of housedust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet* 1996;347:15–8.
61. Hide D, Matthews S, Tariq S, Arshad S. Allergen avoidance in infancy and allergy at 4 years of age. *Allergy* 1996;5:89–93.

62. Broberg A, Kalimo K, Lindblad B, Swanbeck G. Parental education in the treatment of childhood atopic eczema. *Acta Derm Venereol* 1990;70:495-9.
63. Diepgen T L, Fartasch M, Ring J, Scheewe S, Staab D, Szczepanski R, Werfel T, Wahn U, Gieler U. Neurodermittschulung. Konzept und aktueller Stand der German Randomized Intervention Multizentre Study. *Hautarzt* 2003;54:946-51.
64. Norén P, Melin L. The effect of combined topical steroids and habit-reversal treatment in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1989;121:359-66.
65. Smit H, van Rijssen A, Vandenbroucke J, Coenraads P. Susceptibility to and incidence of hand dermatitis in a cohort of apprentice hairdressers and nurses. *Scand J Work Environ Health* 1994;20:113-21.
66. Meding B, Swanbeck G. Consequences of having hand eczema. *Contact Dermatitis* 1990;23:6-14.
67. Wallenhammar LM, Nyfjäll M, Lindberg M, et al. Health-related quality of life and hand eczema – a comparison of two instruments, including factor analysis. *J Invest Dermatol* 2004;122:1381-9.
68. Hepburn D, Aeling J, Weston W. A reappraisal of topical steroid potency. *Pediatr Dermatol* 1996;31:239-245.
69. Gordon M. The role of clobetasol propionate emollient 0.05 % in the treatment of patients with dry, scaly, corticosteroid-responsive dermatoses. *Clin Ther* 1998;20:26-39.
70. Green C, Colquitt J, Kirby J, et al. Clinical and cost-effectiveness of once daily versus more frequent use of same potency topical corticosteroids for atopic eczema: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004;8(47):1-134.
71. Sudilovsky A, Muir JG, Bocobo FC. A comparison of single and multiple applications of halcinonide cream. *Int J Dermatol* 1981;20:609-13.
72. Richelli C, Piacentini GL, Sette L, et al. Clinical efficacy and tolerability of clobetasol 17-butyrate 0.5 % lotion in children with atopic dermatitis. *Curr Ther Res* 1990;47:413-7.
73. Høybye S, Balk MS, De Cunha BF, et al. Continuous and intermittent treatment of atopic dermatitis in adults with mometasone furoate versus hydrocortisone 17-butyrate. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental* 1991;50:67-72.
74. Rajka G, Avrach W, Gärtner L, Overgaard-Petersen H. Mometasone furoate 0.1 % fatty cream once daily versus betamethasone valerate 0.1 % cream twice daily in the treatment of patients with atopic and allergic contact dermatitis. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental* 1993;54:23-9.
75. Marchesi E, Rozzoni M, Pini P, et al. Comparative study of mometasone furoate and betamethasone dipropionate in the treatment of atopic dermatitis. *G Ital Dermatol Venereol* 1994;129:IX-XII.
76. Bleehen SS, Chu AC, Hamann I, et al. Fluticasone propionate 0.05 % cream in the treatment of atopic eczema: a multicentre study comparing once-daily treatment and once-daily vehicle cream application versus twice-daily treatment. *Br J Dermatol* 1995;133:592-7.
77. Koopmans B, Lasthein AB, Mork NJ, et al. Multicentre randomized double-blind study of Locoid Lipocream fatty cream twice daily versus Locoid Lipocream once daily and Locobase once daily. *J Dermatol Treat* 1995;6:103-6.
78. GSK. A four week multicentre, double blind study to compare safety and efficacy with an OD and BD administration of fluticasone propionate. 0.005 % ointment in the treatment of atopic eczema. Report 135L, Protocol No. GL/FLT/002. Unpublished 1995.
79. Tharp MD. A comparison of twice-daily and once-daily administration of fluticasone propionate cream, 0.05 %, in the treatment of eczema. *Cutis* 1996; 57 (2:Suppl): 19-26.
80. Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, et al. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. *BMJ* 2003;326:1367-70.
81. Van Der Meer J, Glazenburg E, Mulder P, et al. The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. *Br J Dermatol* 1999;140:1114-21.
82. Williams H. Twice-weekly topical corticosteroid therapy may reduce atopic dermatitis relapses. *Arch Dermatol* 2004;140:1151-2.
83. Long C, Finlay A. The fingertip unit – a new practical measure. *Clin Exp Dermatol* 1991;16:444-7.
84. Thomas KS, Armstrong S, Avery A, et al. Randomised controlled trial of short bursts of a potent topical corticosteroid versus prolonged use of a mild preparation for children with mild or moderate atopic eczema. *BMJ* 2002;324:768-71.
85. Atherton D. Topical corticosteroids in atopic dermatitis. Recent research reassures that they are safe and effective in the medium term. *BMJ* 2003;327:942-3.
86. Friedlander S, Hebert A, Allen D. Safety of fluticasone propionate cream 0.05 % for the treatment of severe and extensive atopic dermatitis in children as young as 3 months. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:387-93.
87. Beattie PE, Lewis-Jones MS. Parental knowledge of topical therapies in the treatment of childhood atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:549-53.
88. Ohya Y, Williams H, Steptoe A, et al. Psychosocial factors and adherence to treatment advice in childhood atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2001;117: 852-7.
89. Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Landthaler M, et al. Treatment of atopic dermatitis and impact on quality of life: A review with emphasis on topical non-corticosteroids. *Pharmacoeconomics* 2003;21:159-79.
90. Charman C, Williams H. The use of corticosteroids and corticosteroid phobia in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003;21:193-200.
91. Charman C, Morris A, Williams H. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2000;142:931-6.
92. Kantor I, Milbauer J, Posner M, et al. Efficacy and safety of emollients as adjunctive agents in topical corticosteroid therapy for atopic dermatitis. *Today Ther Trends* 1993;11:157-66.
93. Larregue M, Devaux J, Audebert C, et al. Crème à base de lactate d'ammonium 6 % étude en double aveugle contrôlée, de l'action et de la tolerance chez l'enfant atteint de dermatite atopique. *Nouv Dermatol* 1996;15:720-1.
94. Hanifin J, Hebert A, Mays S, et al. Effects of a low-potency corticosteroid lotion plus a moisturizing regimen in the treatment of atopic dermatitis. *Curr Ther Res* 1998;59:227-33.
95. Wilhelm KP, Schölermann A, Bohnsack K, et al. Wirksamkeit und Verträglichkeit einer topischen Zubereitung mit 10 % Urea (Laceran Salbe 10 % Urea) bei Neurodermitis. *Akt Dermatol* 1998;24:26-30.
96. Andersson AC, Lindberg M, Loden M. The effect of two urea-containing creams on dry, eczematous skin in atopic patients. I. Expert, patient and instrumental evaluation. *J Dermatol Treat* 1999;10:165-9.
97. Lodén M, Andersson AC, Anderson C, et al. A double-blind study comparing the effect of glycerin and urea on dry, eczematous skin in atopic patients. *Acta Derm Venereol* 2002;82:45-7.

# Ljusbehandling

Berit Berne

Patienter med atopiskt eksem uppvisar ofta förbättring under sommaren, och sedan 1940-talet råder konsensus angående solens positiva effekter på eksem. Den första rapporten om systematisk behandling med artificiellt UV-ljus publicerades i en avhandling av Nexmand 1948 (1). Han behandlade 57 patienter med atopiskt eksem med en kolbågelampa och fann att 17,5 % läkte, 40,4% förbättrades, 8,8 % försämrades och 33,3 % hade oförändrade besvär. Publikationer om behandling med moderna UV-källor började komma i slutet av 1970-talet, och sedan dess har lampor med olika våglängdsområden successivt utvecklats och förbättrats. UV-behandling anses idag utgöra ett värdefullt tillskott till annan terapi vid atopiskt eksem.

## Verkningsmekanismer

Exakta verkningsmekanismerna för effekter av UV-behandling på atopiskt eksem är okända. Påverkan på immunologiska faktorer är sannolikt central, och UV kan bland annat inducera antiinflammatoriska och immunsuppressiva cytokiner (2), förändra T-hjälparcellernas kvot och morfologi (3) och inhibera normala funktionen av Langerhans celler (4). UV-behandling har även en bakteriostatisk effekt (5) och minskar superantigenproduktionen från *S. aureus* (6).

## UVB (290–320 nm)

### Bredbands-UVB (290–320 nm)

UVB-behandling har under de senaste 20 åren utgjort basen för ljusbehandling av atopiskt eksem (7–9). Hannuksela (9) behandlade 1979–1981 i en öppen studie 107 patienter med en Psorilux lampa med gott resultat i 93 % av fallen.

Jekler och Larkö har publicerat ett antal studier rörande effekter av UVB på patienter med lätt till måttligt atopiskt eksem. Studiedesignen var identisk: randomiserade, halvsidiga jämförelser, behandling tre gånger per vecka i åtta veckor, bedömning av effekten enligt ett score-system baserat på åtta kliniska variabler och av läkning enligt en 5-gradig skala.

Hos 17 patienter jämfördes UVB med placebo (synligt ljus). Total-scoren, som före behandling var 9,9 av 24 möjliga, minskade efter UVB till 5,0 och efter placebo till 8,0 ( $p < 0,001$ ). Hos 76 % av patienterna uppnåddes läkning eller uttalad förbättring efter UVB, medan endast en patient förbättrades av synligt ljus ( $p < 0,0001$ ) (10).

Hos 30 patienter med utgångs-score 10,8 jämfördes effekten av UVB med UVAB. UVAB minskade total-scoren till 5,2 jämfört med 6,1 efter UVB ( $p < 0,002$ ). Däremot påvisades ingen signifikant skillnad med avseende på läkning/uttalad förbättring,

som inträffade hos 83 % av patienterna efter UVB (11) och 87 % efter UVAB.

I en jämförelse mellan UVB och UVA hos 21 patienter med start-score 10,3, minskade scoren till 5,5 efter UVA och till 6,4 efter UVB ( $p < 0,02$ ). Läkning/uttalad förbättring uppnåddes hos 71 % av patienterna efter UVA och 62 % efter UVB (NS) (12).

I dessa studier omfattande 143 patienter visade sig alltså UVB vara bättre än placebo, likvärdigt med UVAB och något sämre än UVA med avseende på läkning/uttalad förbättring av atopiskt eksem.

Utöver rena behandlingseffekter har resultat av olika dosregimer av UVB studerats. Hos 25 patienter med en total-score före behandling på 10,7, skilde sig inte effekten signifikant efter behandling med 0,8 MED (score 7,0) jämfört 0,4 MED (score 6,6). Läkning eller uttalad förbättring sågs hos 60 % efter 0,8 MED och 64 % efter 0,4 MED (NS) (10).

Effekten av lågdos-UVB studerades hos 18 patienter. Efter behandling med 20 % av patientens individuella MED minskade total-scoren från 10,8 till 8,8 och 28 % av patienterna läkte eller blev betydligt förbättrade (13).

En effektiv behandlingsmodell med låga doser UVB har beskrivits från Danmark, där dosering skedde med hjälp av en hudreflektometer. Startdosen låg precis under MED, och efter små ökningar under behandlingsperioden blev slutdosen endast 20 % högre än startdosen. Patienterna läkte snabbare, och den kumulativa ljusdosen var fyra gånger lägre än med konventionell dosering. I lågdosgruppen läkte eller förbättrades betydligt 80 % av patienterna och i gruppen med konventionell dosökning 59 % ( $p < 0,05$ ) (14).

### Smalbands UVB, TL-01 (311–313 nm)

Maximal psoriasisläkning uppnås efter bestrålning med UV-ljus kring 313 nm, kortare våglängder ger ingen läkning utan bara erytem (15,16). 1984 utvecklades UV-rör (Philips TL-01) med en emissionstopp vid 311–313 nm speciellt för behandling av psoriasis. Användningen av dessa rör har ökat kraftigt, och de används idag även på andra hudåkommor. Övervägande goda resultat har visats på atopiskt eksem. I en tidigare studie sågs bättre effekt av längre våglängder (350 nm) än av kortare (300 nm) (17), men då så korta våglängder som runt 300 nm är kraftigt erytemogena, bör den behandlingseffekten vara sämre än den man uppnår med TL-01. Till dags dato finns 11 publicerade studier där 172 patienter med atopiskt eksem behandlats med smalbands-UVB (18–28), se Tabell I.

Tabell I.

Studie	Regim	Jämförelse	Randomiserad	Blindad	Antal patienter	Resultat
George SA, 1993 (18)	3 ggr/v, 12 v		Nej	Nej	21 vuxna, svårt AE	68 % ↓ SCORAD, 88 % ↓ steroid-användning
Collins P, 1995 (19)	3 ggr/v, 4 behandlingar efter läkning		Nej, retrospektiv	Nej	40 barn	Excellent 9 good 23
Hudson-Peacock MJ, 1996 (20)	2 ggr/v		Nej	Nej	37 vuxna, svårt AE	16 läkta 14 bättre
Alora MB, 1997 (21)			Nej, retrospektiv	Nej	1	Ej bättre efter 40 behandlingar
Grundmann-Kollmann M, 1999 (22)	5 ggr/v, 19 ggr		Nej	Nej	5 vuxna, medelsvårt – svårt AE	Alla läkta efter 4 1/2 v
Der-Petrossian M, 2000 (23)	3 ggr/v, 6 v	8-MOP bad-PUVA, halvsidig	Ja	Ja	10 vuxna, svårt AE	9/10 läkta/uttalad förbättring på båda sidor
Reynolds NJ, 2001 (24)	2 ggr/v 12 v	UVA, synligt ljus	Ja	Ja	60 vuxna, medelsvårt AE 23 fick UVB	UVB>UVA> synligt ljus
Hjerppe M, 2001 (25)	3 ggr/v, 6 v	UVAB, halvsidig	Nej	Ja	10 vuxna	UVB=UVAB i SCORAD, men UVB bättre mot klåda
Brazelli V, 2002 (26)	3 ggr/v, 2–3 mån		Nej	Nej	7 vuxna, svårt AE	Cyklosporin A före UVB
Legat FJ, 2003 (27)	3 ggr/v, 8 v	UVA I medium dos, halvsidig	Nej	Nej	9 vuxna	UVB>UVA I
Samson Yashar S, 2003 (28)	Genomsnitt 36 behandlingar		Nej, retrospektiv		9	7 signifikant bättre

I fem av studierna gjordes uppföljning efter avslutad behandling. I en studie var alla fem patienters eksem läkta efter åtta veckor (22). Efter 24 veckor uppvisade 29 % av patienterna uttalad, 48 % måttligt och 24 % lätt recidiv (18). I en österrikisk studie slutade fem av nio patienter behandling efter läkning. Av dessa var två besvärsfria efter ett år (23). Vid en tremånaders uppföljning av 23 patienter var 36 % fortfarande förbättrade (24). I den enda studien på barn fann Collins recidiv hos 20 % inom sex veckor, 50 % efter tre till fyra månader och 25 % efter sex till nio månader. En patient med svårt eksem var läkt två år efter avslutad behandling (19).

#### UVAB (290–400 nm)

I mitten av 1980-talet rapporterades om god behandlingseffekt på atopiskt eksem av en kombination av UVA och UVB, UVAB (290–400 nm) (7–9). Midelfart et al. (8) rapporterade läkning hos 48 % och god förbättring hos 48 % av patienterna efter UVAB, medan motsvarande siffror för UVB var 27 % respektive 58 %.

Enligt samma studiedesign som ovan (se under UVB) jämförde Jekler och Larkö hos 30 patienter med utgångs-score 10,8 effekten av UVAB med UVB. UVAB minskade scoren till 5,2 jämfört med 6,1 efter UVB ( $p < 0,002$ ). Däremot påvisades ingen signifikant skillnad med avseende på läkning/uttalad förbättring: 87 % efter UVAB och 83 % efter UV (11).

Effekterna av UVAB och lågdos UVB (20 % av MED) jämfördes hos 18 patienter med utgångs-score 10,8. Effekten av UVAB (total-score 8,8) var även här signifikant bättre än av UVB (total-score 5,3) ( $p < 0,001$ ). Efter behandling med UVAB var 94 % läkta eller kraftigt förbättrade, jämfört med 28 % efter UVB ( $p < 0,001$ ) (13).

I samma studie jämfördes också UVAB med UVA 1 (340–400 nm) hos 25 patienter. Total-score minskade efter UVAB från 12,3 till 6,0 och efter UVA 1 till 7,2 ( $p < 0,05$ ). Läkning/uttalad förbättring sågs efter UVAB hos 92 % och efter UVA 1 hos 68 % av patienterna ( $p < 0,01$ ) (13).

I dessa studier av 73 patienter visade sig alltså UVAB ge bättre läkning/uttalad förbättring av atopiskt eksem än UVB i högdos- och lågdosregim och än UVA 1 i låg dos.

Krutmann (29) jämförde effekten av UVAB hos tolv patienter med UVA 1 i högdos hos 15 patienter, och fann att UVA 1 gav en signifikant ( $p < 0,01$ ) större minskning av total-scoren än UVAB.

I en öppen studie på 21 barn gavs behandling med UVAB bestående av en kombination av UVA och smalbands-UVB. Efter ett genomsnitt på 18 behandlingar blev resultatet ”excellent” hos 45 % och ”good” hos 23 % av patienterna (30).

#### UVA (320–400 nm)

##### *Bredbands-UVA (320–400 nm)*

Tre jämförande studier angående effekten av bredbands-UVA har återfunnits. Den första är en halvsidig jämförelse mot UVB hos 21 patienter. Efter UVA var 71 % av patienterna läkta eller väsentligt förbättrade jämfört med 62 % efter UVB (NS) (12).

I en studie utförd på liknande sätt, jämfördes UVA med UVAB hos 25 patienter. Läkning eller väsentlig förbättring uppnåddes hos 68 % efter UVA och hos 92 % efter UVAB ( $p < 0,01$ ) (13).

Nyligen publicerades en jämförelse mellan UVA (15 patienter) och smalbands-UVB (17 patienter), där även synligt ljus användes som placebo. Efter behandling två gånger per vecka i tolv veckor minskade sjukdomsaktiviteten enligt ett score-system med 9,4 poäng i UVB-gruppen och 4,4 poäng i UVA-gruppen (24).

Hos 61 studerade patienter var alltså effekten av bredbands-UVA något bättre än bredbands-UVB, men sämre än UVAB och smalbands-UVB.

#### UVA 1 (340–400 nm)

1981 utvecklades en ljuskälla som avger strålning i första hand inom det långvågiga UVA-området (340–400 nm; UVA 1) (31). Det finns nu ett utbud av olika UVA 1-källor, dels sådana som ger endast låga och måttliga ljusdoser, dels stora högenergetiska apparater som kräver kylsystem och är mycket kostsamma.

I början av 90-talet publicerades två studier med positiv effekt av UVA 1-behandling på atopiskt eksem: en studie där höga doser använts (29) och en okontrollerad studie med lågdosbehandling (32).

Sammanlagt har åtta kontrollerade studier, där 275 patienter med atopiskt eksem behandlats med UVA 1, publicerats (13,29,33–38). Sammanfattningsvis är högdos UVA 1 mer effektivt än UVAB, och höga och måttliga doser UVA 1 ger bättre behandlingsresultat än låga doser. Jämförande studier mellan UVA 1 och UVB respektive PUVA saknas tyvärr.

## Fotokemoterapi

#### PUVA

PUVA-behandling av psoriasis beskrevs i mitten av 1970-talet. Första rapporten om PUVA vid atopiskt eksem kom 1978, då Morison i en halvsidig placebokontrollerad studie hos fem patienter fann 99 % läkning på PUVA-sidan och försämring hos alla på obehandlade sidan. I en jämförelse med UVB hos fem patienter gav PUVA 95 % läkning, medan UVB gav ökat eksem hos fem och ingen förändring hos en patient (39). I denna studie användes peroralt 8-metoxypsoralen (8-MOP) för sensibilisering före bestrålningen med UVA. Peroral PUVA är den vanligaste formen, men bad-PUVA med trimetylpsoralen

(TMP) (40) och senare 8-MOP används också (41). Peroral och bad-PUVA med 8-MOP, men inte TMP-bad PUVA, har studerats vid atopiskt eksem.

Behandlingseffekter av tablett-PUVA har redovisats i ett flertal publikationer (42–44). Av 22 patienter läkte två helt och 19 blev väsentligen förbättrade, medan en hade oförändrade besvär (42). I en jämförande studie var PUVA något mera effektivt än selective ultraviolet phototherapy (SUP), men fler behandlingar krävdes med PUVA (43). I en nyligen utkommen artikel diskuterar Morris fördelarna av peroral PUVA vid underhållsbehandling av svårbehandlat atopiskt eksem (44).

8-MOP bad-PUVA gavs till 35 vuxna patienter med svårt atopiskt eksem, och efter 30 behandlingar påvisades förbättring av eksemet i 82 %. Av de sex patienter som hoppade av studien, var orsaken i tre fall försämring av eksemet (45).

Två studier av peroral PUVA-behandling hos barn och ungdomar har publicerats. I en studie över sex år av 53 barn med medelålder elva år läkte 82 % av barnen. I vissa fall krävdes långa behandlingsperioder och successiv nedtrappning av behandlingen. Ett år efter avslutad behandling var 42 % fortfarande i remission (46).

I en mindre studie av 15 ungdomar läkte 93 % efter i genomsnitt 16 veckors behandling. PUVA-behandlingen hade också positiv effekt på patienternas tillväxtkurva (47).

British Photodermatology Group påpekar i sina guidelines att endast patienter med svårt eksem som inte svarar på annan behandling, speciellt barn med tillväxtrubbningar, bör behandlas med PUVA. Patienter med atopiskt eksem kräver ofta högre doser och återfaller oftare än patienter med psoriasis, varför underhållsbehandling ofta krävs (48).

Användningen av PUVA har minskat successivt och mer och mer ersatts med smalbands-UVB, som visat jämförbara behandlingsresultat (23).

### Fotoferes

Fotoferes är en typ av leukaferes där anhopade leukocyter fotosensibiliseras med 8-MOP och sedan bestrålas med UVA. Metoden används mest för behandling av kutana T-cellslymfom, men har i tre mindre studier också visats ge effekt på svårbehandlat atopiskt eksem (49–51).

### Biverkningar

Akuta biverkningar av UV-behandling är oftast lindriga och består av rodnad, torrhet i huden och klåda beroende på överdosering vid senaste behandlingstillfället. Övriga biverkningar som beskrivits hos patienter med atopiskt eksem är bland annat polymorft ljusutslag (alla typer av ljus), follikuliter (UVB) (52), kraftig smärta i huden (UVAB) (53) och onykolys (PUVA) (54).

UV-ljus är karcinogent, och ett kontrollsystem för ljusbehandlade patienter med avseende på hudmaligniteter bör finnas. Endast tre uppföljande studier av UV-behandlade patienter med atopiskt eksem har återfunnits, se nedan (56,78,79). Däremot finns ett flertal kontrollstudier av psoriasispatienter, varav några citeras nedan. Dessa data kan givetvis inte automatiskt förutsättas gälla även för atopiskt eksem, men är det närmaste man kan komma för närvarande. I en nyligen publicerad studie undersöktes sambandet mellan atopiskt eksem oberoende av typ av behandling och hudcancer av icke melanomtyp hos 3 207 patienter. Ingen ökad risk för atopiker jämfört med andra hudpatienter påvisades (55).

### Bredbands-UVB

Doserna som används vid atopiskt eksem är ofta lägre än vid psoriasis, och bredbands-UVB anses som en säker behandling med avseende på karcinogenes (11). I den enda studien av patienter med atopiskt eksem uppvisade 426 patienter som fått Göckermann-behandling ingen ökad incidens av hudcancer efter 25 år (56).

I en prospektiv studie av 1380 patienter som UVB-behandlats på grund av psoriasis, fanns efter 13 år ingen ökad risk för skivepitelcancer (57). Nyligen publicerades en studie av 69 psoriasispatienter, som behandlats med bredbands-UVB 1994–2000. Inte heller dessa uppvisade vid undersökningstillfället år 2003 någon ökad risk för hudcancer (58).

### Smalbands-UVB

Smalbands-UVB har i djurstudier visats vara mer karcinogent än bredbands-UVB, och extrapolerat till människa anses denna risk vara två till tre gånger högre per MED (59–61). En workshop 1995 utmynnade dock i antagandet, att eftersom det krävs 1/3 antal MED för läkning av psoriasis med smalbands-UVB jämfört med bredbands-UVB, bör cancerrisken vara ungefär lika stor (62).

Två studier med relativt korta uppföljningstider på psoriasispatienter finns publicerade, en på 1908 patienter som följts i upp till 13 år (63) och en på 126 patienter som följts i upp till tio år (58). Ingen av studierna visade på någon riskökning för hudcancer.

Diffey har matematiskt räknat ut, att om man antar att smalbands-UVB är lika karcinogent som solen, och om patienten är villig att ta 50 % ökad risk att drabbas av hudcancer, skulle detta motsvaras av maximalt 450 behandlingar med oskyddat ansikte och >1000 behandlingar med skyddat ansikte vid en behandlingsomgång per år. Om två behandlingsomgångar per år ges, blir motsvarande siffror 350 respektive 700 behandlingar. Om UVB i stället skulle vara dubbelt så karcinogent som solen, blir antalet behandlingar 175 med oskyddat ansikte och 350 med skyddat ansikte vid en behandlingsomgång per år och 150 respektive 275 vid två behandlingsomgångar per år (64).

**UVAB**

Inga referenser återfunna.

**UVA**

På senare år har UVA:s roll i karcinogenesen uppmärksamats alltmer. Liksom UVB kan UVA ge upphov till bildning av pyrimidindimerer och inducera p53 (65), och det ger även immunsuppression (66). I ett nyligen publicerat arbete visades att UVA ger liknande genmutationer som UVB i human hudcancer (67).

Risken att insjukna i hudcancer vid användning av UVA-solarium en gång per vecka från 20-årsåldern till 40-50-årsåldern har beräknats till 1,3 jämfört med icke solarieanvändare (68).

**PUVA**

PUVA är mer karcinogent än UVB, och ett stort antal rapporter om premaligna och maligna hudförändringar hos PUVA-behandlade patienter med psoriasis är publicerade. Några exempel är: tidigt åldrande av huden (69), PUVA-keratoser (70), PUVA-lentiginos (71) och atypiska pigmentförändringar (72). Stern har visat att risken för såväl malignt melanom som övrig hudcancer ökar med tiden (73, 74). I en svensk multicenterstudie av 4 799 patienter var relativa risken efter i genomsnitt 16 år att utveckla hudcancer 5,6 gånger för män och 3,6 gånger för kvinnor (75). Efter bad-PUVA med TMP påvisades dock ingen riskökning hos patienter som följts upp till 15 år (76, 77).

En uppföljande studie på patienter med atopiskt eksem har återfunnits, där 16 patienter följdes i tio år utan att uppvisa några hudtumörer (78). Därutöver finns en fallbeskrivning av en man som utvecklade multipla skivepitelcancer på bålen efter lång tids PUVA-behandling (79).

**Referenser**

- Nexmand P-H. Clinical studies of Besnier's prurigo. Dissertation. Copenhagen: Rosenkilde and Bagger Publishers, 1948.
- Hruza LL, Pentland AP. Mechanisms of UV-induced inflammation. *J Invest Dermatol* 1993;100:35S-41S.
- Krutmann J. Ultraviolet A-1 irradiation as a tool to study the pathogenesis of atopic dermatitis. *Methods Enzymol* 2000;319:296-302.
- Gruner S, Zwirner A, Strunk D, et al. The influence of topical dermatological treatment modalities on epidermal Langerhans cells and contact sensitization in mice. *Contact Dermatitis* 1992;26:241-7.
- Yoshimura M, Namura S, Akamatsu H, et al. Antimicrobial effects of phototherapy and photochemotherapy in vivo and in vitro. *Br J Dermatol* 1996;135:528-32.
- Yoshimura-Mishima M, Akamatsu H, Namura S, et al. Suppressive effect of ultraviolet (UVB and PUVA) radiation on superantigen production by *Staphylococcus aureus*. *J Dermatol Sci* 1999;19:31-6.
- Falk ES. UV-light therapies in atopic dermatitis. *Photodermatology* 1985;2:241-6.
- Midelfart K, Stenvold SE, Volden G. Combined UVB and UVA phototherapy of atopic eczema. *Dermatologica* 1985;171:95-8.
- Hannuksela M, Karvonen J, Husa M, et al. Ultraviolet light therapy in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1985;Suppl 114:137-9.
- Jekler J, Larko O. UVB phototherapy of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1988;119:697-705.
- Jekler J, Larko O. Combined UVA-UVB versus UVB phototherapy for atopic dermatitis: A paired-comparison study. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:49-53.
- Jekler J, Larko O. UVA solarium versus UVB phototherapy of atopic dermatitis: a paired-comparison study. *Br J Dermatol* 1991;125:569-72.
- Jekler J, Larko O. Phototherapy for atopic dermatitis with ultraviolet A (UVA), low dose UVB and combined UVA and UVB: two paired comparison studies. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1991;8:151-6.
- Wulf HC, Bech-Thomsen N. A UVB phototherapy protocol with very low dose increments as a treatment of atopic dermatitis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1998;14:1-6.
- Fischer T. Comparative treatment of psoriasis with UV-light, trioxsalen plus UV-light and coal tar plus UV-light. *Acta Derm Venereol* 1977;57:345-50.
- Parrish JA, Jaenicke KF. Action spectrum for phototherapy of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1981;76:359-62.
- Jekler J, Larko O. The effect of ultraviolet radiation with peaks at 300 nm and 350 nm in the treatment of atopic dermatitis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1990;7:169-72.
- George SA, Bilstrand DJ, Johnson BE, et al. Narrow-band (TL-01) UVB air-conditioned phototherapy for chronic severe adult atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1993;128:49-56.
- Collins P, Ferguson J. Narrowband (TL-01) UVB air-conditioned phototherapy for atopic eczema in children. *Br J Dermatol* 1995;133:653-5.
- Hudson-Peacock MJ, Diffey BL, Farr PM. Narrow-band UVB phototherapy for severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1996;135:332.
- Alora MBT, Taylor CR. Narrow-band (311 nm) UVB phototherapy: an audit of the first year's experience at the Massachusetts General Hospital. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1997;13:82-4.
- Grundmann-Kollmann M, Behrens S, Podda M, et al. Phototherapy for atopic eczema with narrow-band UVB. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:995-7.
- Der-Petrossian M, Seeber A, Hönigsmann H, et al. Half-side comparison study on the efficacy of 8-methoxypsoralen bath-PUVA versus narrow-band ultraviolet B phototherapy in patients with severe chronic atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2000;142:39-43.
- Reynolds NJ, Franklin V, Gray JC, et al. Narrow-band ultraviolet B and broad-band Ultraviolet A phototherapy in adult atopic eczema: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001;357:2012-16.
- Hjerppe M, Hasan T, Saksala I, et al. Narrow-band UVB treatment in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2001;81:439-40.
- Brazelli V, Prestinari F, Chiesa MG, et al. Sequential treatment of severe atopic dermatitis with cyclosporine A and low-dose narrow-band UVB phototherapy. *Dermatology* 2002;204:252-4.
- Legat FJ, Hofer A, Brabek E, et al. Narrowband UV-B vs medium-dose UV-A1 phototherapy in chronic atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2003;139:223-4.
- Samson Yashar S, Gielczyk R, Schersun L, et al. Narrow-band ultraviolet B treatment for vitiligo, pruritus, and inflammatory dermatoses. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003;19:164-8.
- Krutmann J, Czech W, Diepgen T, Niedner R, et al. High-dose UVA1 therapy in the treatment of patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:225-30.
- Pašić A, Čeović R, Lipožentić J, et al. Phototherapy in pediatric patients. *Pediatric Dermatology* 2003;20:71-7.

31. Mutzhas MF, Holzle E, Hoffmann C, et al. A new apparatus with high radiation energy between 320 and 460 nm: physical description and dermatological applications. *J Invest Dermatol* 1981;76:42-7.
32. Meffert H, Sonnichsen N, Herzog M, et al. UVA-1 cold light treatment of acute exacerbated atopic dermatitis. *Dermatol Monatsschr* 1992;178:291-6.
33. Kowalzik L, Kleinhanz A, Weichenthal M, et al. Low dose versus medium dose UV-A1 treatment in severe atopic eczema. *Acta Derm Venereol* 1995;75:43-5.
34. Krutmann J, Diepgen TL, Luger TA, et al. High-dose UVA 1 therapy for atopic dermatitis: results of a multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:589-93.
35. Von Kobyletzki G, Freitag M, Herde M, et al. Phototherapy in severe atopic dermatitis. Comparison between current UVA1 therapy, UVA1 cold light and combined UVA-UVB therapy. *Hautarzt* 1999;50:27-33.
36. von Kobyletzki G, Pieck C, Hoffmann K, et al. Medium-dose UVA 1 cold-light phototherapy in the treatment of severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:931-7.
37. Dittmar HC, Pflieger D, Schopf E, et al. UVA1 phototherapy. Pilot study of dose finding in acute exacerbated atopic dermatitis. *Hautarzt* 2001;52:423-7.
38. Tzanewa S, Seeber A, Schwaiger M, et al. High-dose versus medium-dose UVA1 phototherapy for patients with severe generalized atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:503-7.
39. Morison WL, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Oral psoralen photochemotherapy of atopic eczema. *Br J Dermatol* 1978;98:25-30.
40. Fischer T, Alsins J. Treatment of psoriasis with trioxalen baths and dysprosium lamps. *Acta Derm Venereol* 1976;56:383-90.
41. Kerschner M, Lehmann P, Plewig G. PUVA bath therapy. Indications and practical implementation. *Hautarzt* 1994;45:526-8.
42. Soppi E, Viander M, Soppi AM, et al. Cell-mediated immunity in untreated and PUVA treated atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1982;79:213-7.
43. Salo O, Lassus A, Juvakovski T, et al. Treatment of atopic dermatitis and seborrheic dermatitis with selective UV-phototherapy and PUVA. A comparative study. *Dermatol Monatsschr* 1983;169:371-5.
44. Morris AD, Saihan EM. Maintenance psoralen plus ultraviolet A therapy: dose it have a role in the treatment of severe atopic eczema. *Br J Dermatol* 2002;146:705-7.
45. de Kort WJA, van Weelden H. Bath psoralen-ultraviolet A therapy in atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14:172-4.
46. Sheehan MP, Atherton DJ, Norris P, et al. Oral psoralen photochemotherapy in severe childhood atopic eczema: an update. *Br J Dermatol* 1993;129:431-6.
47. Atherton DJ, Carabott F, Glover MT, et al. The role of psoralen photochemotherapy (PUVA) in the treatment of severe atopic eczema in adolescents. *Br J Dermatol* 1988;118:791-5.
48. British Photodermatology Group Guidelines for PUVA. *Br J Dermatol* 1994;130:246-55.
49. Prinz B, Nachbar F, Plewig G. Treatment of severe atopic dematitis with extracorporeal photopheresis. *Arch Dermatol Res* 1994;287:48-52.
50. Richter HI, Billmann-Eberwein C, Grewe M, et al. Successful monotherapy of severe and intractable atopic dermatitis by photopheresis. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:585-8.
51. Prinz B, Michelsen S, Pfeiffer C, et al. Long-term application of extracorporeal photochemotherapy in severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:577-82.
52. Jekler J. Phototherapy of atopic dermatitis with ultraviolet radiation. *Acta Derm Venereol Suppl.* 1992;171:1-37.
53. Hanada K, Hashimoto I. Severe skin pain after combined ultraviolet B and ultraviolet A phototherapy for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1998;138:721.
54. Morgan JM, Weller R, Adams SJ. Onycholysis in a case of atopic eczema treated with PUVA photochemotherapy. *Clin Exp Dermatol* 1992;17:65-6.
55. Ming ME, Levy R, Hoffstad O, et al. The lack of relationship between atopic dermatitis and nonmelanoma skin cancers. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:357-62.
56. Maughan WZ, Muller SA, Perry HO, et al. Incidence of skin cancers in patients with atopic dermatitis treated with coal tar. A 25-year follow-up study. *J Am Acad Dermatol* 1980;3:612-5.
57. Stern RS, Laird N. The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. Photochemotherapy follow-up study. *Cancer* 1994;73:2759-64.
58. Weischer M, Blum A, Eberhard F, et al. No evidence for increased skin cancer risk in psoriasis patients treated with broadband or narrowband UVB phototherapy: A first retrospective study. *Acta Derm Venereol* 2004;84:370-4.
59. Flindt-Hansen H, McFadden N, Eeg-Larsen T, et al. Effect of a new narrow-band UVB lamp on photocarcinogenesis in mice. *Acta Derm Venereol* 1991;71:245-8.
60. Wulf HC, Hansen AB, Bech-Thomsen N. Differences in narrow-band ultraviolet B and broad-spectrum ultraviolet photocarcinogenesis in lightly pigmented hairless mice. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1994;10:192-7.
61. Gibbs NK, Traynor NJ, MacKie RM, et al. The phototumorigenic potential of broad-band (270-350 nm) and narrow-band (311-313 nm) phototherapy sources cannot be predicted by their edematogenic potential in hairless mouse skin. *J Invest Dermatol* 1995;104:359-63.
62. Young AR. Carcinogenicity of UVB phototherapy assessed. *Lancet* 1995;345:1431-2.
63. Man I, Crombie IK, Dawe RS, et al. The photocarcinogenic risk of narrow-band TL-01 ultraviolet B phototherapy: early follow-up data. *Br J Dermatol* 2003;149 (Suppl 64):12.
64. Diffey BL. Factors affecting the choice of a ceiling on the number of exposures with TL 01 ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol* 2003;149:428-30.
65. Burren R, Scaletta C, Frenk E, et al. Sunlight and carcinogenesis: expression of p53 and pyrimidine dimers in human skin following UVA I, UVA I + II and solar simulating radiation. *Int J Cancer* 1998;76:201-6.
66. Halliday GM, Bestak R, Yuen KS, et al. UVA-induced immunosuppression. *Mutate Res* 1998;422:139-45.
67. Halliday GM, Agar NS, Barnetson RS, et al. Ultraviolet A fingerprint mutations in human skin cancer. *Photochem Photobiol* 2004 Jul 1 (ahead of print).
68. Diffey BL. Analysis of the risk of skin cancer from sunlight and solarium in subjects in northern Europe. *Photodermatol* 1987;4:118-26.
69. Stern RS. Actinic degeneration and pigmentary change in association with psoralen and UVA treatment: a 20-year prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:61-7.
70. van Praag MC, Bavinck JN, Bergman W, et al. PUVA keratosis. A clinical and histopathologic entity associated with increased risk of nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:412-7.
71. Rhodes AR, Stern RS, Melski JW. The PUVA lentigo: an analysis of predisposing factors. *J Invest Dermatol* 1983;81:459-63.
72. Basarab T, Millard TP, McGregor JM, et al. Atypical pigmented lesions following extensive PUVA therapy. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:135-7.
73. Stern RS, PUVA follow up study. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:755-61.
74. Stern RS, Liebman EJ, Vakeva L. Oral psoralen and ultraviolet-A light (PUVA) treatment of psoriasis and persistent risk of nonmelanoma skin cancer. PUVA follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1278-84.
75. Lindelof B, Sigurgeirsson B, Tegner E et al. PUVA and cancer risk: the Swedish follow-up study. *Br J Dermatol* 1999;141:108-12.

76. Berne B, Fischer T, Michaelsson G, et al. Long-term safety of trioxsalen bath PUVA treatment: an 8-year follow-up of 149 psoriasis patients. *Photodermatol* 1984;1:18–22.
77. Hannuksela-Svahn A, Sigurgeirsson B, Pukkala E, et al. Trioxsalen bath PUVA did not increase the risk of squamous cell skin carcinoma and cutaneous malignant melanoma in a joint analysis of 944 Swedish and Finnish patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 1999;141:497–501.
78. Abdullah AN, Keczek K. Cutaneous and ocular side-effects of PUVA photochemotherapy – a 10-year follow-up study. *Clin Exp Dermatol* 1989;14:421–4.
79. Kirby B, Chalmers RJG. Multiple squamous cell carcinomas following photochemotherapy for atopic eczema. *Clin Exp Dermatol* 1999;24:337.

# Behandling av atopiskt eksem med kalcineurinhämmare

Ove Bäck

Kalcineurinhämmare kallas även TIM, som är en akronym för engelskans ”topical immunomodulator” och en beteckning för utvärtes använda läkemedel med inflammationsdämpande egenskaper. Sedan en tid tillbaka finns på den svenska marknaden två preparat inregistrerade, innehållande takrolimus (Protopic, Fujisawa) respektive pimekrolimus (Elidel, Novartis Pharma).

## Farmakologi

1984 isolerades FK506 från kulturer av bakterien *Streptomyces tsukubaensis* som växte i jorden på berget Tsukubas sluttningar och substansen befanns ha immunosuppressiv effekt. Den fick det generiska namnet tacrolimus efter Tsukuba, **macrolide** och **immunosuppression**. Takrolimusmonohydrat är en makrolid lakton, en ringformad molekyl med en molvikt på 822 Da och lipofil till sin natur. Den är olöslig i vatten och hexan, men löslig i metanol, etanol, acetone och dietyleter (1).

En snarlik substans, SDZ-ASD 981, från kulturer av bakterien *Streptomyces hygroscopicus var. ascomyceticus*, med det generiska namnet pimecrolimus och molvikten 810 Da, har även tagits fram. Molekylen är mer lipofil än takrolimus (2).

Efter applikation på huden sker en diffusion av kalcineurinhämmare genom hornlagret ner i epidermis. Penetrationen genom huden till blodbanan är mycket begränsad och regelbunden applikation på huden med takrolimussalva ger blodkoncentrationer upp till 1 ng/mL utan tecken på ackumulation (3). Pimekrolimus är mer lipofil och penetrationen genom huden försumbar (2). När hudbarriären är påtagligt skadad kan diffusionen in i huden öka. Här spelar molekylstorleken en roll. Cyklosporin A med en molvikt på cirka 1200 har ingen klinisk effekt vid lokal applikation på grund av svårigheten att passera hornlagret. Glukokortikoiderna med en molvikt kring 400 kan lätt ta sig igenom, medan takrolimus och pimekrolimus, med molvikter kring 800, har begränsad förmåga att ta sig in i epidermis. Bägge substanserna kan även tillföras systemiskt och har kliniska applikationer även utanför hudsjukvården.

## Verkningsmekanismer

Väl inne bland levande celler passerar både takrolimus och pimekrolimus cellmembranerna och binder till samma protein, makrofilin-12, i cytoplasman. Dessa nybildade komplex binder i sin tur till och inaktiverar kalcineurin. Normalt är kalcineurin ett fosfat som kan aktiveras av kalmodulin efter stimulering av t.ex. T-cellsreceptorn. Kalcineurin i sin tur defosforilerar NF-AT (nuclear factor for activating T cells). Denna faktor blir då mer lipofil och kan passera kärnmembranet för att verka som en transkriptionsfaktor för en rad olika cytokiner med mestadels proinflammatoriska effekter. Kalcineurinhämmarna minskar således transkriptionen av proinflammatoriska cytokiner och skiljer sig härvid från glukokortikoiderna, som hämmar en annan transkriptionsfaktor, NFkappaB (4). Denna faktor har ett transkriptionsmönster, som skiljer sig från NF-AT, vilket bl.a. förklarar varför kalcineurinhämmarna ej reducerar kollagensyntesen hos fibroblasterna och därför ej inducerar hudatrofi.

I de koncentrationer som uppnås i huden har såväl takrolimus som pimekrolimus mer begränsade effekter på olika cellslag i huden jämfört med glukokortikoiderna.

Glukokortikoider är antiinflammatoriska, anti-proliferativa och immunosuppressiva. Takrolimus är antiinflammatorisk och immunosuppressiv medan pimekrolimus framför allt är antiinflammatorisk i de koncentrationer som uppnås i huden. I djurmodeller är pimekrolimus något mer antiinflammatorisk och mindre immunosuppressiv än takrolimus vid ekvimolära koncentrationer.

## Dokumenterad behandlingseffekt

### Takrolimus

#### Barn

Vid behandling av eksembarn under tolv veckor uppvisar cirka 70 % av patienterna en 50 %-ig förbättring av eksemet (PGA 50) med 0,03 % takrolimussalva och cirka 80 % av patienterna med 0,1 % takrolimus. Hos vehikelbehandlade patienter når endast cirka

Tabell I. Celler i eksembud vars funktioner kan hämmas av glukokortikoider och calcineurinhämmare.

Glukokortikoider	Takrolimus	Pimekrolimus
T-cell	T-cell	T-cell
B-cell	B-cell	Mastcell
Mastcell	Mastcell	
Langerhans-cell	Langerhans cell	
Neutrofil granulocyt	Basofil granulocyt	
Basofil granulocyt	Keratinocyt	
Eosinofil granulocyt		
Keratinocyt		
Endotelcell		
Fibroblast		

40 % motsvarande förbättring. Behandlingsresultatet var något bättre för yngre barn än för äldre (5).

Vid jämförelse mellan takrolimus, 0,03 % respektive 0,1 %, och hydrokortisonacetat 1 %, en grupp I-steroid, under tre veckor uppvisar bägge takrolimusgrupperna signifikant bättre behandlingsresultat (6).

#### Vuxna

I vuxenmaterialet uppvisar takrolimus motsvarande överlägsenhet mot vehikel och vid jämförelse mellan takrolimus och hydrokortisonbutyrat, en grupp II-steroid, är behandlingseffekten jämnad (7).

#### Pimekrolimus

##### Barn

Här har man valt en annan behandlingsstrategi där patienterna, tre till 23 månader gamla med milt till moderat eksem, har behandlats med pimekrolimus morgon och kväll från eksemdebut och ett år framåt. Man har registrerat hur många som ej fått flare up under tiden. Vid sex månader var siffrorna för pimekrolimus 68 % och för vehikeln 30 % och efter tolv månaders behandling var motsvarande siffror 57 % procent respektive 28 %. Vid flare up behandlades med grupp II-steroid och här var dagarna med steroidbehandling i medeltal 3,2 respektive 6,2 i kontrollgruppen (8).

Hos äldre barn när man under sex veckors behandling med pimekrolimus eksemfrihet hos 35 % mot 15 % med vehikel. Subjektiv förbättring och klådfrihet ses hos 60 % respektive 30 % (9).

#### Vuxna

I en sexmånadersstudie, där patienterna med moderat till svårt atopiskt eksem behandlades med pimekrolimus alternativt vehikel morgon och kväll, registrerades det antal dagar som grupp II-steroid inte behövde användas. I pimekrolimusgruppen användes grupp II-steroid under 14 % och i kontrollgruppen under 38 % av dagarna. Cirka 45 % respektive 19 % av patienterna hade ingen flare up under observationsperioden (10).

## Biverkningsprofil

### Takrolimus

#### Barn

Någon kontrollerad långtidsuppföljning av alla säkerhetsaspekterna finns inte. Däremot finns utförliga data från en treveckorsstudie där man jämför biverkningarna med en kontrollgrupp som får grupp I-steroidsalva. I det perspektivet är de lokala hudreaktionerna från applikationsstället de enda intressanta. Takrolimussalvan ger sveda, klåda och follikuliter hos 20, 12 respektive 5 % jämfört med 7, 7 respektive 3 % hos steroidsalvan. Svedan är värst de första fyra dagarna medan klådan kan kvarstå relativt oförändrad några veckor och i så fall lika hos bägge salvorna. Det finns även en rad allmänsymtom och katarrala tillstånd som är lika vanliga i de bägge behandlingsgrupperna (11).

I en okontrollerad ettårsstudie finns sveda, klåda och hudinfektioner hos 26, 23 respektive 11 % av patienterna (12).

#### Vuxna

Vuxenklientelet uppvisar en liknande profil där sveda, alkoholintolerans, hyperestesi och follikulit är de symtom som är signifikant vanligare i takrolimusgruppen jämfört med vehikelgruppen. För övriga hudinfektioner finns det inga säkra belägg för en ökad prevalens hos de takrolimusbehandlade patienterna (13). Alkoholintoleransen, som manifesterar sig som hudrodnad på behandlade hudtytor, beror sannolikt på en hämmad metabolism av alkohol med ansamling av acetaldehyd. Det finns en rapport om att aspirin kan motverka denna hudmanifestation av alkoholintolerans (14).

### Pimekrolimus

#### Barn

I två separata studier rapporteras sveda på applikationsstället hos cirka 10 % av patienterna i både pimekrolimus- och vehikelgruppen (8,9).

### Vuxna

Bland äldre eksempatienter var lokala reaktioner på applikationsstället i form av sveda och klåda vanligare med siffror upp mot 25 % och där vehikeln gav symptom hos cirka 10 %. Symtomen var relativt snabbt övergående och gav sällan anledning att avbryta behandlingen. Det är möjligt att barnen egentligen upplever samma sensationer i huden men har svårt att verbalisera skillnaden mellan symptom relaterade till själva eksemet och det som kan emanera från krämen (15).

För både barn och vuxna gäller att incidensen hudinfektioner är densamma hos pimekrolimusbehandlade patienter som hos patienter som fått vehikel eller lokala steroider (15,16).

### Carcinogenes

I detta sammanhang är det angeläget att även diskutera möjligheten av att kalcineurinhämmarna kan bidra till att öka cancerfrekvensen i huden vid långvarig användning. I material med immunsupprimerade och transplanterade patienter stiger risken för hudcancer med observationstidens längd (17). Man har diskuterat två olika mekanismer, dels om immunsuppressionen tillåter maligna celler att utvecklas och dels om det finns en direkt onkogen effekt av tillförda läkemedel. Framför allt är cancerutveckling hos cyklosporin A-behandlade patienter uppmärksammat (18). Här har man visat *in vitro* att kalcineurin är av betydelse för UV-inducerad DNA-reparation (19). Mekanismen är att både cyklosporin A och takrolimus genom dosberoende hämning av kalcineurin förhindrar uppregleringen av syntesen av DNA-polymeras  $\beta$  (20). Härigenom försvåras den endogena DNA-reparationen.

Det finns en långvarig erfarenhet av behandling av huden med såväl UV-ljus som potenta steroider hos eksem- och psoriasispatienter. I detta sammanhang har man inte uppmärksammat någon påtaglig ökning av förekomsten av hudcancer. Därför förefaller den immunsuppression vi får av lokalbehandling vara av underordnad betydelse. Däremot är vår erfarenhet av kalcineurinhämmarna i sammanhanget mycket begränsad. Rimligen bör det betyda försiktighet vid behandling under pågående UV-terapi eller under sommarmånaderna tills vi hinner få tillräckligt lång observationstid av tillräckligt många patienter.

### Referenser

- Goto T, Nakagawa H. Development of tacrolimus ointment. In: Ruzicka T, Reitamo S, eds. Tacrolimus ointment. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2003: 81–98.
- Stuetz A, Grassberger M, Meingasser JG. Pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) – preclinical pharmacological profile and skin selectivity. *Semin Cutan Med Surg* 2001;20:233–41.
- Undre NA. Pharmacokinetics of tacrolimus ointment: Clinical relevance. In: Ruzicka T, Reitamo S, eds. Tacrolimus ointment. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2003:99–110.
- Assman T, Homey B, Ruzicka T. Tacrolimus as an immunomodulator. In: Ruzicka T, Reitamo S, eds. Tacrolimus ointment. Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag, 2003:111–26.
- Paller A, Eichenfield LF, Leung DYM, et al. A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol* 2001;44: S47–57.
- Reitamo S, Harper J, Bos JD, et al. 0.03 % tacrolimus ointment applied once or twice daily is more efficacious than 1 % hydrocortisone acetate in children with moderate to severe atopic dermatitis: results of a randomized double-blind controlled study. *Br J Dermatol* 2004;150:554–62.
- Reitamo S, Rustin M, Ruzicka T, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:547–55.
- Kapp A, Papp K, Bingham A, et al. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:277–84.
- Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1 % in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:495–504.
- Meurer M, Fölster-Holst R, Wozel G, et al. Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six-month study. *Dermatology* 2002;205:271–7.
- Reitamo S, Van Leent EJM, Ho V, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:539–46.
- Kang S, Lucky AW, Pariser D, et al. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *J Am Acad Dermatol* 2001;46:S58–64.
- Reitamo S. Clinical experience in adults. In: Ruzicka T, Reitamo S, eds. Tacrolimus ointment. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2003:129–60.
- Ehst BD, Warshaw EM. Alcohol-induced application site erythema after topical immunomodulator use and its inhibition by aspirin. *Arch Dermatol* 2004;140:1014–15.
- Luger T, Lahfa M, Fölster-Holst R, et al. Long-term safety and tolerability of pimecrolimus cream 1 % and topical corticosteroids in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *J Dermatol Treat* 2004;15:169–78.
- Wahn U, Bos JD, Goodfield M, et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics* 2002;110:e2 1–8.
- Marcén R, Pascual AM, Tato JL, et al. Influence of immunosuppression on the prevalence of cancer after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2003;35:1714–6.
- Herman M, Weinstein T, Korzets A, et al. Effect of cyclosporin A on DNA repair and cancer incidence in kidney-transplant recipients. *J Lab Clin Med* 2001;137:14–20.
- Herman M, Ori Y, Chagnac A, et al. DNA-repair in mononuclear cells: Role of serine/threonine phosphatases. *J Lab Clin Med* 2002;140:255–62.
- Ahlers C, Kreideweiss S, Nordheim A, et al. Cyclosporin A inhibits  $Ca^{2+}$ -mediated upregulation of the DNA repair enzyme DNA polymerase  $\beta$  in human peripheral blood mononuclear cells. *Eur J Biochem* 1999;264:952–9.