



Riktig bruk av lokaltvirkende immunmodulerende stoffer ved atopisk eksem

Kalcineurinhemmere er en ny gruppe immunmodulerende legemidler til lokal behandling av atopisk eksem. Virkestoffene takrolimus (Protopic) og pimekrolimus (Elidel) tilhører denne gruppen. Det har vært - og er - diskusjoner om sammenheng mellom bruk av disse preparatene og utvikling av hudkreft og lymfomer (1-3). Statens legemiddelverk arrangerte derfor et ekspertmøte for å komme frem til en anbefaling om kalcineurinhemmeres plass i lokalbehandling av atopisk eksem.

Deltagere var (alfabetisk etternavn)

- Seksjonsoverlege Joar Austad, Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF, Oslo
- Allmennpraktiker Marit Gjølme, Porsgrunn legesenter, Porsgrunn
- Seksjonsoverlege Dag Sollesnes Holsen, Haukeland Universitetssykehus, Bergen
- Avd. overlege, Theis Huldt-Nystrøm, Sykehuset Levanger, Levanger
- Overlege Helge Mo, Sykehuset i Haugesund, Haugesund
- Overlege Cato Mørk, Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF, Oslo
- Overlege Nina Teigen, Universitetssykehuset i Nord-Norge, Tromsø

Sammendrag:

Kalcineurinhemmere tilhører en ny gruppe immunmodulerende stoffer som er andrevalg ved lokal behandling av atopisk eksem. Førstevalg er fremdeles lokale steroider. Kalcineurinhemmere er andrevalget fordi langtidseffekter på lokal immunrespons i hud og insidens av hudkreft/maligne sykdommer ikke er kjent. Det er viktig å gi pasientene informasjon om at riktig bruk av steroider, inkludert gruppe 1-2 steroider i ansiktet, er adekvat behandling av atopisk eksem.

Steroidbivirkninger som atrofi og striae sees særlig ved lang tids bruk av potente steroider.

Kalcineurinhemmere ansees å være et viktig supplement ved lokalbehandling av atopisk eksem, særlig på områder med tynn hud som ansikt og hals. De kan også ha effekt på håndeksem hos barn, men ikke hos voksne. De kan brukes alternerende med steroider, men ikke samtidig med verken steroider eller lysbehandling. Behandlingen med kalcineurinhemmere bør være intermitterende og kortvarig.

Innledning:

Statens legemiddelverk har tidligere utgitt en terapianbefaling om [Atopisk dermatitt \(1999\)](#) (4) som gir en innføring i epidemiologi, etiologi og patogenese av atopisk eksem.

Kalcineurinhemmere til lokal bruk er den største nyheten innen behandling av atopisk eksem siden steroidene ble introdusert på 1950-tallet. Selv om steroider fremdeles er førstevalg, er kalcineurinhemmere et viktig supplement ved lokalbehandling av atopisk eksem. Støttebehandling med fuktighetskrem og andre mykgjørende midler har også en viktig plass i behandlingen (5, 6). Preparatene Protopic (7) og Elidel (8) kom på det norske markedet i henholdsvis 2002 og 2003. De hadde da vært markedsført i USA siden henholdsvis 2000 og 2001. Den eksakte virkningsmekanismen for kalcineurinhemmerene er ikke fullstendig klarlagt, men de hemmer blant annet cytokininproduksjonen (IL-4, IL-10 og interferon gamma) i T-cellene (7, 8).

Bruk av fuktighetskrem er basisbehandling både hos barn og voksne ved atopisk eksem



Både pimekrolimus og takrolimus bør initieres av leger med erfaring i diagnostisering og behandling av atopisk dermatitt. Allmennpraktikere som mener å inneha slik kompetanse, kan forskrive disse preparatene. I motsetning til steroider gir kalcineurinhemmerne verken hudatrofi eller påvirkning av det intraokulære trykket ved bruk på øyelokk. Ulempen er usikkerhet vedrørende utvikling av hudkreft og lymfom ved bruk lokalt; dette har vært diskutert av legemiddelmyndighetene i USA og i Europa.

Bakgrunnen for diskusjonen var rapporter om [kreft både hos mennesket](#) (9) og i dyrestudier. Det var også indisier på økt bruk utenom godkjent indikasjon, inkludert forskrivning til barn under 2 år, både innen EU og i USA. Amerikanske legemiddelmyndigheter (FDA) var først ute med å utstede en offentlig advarsel om [mulig kreftrisiko ved bruk av disse legemidlene](#) (mars 2005) (1). EUs legemiddelmyndigheter foretok en tilsvarende gjennomgang både av data rapportert etter markedsføring, samt data fra kliniske -, nonkliniske - og epidemiologiske studier. Det ble i 2006 konkludert med at sammenhengen mellom utvikling av kreft og bruk av kalcineurinhemmere verken kunne bekrefte eller avkreftes (2). Preparatene må være i bruk i minst 10 år for å få tilstrekkelig datagrunnlag til å avklare om bruken er forbundet med økt risiko for kreft. Men allerede da preparatene kom på markedet ble produsentene pålagt kliniske studier for å følge med på mulige uheldige langtidseffekter og spesielt kreftrisikoen. I mellomtiden, som et "føre-vår-prinsipp", bør både [forskrivere og pasienter utvise større varsomhet ved bruk av kalcineurinhemmere enn tidligere](#) (3).

Risikoen for maligne langtidseffekter betraktes som en klasseeffekt. Forskrivere og pasienter bør utvise forsiktighet ved bruk av kalcineurinhemmere.

Forskrivningsdata i Norge

I Norge ble pimekrolimus relativt sett benyttet mer hos små barn enn takrolimus (tabell 1). En medvirkende årsak kan være at Elidel fikk førstevalgindikasjon ved godkjenning, mens Protopic fikk andrevalg. På grunn av mulig sammenheng mellom utvikling av hudkreft og lymfom, er begge preparatene nå andrevalg ved atopisk eksem - både i Europa og USA. Ingen av preparatene er godkjent for bruk hos barn under 2 år.

Tabell 1. Forskrivningsdata i Norge av pimekrolimus og takrolimus i 2004 til 2006

Forskrivningsdata	Pimekrolimus (Elidel)			Takrolimus (Protopic)		
	2004	2005	2006	2004	2005	2006
Totalt antall resepter	4 349	4 218	3 696	5 533	4 551	3 947
0-9 år	27,6 %	22,0 %	16,6 %	15,3 %	13,4 %	9,8 %
10-19 år	15,0 %	16,0 %	16,1 %	14,6 %	15,3 %	15,3 %
20-59 år	47,6 %	50,5 %	53,8 %	57,5 %	57,1 %	59,7 %
60-90+ år	9,8 %	11,4 %	13,5 %	12,5 %	14,2 %	15,2 %

Data fra Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt^a

Tabell 1 viser noe nedgang i antall forskrivninger og i bruk hos barn 0-9 år fra 2004 til 2006, trolig på grunn av økt fokus på kreftrisiko. Den prosentvise andelen i andre aldersgrupper enn 0-9 år, er forholdsvis uendret i perioden. Immunsystemet hos barn under 2 år er fortsatt under utvikling. Ved lokalbehandling er det lite systemiske effekter av kalcineurinhemmere på grunn av lav absorpsjon gjennom huden. Det er allikevel verd å merke seg at kroppsoverflaten i forhold til kroppsvolumet er relativt sett større hos små barn, og immunsystemet er også mindre utviklet, enn hos voksne. Hos pasienter med defekter i hudbarrieren er det større muligheter for systemeffekter etter lokal applikasjon av kalcineurinhemmere enn hos de med intakt hud (7).

^a Data fra Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt, er basert kun på individer med fullt fødselsnummer.



Kort om kalcineurinhemmer-preparatene

Indikasjon: Behandling av pasienter i aldersgruppen 2 år og oppover med mild eller moderat (Elidel) eller moderat til alvorlig (Protopic) atopisk eksem når behandling med lokale kortikosteroider er frarådet eller ikke er mulig, for eksempel;

- Manglende effekt eller intoleranse overfor lokale kortikosteroider
- Langtidsbruk i ansikt og på hals

Begge virkestoffene har andrevalgsindikasjon (7,8), bortsett fra i ansikt (f eks periorbitalt eksem) og på hals.

Sammenlignende studier

Pimekrolimus har vist signifikant dårligere effekt enn lokale steroider; gruppe 1 (ansikt) og 2 (kropp) (10). Takrolimus 0,1% hadde tilsvarende effekt som hydrokortisonbutyrat (gruppe 2) på atopisk eksem hos voksne, mens takrolimus 0,03% hadde signifikant dårligere effekt (11). Når det gjelder sammenligning mellom takrolimus og pimekrolimus gjorde Paller et al (2005) en samleanalyse av tre studier (to med barn i alderen 2-15 år og en med voksne): Både i hver av studiene og i den samlede analysen ble det funnet signifikant bedre og raskere innsettende effekt av takrolimus salve 0,03 % og 0,1 % enn av pimekrolimus krem 1 % (12). På den annen side fant Kempers et al (2004) tilsvarende klinisk effekt av begge kalcineurinhemmerne hos barn med moderat atopisk eksem (13).

Pimekrolimus/takrolimus – generelt sett andrevalg ved atopisk eksem:

- Langtidseffekter på lokal immunrespons i hud og insidens av kreft er ikke kjent.
- Kalcinurinhemmer bør ikke påsmøres potensielt premaligne eller maligne hudlesjoner.

Generelle forsiktighetsregler (7,8): Dersom det oppstår bakteriell eller viral infeksjon på behandlet hudområde, bør det tas pause i behandlingen med kalcineurinhemmeren til infeksjonen er gått tilbake. Hvis pasienten derimot får en infeksjon som krever systemisk antibiotikabehandling, f eks pneumoni, kan lokal behandling med kalcineurinhemmer fortsette.

Soleksponering av huden bør begrenses, og samtidig bruk av ultrafiolett (UV) lys fra solarium, behandling med UVB eller UVA i kombinasjon med psoralener (PUVA) bør unngås. Videre bør kontakt med øyne og slimhinner unngås.

Dersom pasienten utvikler lymfadenopati, bør etiologien undersøkes nøye. Behandlingen med kalcineurinhemmer skal avbrytes om det ikke finnes en klar årsak til lymfadenopati eller ved akutt infeksjøs mononukleose. Pasienten bør følges opp til lymfadenopati går tilbake.

Vaksinasjon: Det anbefales at pasienter med utbredt eksem vaksineres i behandlingsfrie intervaller. Det angis 14 dager mellom siste påføring av takrolimus og vaksinasjonen. Ved bruk av levende, svekket vaksine bør denne perioden utvides til 28 dager.

Bivirkninger: Svært vanlige bivirkninger i huden for begge virkestoffene er en varm/brennende følelse, og for takrolimus i tillegg kløe. Disse bivirkningene er som oftest av mild til moderat alvorlighetsgrad og går vanligvis over innen en uke etter påbegynt behandling. Årsaken til den brennende følelsen er ukjent. Den er sannsynligvis ikke influert av endrede nivåer av nevromediatorer i huden, av substans P eller kalsitonin genregulerende peptid (GCRP) (upublisert studie, Novartis).



Initial svie/brenning er en vesentlig årsak til at pasientene selv stopper behandlingen med lokale kalcineurinhemmere.

For å motivere pasienten til å opprettholde behandlingen er det derfor viktig å informere om at initial svie/brenning i huden er en vanlig, men forbigående bivirkning.

Klinisk erfaring tilsier at pasienter som viser manglende effekt og/eller toleranse på det ene preparatet, kan respondere på det andre.

Takrolimus er laget på salvebasis (hvit vaselin/parafin/voks) og kan medføre irritasjon og kløe. Pimekrolimus har en kremformulering med cetyl- og stearylalkoholer som kan forårsake lokale hudreaksjoner, samt propylenglykol som kan forårsake hudirritasjon.

Alkoholintoleranse er en vanlig bivirkning ved takrolimus, men sjelden for pimekrolimus. Kort tid etter inntak av alkohol, selv bare ett glass vin siste døgn, kan medføre rødme/flushing og svie i ansiktet.

Misfarging av hud (hypo-/hyperpigmentering) kan i sjeldne tilfeller oppstå. Hypo/hyperpigmentering kan være uavhengig av legemiddel og oppstå etter hudinflamasjon, spesielt hos mørkhudede. Alvorlig inflammasjon kan gi flekkvis eller homogen hyperpigmentering. Hudområder med eksem brunes mindre av sol enn uaffisert hud og kan fremstå som lysere flekker. Kalcineurinhemmere kan forsterke eller forårsake en slik misfarging.

Behandling av akutt atopisk eksem: Steroider

Akutt eksem skal dempes/roes ned med steroider som appliseres på affisert område. Styrken på kortikosteroidpreparatet avhenger blant annet av pasientens alder, eksemets lokalisasjon, graden av inflammasjon, og hvilken behandling som tidligere er benyttet. Avhengig av eksemet kan generelt følgende anbefaling gis:

- lett/moderat eksem hos småbarn: gruppe 1 hhv gruppe 2 steroid
- lett/moderat eksem hos store barn og voksne: gruppe 2-3 hhv gruppe 2-4 steroid
- kraftig/meget utbredt eksem hos både barn og voksne bør henvises til spesialist.

Etter at eksemet er dempet ned, skal steroidpreparatet fortsatt brukes i noen dager, gjerne til man ikke lenger kan kjenne eksemet. Vedlikeholdsbehandling med et svakere steroid er gjerne et par ganger i uken. ***Det er viktig å informere pasienten om, og oppfordre til, riktig bruk av steroider.***

I vedlikeholdsbehandlingen av eksem med lokale steroider kan det være aktuelt å alternere med kalcineurinhemmere på egnede lokalisasjoner. Dette vil gi steroidfrie perioder.

Praktisk bruk av kalcineurinhemmere:

Pimekrolimus/takrolimus:

- bør ikke påføres som okklusjonsbehandling
- kliniske infeksjoner på behandlingsstedet bør være leget før behandlingen igangsettes

Spesielt for takrolimus:

- mykgjørende kremer bør ikke påføres på samme område innen 2 timer før og 2 timer etter påføring av salven

Kalcineurinhemmere skal smøres i et tynt lag på de affiserte hudområdene to ganger daglig. Salver og kremer bør alltid masseres lett inn i huden. Ved bruk i ansiktet bør salven/kremen først appliseres på et begrenset område for å prøve ut toleransen for svie og brenning. Det er rapportert mindre grad av svie med pimekrolimus (8%) enn med takrolimus (19%) hos barn i en



sammenlignende studie (13). Klinisk erfaring tilsier likevel at pasienter som viser manglende effekt og/eller toleranse på det ene preparatet, kan respondere på det andre.

Når behandlingen med kalcineurinhemmer opphører, er det ikke uvanlig med oppblussing av eksemet, men eksemet er ikke hissigere enn det var i utgangspunktet.

Behandlingsvarighet: Behandlingen bør være intermitterende og kortvarig. En vanlig strategi er å starte med kalcineurinhemmer straks pasienten merker økende eksemaktivitet, og fortsette behandlingen til eksemet er under kontroll. Generelt kan det sees en bedring med takrolimus innen én uke etter at behandlingen er startet. Dersom det ikke sees tegn til bedring etter to ukers behandling, bør andre behandlingsmuligheter vurderes. Dersom det ikke sees bedring etter seks uker med pimekrolimus, eller ved forverring av sykdommen, bør behandling opphøre.

Ved manglende effekt eller forverring av symptomene under behandling med kalcineurinhemmere bør man skifte til lokalt steroid eller henvise pasienten til spesialist. Differensialdiagnoser til atopisk eksem bør vurderes.

Tabell 2: Skjematisk oversikt av behandling av atopisk eksem hos voksne

Voksne	Førstevalg	Andrevalg
- Kropp og ekstremiteter	Steroider gr. 2-4 ¹ daglig i 14 d for å dempe ned det akutte eksemet. Deretter steroider (gr. 2-3) to til tre dager per uke så lenge det er behov ² . Ved utilstrekkelig effekt i løpet av 4-6 uker, gjenta daglig bruk eller gå til andrevalg.	Lokale steroider med tillegg av: - lysbehandling hos hudlege. - kalcineurinhemmer ³ (bør ikke brukes sammen m/lys)
- Ansikt/hals	Steroider gr. 1-2 daglig i 1-2 uker. (Peri-orbitalt eksem kun gr. 1 steroid.) Gjenta i kortere perioder etter behov med ca 14 dagers opphold mellom behandlingene. Hvis det er utilstrekkelig effekt av dette regimet, gå til andrevalg.	Kalcineurinhemmere er ofte egnet som monoterapi: - brukes etter behov ⁴ - kan brukes intermitterende med lokale steroider i korte perioder
- Hender	Steroider gr. 2-4 daglig i 14 d ¹ . Deretter steroider (gr. 2-3) to til tre dager per uke så lenge det er behov ² . Ved utilstrekkelig effekt i løpet av 4-6 uker, gjenta daglig bruk eller gå til andrevalg. Kalcineurinhemmere har erfaringsmessig vist dårlig effekt på håndeksem hos voksne ⁵	Lokale steroider med tillegg av: - Lysbehandling (14-16) Kronisk tørt håndeksem: - Tjærepreparater (1-3%) én gang daglig intermitterende med steroider (17, 18)

¹ Best resultat oppnås på sikt ved å dempe eksemet raskt ned med et sterkt steroid (19). ²Gr. 3 steroider kan brukes som vedlikeholdsbehandling (19), men ikke gr. 4. ³Brukes intermitterende med steroider. ⁴Ved manglende effekt bør det henvises til spesialist. ⁵ Kronisk håndeksem er en vanlig form for kontakteksem (allergisk- eller iritasjonsindusert) og har en annen genese enn atopisk eksem. Pimekrolimus er ikke vist å gi signifikant klinisk effekt ved håndeksem (upublisert studie, Novartis)



Tabell 3: Skjematisk oversikt av behandling av atopisk eksem hos barn

Barn 2-16år	Førstevalg	Andrevalg
- Kropp og ekstremiteter	Steroider gr.1-3 ¹ daglig i 14 dager. Deretter steroider (gr.1-2) to til tre dager per uke så lenge det er behov ² . Ved utilstrekkelig effekt i løpet av 4-6 uker, gjenta daglig bruk eller gå til andrevalg.	Lokale steroider ved oppbluss med tillegg av: - Kalcineurinhemmer ³ - Lysbehandling hos hudlege (> 7år). - Tjærepreparater (1-3%) på tørt og kronisk eksem
- Ansikt/hals	Steroider gr.1-2 daglig i 1-2 uker. Gjenta i kortere perioder etter behov med ca 14 d opphold mellom behandlingene. Hvis utilstrekkelig effekt av dette regimet, gå til andrevalg.	Kalcineurinhemmere er ofte egnet som monoterapi: - brukes etter behov ⁴ - kan brukes intermitterende med lokale steroider i korte perioder
- Hender	Steroider gr. 2-3 daglig i 14 dager ¹ . Deretter to til tre dager per uke så lenge det er behov ² . Ved utilstrekkelig effekt i løpet av 4-6 uker, gjenta daglig bruk eller gå til andrevalg.	Lokale steroider med tillegg av: - Kalcineurinhemmere ³ kan erfaringsmessig ha god effekt på håndeksem hos yngre barn. - Lysbehandling kan være aktuelt hos eldre barn (skolebarn). Kronisk tørt håndeksem: - Tjærepreparater (1-3%) én gang daglig intermitterende med steroider (14, 15)

¹ Best resultat oppnås på sikt ved å dempe eksemet raskt ned med et sterkere steroid (19). ² Gr. 3 steroider skal **ikke** brukes som vedlikeholdsbehandling hos små barn. ³ Brukes intermitterende med steroider. ⁴ Ved manglende effekt bør det henvises til spesialist

Husk:

- **Bruk av fuktighetskrem er basisbehandling både hos barn og voksne ved atopisk eksem**
- **Akutt eksem dempes ned med steroider**
- **Det er viktig å instruere pasienten om riktig bruk av steroider**
- **Kalcineurinhemmere er andrevalg som skal brukes med forsiktighet; de er viktig supplement ved lokalbehandling av atopisk eksem, særlig på områder med tynn hud**

Referanser:

1. [Elidel og Protopic: Bekymring for mulig kreftrisiko](#) (18. mars 2005)
2. [Informasjon fra EMEA](#) (27. mars 2006)
3. [Atopisk eksem – nye presiseringer om riktig bruk av Elidel \(pimecrolimus\) og Protopic \(tacrolimus\)](#) (30.mars 2006)
4. [Behandling av atopisk dermatitt](#), Nytt om legemidler, 1999; 22 (suppl 4): 1-32.



5. Loden M, Andersson AC, Lindberg M. Improvement in skin barrier function in patients with atopic dermatitis after treatment with a moisturizing cream (Canoderm). [Br J Dermatol 1999; 140\(2\): 264-7.](#)
6. Chamlin SL, Kao J, Frieden IJ, Sheu MY, Fowler AJ, Fluhr JW, et al. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. [J Am Acad Dermatol 2002; 47\(2\): 198-208.](#)
7. Søk i [database](#) for preparatomtale for Elidel
8. Søk i [database](#) for preparatomtale for Protopic
9. [Pitts, MR. Post-marketing cases of tumors reported with the topical immuosuppressants \(Calcineurin Inhibitors\), Pediatric Advisory Committee meeting, FDA.](#) 15. februar 2005
10. [Legemiddelanmeldelse Elidel](#), Statens legemiddelverk 2006
11. 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\(3\):547-55.](#)
12. Kempers S, Boguniewicz M, Carter E et al. Randomized investigator-blinded study comparing pimecrolimus cream 1% with tacrolimus ointment 0.03% in the treatment of pediatric patients with moderate atopic dermatitis. [JAAD 2004; 51:515-525.](#)
13. Paller AS, Lebwohl M, Fleischer AB Jr. et al. Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream with a similar safety profile in the treatment of atopic dermatitis: results from 3 randomized, comparative studies. [JAAD 2005; 52: 810-822.](#)
14. Warshaw EM. Therapeutic options for chronic hand dermatitis. [Dermatol Ther 2004;17: 240-50.](#)
15. Sjøvall, P. and Christensen, O.B. Local and systemic effect of UVB irradiation in patients with chronic hand eczema. *Acta Derm Venereol*, 1987; 67, 538.
16. Tegner, E. and Thelin, I. PUVA treatment of chronic eczematous dermatitis of the palms and soles. *Acta Derm Venereol*, 1985; 65, 451.
17. Hunter, J.A.A. *Clinical Dermatology*. Blackwell Science, 1995.
18. Fyrand, Ole. *Har ditt barn eksem?* Tanum Norli, 1984.
19. Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. [Br J Dermatol 2002; 147\(3\):528-37.](#)

Opplysninger om mulige interessekonflikter	
Austad, Joar	Klinisk utprøving: Elidel og Protopic Foredrag for: Novartis og Astellar
Gjølme, Marit	Ingen
Holsen, Dag Sollesnes	Foredrag for: Novartis Støtte til kongressdeltagelse: Novartis
Huldt-Nystrøm, Theis	Klinisk utprøving: Elidel Foredrag for: Novartis Støtte til kongressdeltagelse: Novartis og Astellas
Mo, Helge	Ingen
Mørk, Cato	Ingen
Teigen, Nina	Ingen

Faglig redaktør:

Edel Holene, dr. scient, Seniorrådgiver

edel.holene@legemiddelverket.no

Avdeling for legemiddelbruk