



Dansk Dermatologisk Selskab

EMNE:

Udredning og behandling af patienter med atopisk dermatitis.

FORFATTERE:

Mette Deleuran, (formand for udvalget), Berit Carlsen (repræsentant for og udpeget af YD), Simon Francis Thomsen (repræsentant for YD), Elisabeth Holm (repræsentant for speciallægepraksis og udpeget af DDO), Charlotte Mørtz og Christian Vestergaard (repræsentanter for hospitalssektoren).

KONTAKTPERSON:

Mette Deleuran, mettdele@rm.dk.

INDHOLDSFORTEGNELSE:

Målgruppe: Dermatologer og uddannelsessøgende læger indenfor det dermato-venerologiske speciale, samt læger indenfor andre specialer, med særlig interesse for dermatologi.

BAGGRUND:

Atopisk dermatitis er en kronisk, eller kronisk tilbagevendende, eksemsygdom og en af de hyppigste hudsygdomme i Danmark. Incidensen i Danmark har været støt stigende gennem de sidste 50 år men ser nu ud til at flade ud. Lignende stigninger er fundet i det øvrige EU (2).

Sygdommen debuterer i de tidlige barneår: 60% inden for 1-1½ leveår; hovedparten inden for de første 5 leveår. Omkring 10% debuterer efter 5 års alderen. Debut i voksenalderen er sjælden. 40-60% har recidiverende eksem eller mere persisterende, kronisk sygdom; eventuelt med persistens ind i voksenalderen. Hovedparten har mild-moderat sygdom med aftagende sværhedsgrad de første leveår.

Den præcise patogenetiske mekanisme for atopisk dermatitis er ikke klarlagt, men flere faktorer gør sig gældende: en Th2 polarisering af immunresponsen med deraf følgende øget produktion af IgE, en defekt hudbarriere, der hos ca. 1/3 skyldes en mutation i genet, der koder for overfladeproteinet filaggrin, samt en øget mængde af IgE-medierede allergier.

Atopisk eksem er associeret til IgE produktion, astma bronkiale, allergisk rhino-konjunktivitis, type I hypersensibilitet samt primært i voksenalderen med kontakteksem og håndeksem af både den allergiske og irritative type. Op til 70% af børn med svær atopisk dermatitis udvikler astma sammenlignet med 20-30% af børn med mild atopisk dermatitis. Ca. 30% udvikler allergisk rhinokonjunktivitis.

Målene for behandling af atopisk dermatitis er:

- 1) Kontrol af akutte tilfælde med opblussen
- 2) Vedligeholdelsesbehandling når huden er i ro
- 3) Behandling af komplikationer, f.eks. infektioner
- 4) Uddannelse af patienten og patientens familie til at håndtere sygdommen og dens behandling, således at livskvaliteten øges.

Behandlingen kan være topikal, systemisk eller begge dele, afhængigt af sværhedsgraden samt kontrol af forværrende faktorer (3, 4).

FORVÆRRENDE FAKTORER

Flere faktorer kan have indflydelse på det kliniske forløb af atopisk eksem og betydningen heraf bør vurderes ved den primære konsultation samt ved persisterende eksem / svigtende eller manglende behandlingseffekt.

Irritanter

Atopisk eksem tredobler risikoen for håndeksem, der typisk udvikles i tidlig voksenalder. Patienter med atopisk eksem har en nedsat tolerance over for irritanter på grund af øget permeabilitet, nedsat tærskel for udvikling af inflammation og øget reaktivitet i huden ved udsættelse for irritanter. Samtidig forekomst af filaggrin null mutationer forværrer disse faktorer og øger risikoen for irritativt kontakteksem yderligere. Hyperreaktiviteten er både til stede i klinisk normal hud og tør hud.

Ved mistanke om betydende irritativ påvirkning bør eksponeringer identificeres (fx vådt arbejde, handskebrug, hyppig håndvask og desinfektion, kontakt med detergenter og olie, mekaniske påvirkninger, uld og grove tekstiler). Påvisning af filaggrin null mutationer kan understøtte patient compliance til undgåelse af våde erhverv (5, 6).

Infektioner

Op mod 90 % af patienter med atopisk eksem er koloniserede med *S. aureus*. Såvel læsionel som non-læsionel hud kan være koloniseret. Koloniseringsraten og -densiteten samt kolonisering med superantigen-producerende stammer af *S. aureus* er korreleret med sygdommens sværhedsgrad og persisterende inflammation.

Patienter med atopisk dermatitis har en øget tendens til at udvikle disseminerede virale infektioner i huden, hvoraf dissemineret infektion med *Herpes simplex Virus* (eczema herpeticum) og pox virus forårsagende *Molluscum contagiosum* er de vigtigste. Svær og ubehandlet atopisk dermatitis, head-and-neck dermatitis, tidligere eczema herpeticum og herpes simplex infektion samt filaggrin-mutationer øger risikoen for eczema herpeticum.

Sensibilisering over for *Malassezia* ses hos patienter med head-and-neck dermatitis. Koloniseringsdensiteten af *Malassezia* er ikke øget. Eradikation er korreleret med bedring af eksem og nedsat forbrug af lokalsteroid, men fuldstændig eradikation er dog ofte ikke mulig, da *Malassezia* er en del af normalfloraen.

Ved mistanke om betydende infektion bør der foretages relevant mikrobiologisk diagnostik (7).

Fødevarer (9-11)

Blandt patienter med atopisk dermatitis forekommer fødevarerallergi hyppigst hos små børn (< 6 år) med moderat til svært eksem, mens reaktioner på fødevarer yderst sjældent debuterer hos større børn og voksne.

En dansk populationsbaseret undersøgelse viste, at 14.8 % af børn mellem 0 og 6 år med atopisk dermatitis havde fødevarerallergi. Undersøgelsen viste samtidig, at blandt børn med fødevarerallergi havde 90 % atopisk dermatitis.

De hyppigste fødevareallergener hos børn er mælk, æg, peanut, hasselnød samt fisk (8, 9).

En klinisk relevant reaktion på fødevareallergener viser sig langt oftest som en straksreaktion, hvor barnet kan udvikle urticaria, astma, rhinitis eller mavesymptomer og evt. Anafylaksi, mens det spiser, mens senere aktivering af selve eksemet ikke er overbevisende dokumenteret. I litteraturen beskrives isoleret senreaktion med eksem hos ca. 12% af børn med atopisk dermatitis (10).

Udredning for fødevareallergi hos børn under 6 år med AD skal altså således primært ikke gennemføres af hensyn til eksemets udbredelse eller sværhedsgrad, men fordi det er vigtigt at erkende en komplicerende fødevareallergi for at undgå alvorlige straks allergiske reaktioner, herunder anafylaksi.

Alle børn under 6 år bør vurderes for en eventuel komplicerende fødevareallergi, specielt børn med moderat til svært eksem, behandlingsrefraktært eksem, eller anden samtidig atopisk sygdom. Hvis der er begrundet mistanke bør der foretages allergi udredning.

Diagnosen fødevareallergi stilles ved dobbelt blind placebokontrolleret fødevareprovokation (DBPCFC) eller åben kontrolleret fødevareprovokation. Hudpriktest med friske fødevarer og specifikke IgE målinger angiver sensibilisering, men kræver provokation med henblik på om sensibiliseringen er klinisk relevant. Udredning af fødevareallergi herunder provokationer foregår under anafylaksiberedskab. Provokationen er "gold standard" for diagnosen fødevareallergi, men er også vigtig for bestemmelse af tærskelværdi, indikation for Adrenalin-pen, rådgivning af familierne. Børnene skal følges med vurderinger og evt. re-provokationer, idet mange vil vokse sig fra deres fødevareallergi (udvikle tolerans) – dette gælder primært for mælk og æg (9, 10).

Luftbårne allergener.

Aeroallergeners betydning for forværring af atopisk dermatitis diskuteres. Hos enkelte børn kan specielt husstøvmider forværre eksemet, ellers har aeroallergener overvejende betydning for komplicerende astma eller allergisk rhinoconjunctivitis (1).

Kontaktallergener.

Type IV hypersensibilitet er lige hyppigt blandt patienter med og uden atopisk eksem, trods eksperimentelt nedsat evne til at udvikle type IV hypersensibilitet blandt patienter med atopisk dermatitis. Dette gælder også børn. De hyppigste allergier blandt voksne er metaller, parfume og konserveringsmidler og blandt

børn nikkel, kobolt og parfume. Omkring 25% af alle voksne patienter med atopisk eksem har samtidig kontaktallergi. Der er en positiv sammenhæng mellem sværhedsgrad og varighed af atopisk eksem og forekomsten af type IV hypersensibilitet.

Ved mistanke om kontaktallergi bør patienten undersøges med epikutantestning. Særlig opmærksomhed henledes på, at også børn med atopisk eksem udvikler kontaktallergier og relevant testning bør gennemføres ved manglende fremgang trods relevant behandling (11, 12).

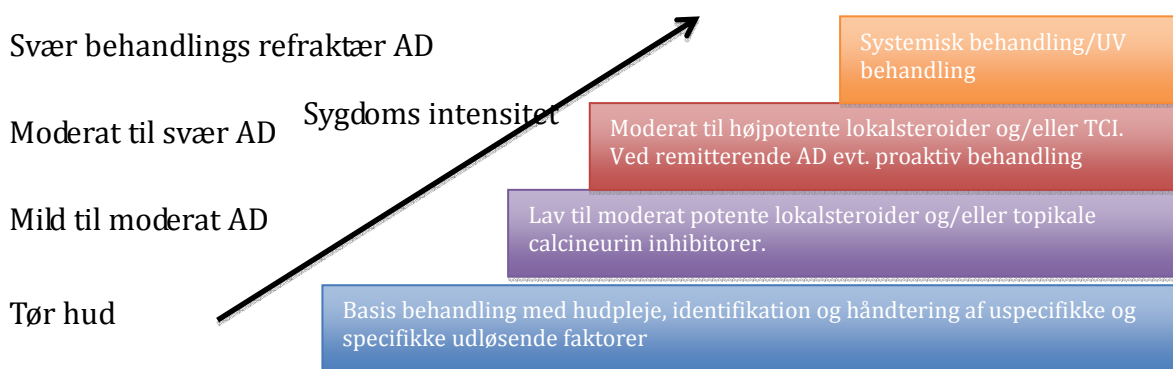
Krads, stress og sved.

Kløe og heraf følgende krads, fører til ødelæggelse af hudbarrieren med frigivelse af pro-inflammatoriske cytokiner og sekundær inflammation, men også frigørelse af intracellulære antigener fra epidermale keratinocytter.

Vedvarende psykologisk stress forværrer permeabiliteten i hudbarrieren via hæmning af syntesen af ceramider, kolesterol, frie fede syrer og ændring af corneodesmosomer, og kan forværre atopisk eksem. Stressreduktion forbedrer de kutane manifestationer.

Sved forværrer både kløe og selve eksemet, sidstnævnte formentlig på grund af øget transepidermalt vandtab (13).

BEHANDLING.



Vask

Afvaskning af huden såvel mekanisk som ved brug af antiseptiske midler såsom klorhexidinholdig sæbe kan nedbringe antallet af bakterier på huden. Det anbefales at vaske huden dagligt ved tempereret badevandstemperatur i et begrænset tidsrum og evt. under samtidig brug af badeolie for at mindske udtørring af huden. Man skal dog være opmærksom på, at sæbe samt flere antiseptiske midler er lokalirriterende, hvilket i sig selv kan have en

forværende effekt på eksemet, og at eksempelvis klorhexidin kan være sensibiliserende. En systematisk gennemgang af randomiserede undersøgelser af afvaskningsmetoder til at nedbringe stafylokokker på huden hos patienter med atopisk eksem har ikke kunnet dokumentere klinisk betydende effekt af disse manøvrer, men dette kan dog skyldes dårlig kvalitet af de inkluderede studier (14). Ved kliniske tegn på inficeret eksem kan administration af kaliumpermanganatopløsning (rødt bad) medvirke til ophelingen af eksemet. Vigtigheden af anvendelse af fugtighedscreme som angivet nedenfor, efter bad, kan ikke understreges nok.

Lokalbehandling med fugtighedscremer

Anvendelse af fugtighedscreme kan bibeholde en vis grad af hydrering af stratum corneum, idet cremen lægger sig som en beskyttende og okkluderende barriere over huden, hvilket mindsker fremkomsten af mikrofissurer og forebygger kløe (15).

Cremer med et moderat til højt fedtindhold er at foretrække frem for cremer med højt vandindhold, ligesom cremer uden parfume anbefales for at mindske risikoen for kontaktallergi. Der er ikke sikker dokumentation for forskel i virkningseffekt af de enkelte fugtighedscremer, ej heller bedre effekt af cremer indeholdende adjuverende faktorer såsom eksempelvis ceramid, og derfor er patientpræference den vigtigste faktor for valg af fugtighedscreme (16). Cremen skal appliceres op til flere gange dagligt og navnlig indenfor få minutter efter bad, hvor det hydrerede stratum corneum har øget penetration. Den mængde creme der kræves, for at opnå et signifikant klinisk respons er stor, hvilket gør, at mange patienter underdoserer mængden af anvendt creme.

Fugtighedscreme anbefales som eneste behandling af tør hud/mildt eksem samt som adjuverende behandling af moderat til svært eksem. Anvendt som adjuverende behandling har fugtighedscreme vist sig at kunne reducere behovet for, samt muligvis øge responset på behandling med topikale glucokortikoider (15). Ydermere kan hyppig anvendelse af fugtighedscreme på ophelet eksem nedsætte risikoen for genopblussen. Til tørre kroniske og kløende eksemer kan fugtighedscreme suppleres med anvendelse af tjæresalve.

Det er muligt i henhold til servicelovens §41 at søge om økonomisk dækning af udgifter til fugtighedscremer.

Behandling med topikale glucokortikoider

Topikale glucokortikoider er førstevalg til behandling af moderat til svært eksem (17). Glucokortikoider inddeles i mildt, middelstærkt, stærkt og meget stærkt virkende præparater (gruppe I-IV). De fleste børn med atopisk eksem kan behandles effektivt med gruppe I-II, og voksne med gruppe II-III. Gruppe I-II anvendes fortrinsvis i ansigtet, axiller, lyskereioner og ano-

genitalområdet, mens gruppe II-III anvendes på den øvrige del af kroppen. Gruppe IV præparater er sjældent indiceret til patienter med atopisk eksem (18). Den nødvendige mængde creme kan udregnes efter reglen om en fingerspidsenhed, hvilket svarer til den mængde af præparatet, der kan ligge på pegefingerens yderste led. Det hudareal der kan dækkes sufficient af én fingerspidsenhed svarer til begge håndflader. Ved korrekt instruktion af patienter, og navnlig forældre til småbørn med atopisk eksem, kan risikoen for bivirkninger mindskes betydeligt, ligesom tilfælde af genopblussen kan forebygges.

Til den akutte behandling af eksem er der ikke dokumentation for en væsentlig bedre effekt af at påsmøre præparaterne mere end én gang dagligt (19). Ligeledes er kortvarig behandling med potent præparat ligeså effektivt som længerevarende behandling med mildt til moderat virkende præparat og medfører formentlig mindre risiko for bivirkninger. Den akutte behandling af opblussen bør strække over 1-2 uger, hvorefter overgås til vedligeholdelsesbehandling. Ved svært eksem kan det dog være påkrævet med daglig påsmøring i en længere periode, men ved manglende klinisk respons efter 3 måneder, bør systemisk behandling overvejes.

Hudkløe udgør formentlig den vigtigste parameter for monitorering af sygdomsaktiviteten. Overgang til vedligeholdelsesbehandling skal derfor ikke foregå før hudkløen er under kontrol. Dette sker bedst i form af sjældnere applikation af samme præparatet, eksempelvis to gange ugentligt, på tidligere afficerede områder, såkaldt *proaktiv behandling*, i modsætning til *reaktiv behandling* hvor behandlingen afbrydes, når eksemet er bragt i ro, (20) genoptages ved opblussen. Sidstnævnte strategi medfører en større risiko for genopblussen samt anvendelse af en mængde topikalt steroid, der samlet set er større end ved den proaktive behandlingsstrategi målt over det samlede sygdomsforløb. Salver medfører sandsynligvis en hurtigere opheling af aktivt eksem end cremer, navnlig ved tørre eksemer, men kan være kosmetisk generende. Der er ikke forskel på effekten af de forskellige præparater indenfor samme styrkegruppe.

Topikale glucokortikoider indeholdende anti-infektiva kan anvendes til inficeret eksem, men brugen bør begrænses af hensyn til resistensudvikling og risiko for sensibilisering. Der er ikke sikker dokumentation for en bedre effekt af kombinationspræparater frem for steroidpræparater alene til behandling af inficeret eksem. Ved langvarig brug af topikale steroider kan udvikles tilvænning til behandlingen (takyfylaksi), hvilket indebærer, at eksemet responderer dårligere og dårligere på samme præparat, i hvilken situation skift til andet præparat i samme styrkegruppe anbefales. Kontaktallergi overfor glucokortikoider samt indholdsstoffer udgør en risiko, som skal overvejes som differentialdiagnose ved uforklaret svær opblussen af sygdommen, eksempelvis efter præparatskift.

Topikale calcineurin inhibitorer (TCI)

Der er 2 indregistrerede calcineurinhæmmere på det danske marked til lokal behandling af AD: tacrolimus salve og pimecrolimus creme. Begge præparater er indregistrerede til brug hos patienter over 2 år, og er vist at være mere effektive end placebo i kliniske studier (21, 22) Tacrolimus er indregistreret i en 0,03% salve til børn og en 0,1% salve til voksne. Tacrolimus virkning er at sammenligne med et middelstærkt lokal steroid, mens pimecrolimus creme 1% er mindre potent.

TCI har anti-inflammatoriske effekter, men virkningsmekanismen er anderledes end steroidernes. Fordelen ved TCI er, at de ikke inducerer hud atrofi. De er derfor velegnede til proaktiv langtidsbehandling, og der foreligger studier vedrørende brug af tacrolimus salve 2 gange ugentligt til både børn og voksne i op til et år. Studierne viste at antallet af episoder med opblussen af eksemet blev nedsat og tiden til opblussen blev forlænget signifikant (23, 24). Der foreligger også et studie, der beskriver behandling efter behov med pimecrolimus creme i op til 6 måneder (21).

Den væsentligste bivirkning ved TCI er en kortvarig, sviende og brændende fornemmelse i huden, der varer op til en time, men forsvinder indenfor den 1 uges brug.

Kliniske og prækliniske data indikerer ikke, at der er øget forekomst af lymfomer eller non melanom hudcancer ved brug af produkterne (25-27), men da brug af TCI per oralt viser øget forekomst af non melanom hudcancer anbefales solbeskyttelse så længe, der behandles med topikale TCI. I sommeren 2012 modtog alle dermatologer i EU et brev fra producenten af tacrolimus salve, hvor man kunne blive i tvivl om der alligevel var nye data vedrørende malignitetsudvikling ved langvarig brug af TCI. Brevet byggede imidlertid ikke på andre informationer end de ovenfor nævnte, og ændrer derfor ikke på brugen af produkterne.

Behandling med TCI er second line i forhold til lokal steroid, og er særligt velegnet til sarte hudområder som ansigt og hudfolder, hvor risikoen for hudatrofi er større.

Lysterapi.

Da de fleste patienter med atopisk eksem (AE) bedres om sommeren pga. solens UV bestråling, er kunstige UV-behandlinger introduceret i behandlingen af AE.

Lysterapi må ikke "stå alene", men skal som altid indgå i en overordnet behandlings plan. Hos voksne kan det tilbydes som en sekundær behandling, hvor det hos børn kun skal introduceres, når sygdommen:

- er svær
- når andre behandlingsmuligheder ikke har hjulpet tilstrækkeligt
- når patients livskvalitet er betydelig reduceret.

Barnet skal være stort nok til at kunne koorperere til behandlingen.

UV-behandling pauseres, hvis patient's hud er moderat til svær inficeret. Der findes forskellige UV-apparater til behandling af atopisk eksem, som inddeles efter deres spektra af bølgelængder:

Bredspektret UVB:	290–400 nm
Smalspektret UVB TL01:	311–313 nm
UVA1 :	340–400 nm

Evt i kombination med psoralen (PUVA).

Som regel er UV behandling ikke indiceret i den akutte fase af atopisk eksem, men bør primært anvendes til kronisk, kløende licheniceret eksem. Dog kan UVA anvendes i den akutte fase. Dvs. patienten kan starte med UVA behandling og i en roligere fase skifte til UVB (27).

Der skal føres eksakt dokumentation over behandlinger (dato, tid, Joule), og behandlingseffekten bør monitoreres løbende, da lysbehandling øger risikoen for NMSC, melanom og photo ageing.

Topikale steroider og fugtighedscremer bør anbefales i starten af lysterapi for at undgå "opblussen", hvorimod topikale immunmodulerende behandlinger som pimecrolimus og tacrolimus bør undgås.

Systemisk immunhæmmende terapi

For alle nedenstående behandlingsmuligheder gælder det, at erfaring med brug af præparaterne og regelmæssig kontrol af patienten, både klinisk og biokemisk, er afgørende for at sikre gode patientforløb. Der behandles med laveste effektive dosis.

Behandling af børn med systemisk immunhæmmende terapi bør kun foretages af specialister med særlig erfaring på området.

Systemisk terapi kan ikke stå alene, og alle patienter skal fortsætte med daglig fugtighedspleje af huden og supplere med lokal steroid og/eller calcineurin inhibitor ved behov.

Orale glucocorticoider

Har været anvendt i mange år til behandling af AD. Der findes ingen kontrollerede undersøgelser vedrørende effekten af behandlingen, men lang klinisk erfaring har demonstreret god effekt. Systemiske steroider har en uheldig risk/benefit ratio og bivirkningsprofilen begrænser brugen af præparaterne.

Anbefalinger

Kort tids behandling (mindre end 1 måned) af svær akut opblussen af sygdommen kan overvejes i særlige tilfælde.

Dosis justeres efter patientens vægt.

Langtidsbehandling frarådes, og man bør overveje om patienten har behov for anden systemisk terapi ved kronisk, svær AD.

Evt. kan der gives kortvarigt systemisk steroid under udtrapping kombineret med anden immunhæmmende terapi i starten af en behandling med f.eks. azathioprine eller methotrexate indtil det sekundære præparat har fuld effekt efter ca. 8 uger.

Cyclosporin A

Mange kontrollerede kliniske undersøgelser viser effekt af dette præparat sammenlignet med placebo, og flere metaanalyser har bekræftet denne effekt (28).

Der foreligger undersøgelser af både børn og voksne behandlet med præparatet. Effekten er hurtigt indsættende og behandlingen kan derfor anvendes ved akut svær forværring af sygdommen. Der er imidlertid også hurtigt recidiv efter seponering af behandlingen.

Dosis udregnes ud fra patientens ideelvægt.

Anbefalinger

Cyclosporin kan anvendes til svær, akut og kronisk AE hos både børn og voksne.

Dosis mellem 2,5 og 5 mg/kg/dag fordelt på 2 doser.

Ved effekt trappes ned til laveste effektive dosis.

Kombination af cyclosporin A og lysterapi bør undgås pga. risiko for hud karcinomer.

Den nefrotoksiske effekt af behandlingen begrænser langtidsbrugen af præparatet, men enkelte patienter tåler længerevarende behandling med lav dosis.

Methotrexate (MTX)

Enkelte kontrollerede undersøgelser og klinisk erfaring viser effekt af MTX behandling ved AD (29, 30).

Bivirkningsprofilen er velkendt fra langtidsbehandling af patienter med andre dermatologiske lidelser og bindevævssygdomme. Præparatet har også været anvendt til andre lidelser hos børn igennem mange år.

Anbefalinger

Kan anvendes som en alternativ systemisk terapi til både børn og voksne med svær, kronisk, AD.

Dosis voksne: 5-25 mg 1 gang ugentligt.

Dosis børn: 0,3-0,6 mg/kg 1 gang ugentligt. Max dosis bør dog ikke overstige 25 mg.

Der suppleres med folinsyre som anbefalet til psoriasis.

Præparatet er teratogent og både mænd og kvinder bør anvende sikker anti-konception.

Azathioprine

Har været anvendt i mange år i Danmark og andre europæiske lande til behandling af AD. Enkelte kontrollerede kliniske studier og retrospektive data viser effekt at præparatet (30, 31).

Screening af TPMT (thiomethylpurintransferase) aktivitet kan forudgå start på behandlingen. Ved lav enzym aktivitet reduceres dosis. Alternativt kan behandlingen startes med en lav testdosis, f.eks. 50 mg dagligt i en uge til en voksen patient efterfulgt af kontrol af blodprøver. Hvis disse er normale kan dosis øges. Fuld effekt kan først forventes efter ca. 8 ugers behandling. Præparatet egner sig derfor ikke til akut terapi af svær forværring af eksem. Der er let øget risiko for hud karcinomer hos patienter behandlet med azathioprin, især hos patienter med solskadet hud.

Anbefalinger

Azathioprin kan anvendes til svær, kronisk AD hos både børn og voksne.

Anbefalet dosis mellem 1 og 3 mg/kg/dag fordelt på 2 doser.

Mycophenolat mofetil (MMF)

Ukontrollerede kliniske data og kasuistiske rapporter viser effekt af MMF ved AD hos både børn og voksne (32).

Anbefalinger

Præparatet kan forsøges anvendt som third line terapi, ved manglende effekt eller uacceptable bivirkninger af andre systemiske, immunsupprimerende behandlinger.

Præparatet er teratogent og kvinder i fertil alder bør anvende sikker anti-konception.

Biologisk behandling

Der foreligger en del kasuistiske meddelelser og pilotstudier vedrørende anvendelse af forskellige biologiske behandlinger til patienter med AD. Ingen af præparaterne er indregistreret til brug ved AD. Nedenfor nævnes kun de mest anvendte behandlinger og de behandlinger der har vist effekt i pilot studier.

Omalizumab (anti-IgE antistof)

Præparatet er indregistreret til svær, allergisk astma, og en række kasuistiske meddelelser og pilotstudier har tidligere indiceret, at der kunne være en vis effekt af Omalizumab behandling til svær AD.

Et nyligt publiceret dobbeltblindt, placebokontrolleret studie inkluderende 20 patienter viste imidlertid ingen signifikant effekt at behandlingen sammenlignet med placebo (33)

Alefacept (LFA-3 fusionsprotein)

Et åbent studie inkluderende 10 patienter, der ikke responderede på lokal behandling blev behandlet i 12 uger med injektion Alefacept 15 mg subkutan 1 gang ugentligt. Alle patienter havde signifikant effekt af behandlingen (34).

.

Rituximab (anti CD20 antistof)

Et åbent studie inkluderende 6 patienter, der ikke responderede på lokal behandling blev behandlet med injektion Rituximab 1000 mg intravenøst 2 gange med 14 dages interval.

Alle patienter havde signifikant effekt af behandlingen efter 4-8 uger (34).

Anbefaling

Hos patienter med svær, behandlingsrefraktær, atopisk eksem, hvor alle gængse behandlinger har været prøvet eller hvor der er kontraindikation overfor disse, kan man overveje at prøve behandling med Alefacept eller Rituximab.

Da patienterne, der blev inkluderet i ovenstående studier med de 2 præparater var naive, hvad angår systemisk immunhæmmende behandling, må man

derfor forvente, at disse patienter havde en bedre chance for respons end patienter, der har prøvet mange forskellige systemiske behandlinger.

Eksemskoler

Alle de dermatologiske afdelinger i Danmark tilbyder forskellige undervisningstiltag for patienter med AD. Det anbefales at kontakte nærmeste afdeling for yderligere information om form og indhold.

Studier viser at strukturerede, multidisciplinære undervisningsprogrammer kan øge viden om sygdommen, nedsætte sygdomsaktiviteten samt øge forældres evne til at håndtere sygdommen hos deres børn (35, 36).

Alternativ behandling

Området er meget grundigt undersøgt i den nye europæiske guideline vedrørende behandling af AD publiceret i 2012 (37, 38).

Der er ikke fundet tilstrækkelig evidens for effekt af behandling med essentielle fede syrer, phytoterapi, kinesisk urtemedicin, akupunktur, autolog blodtransfusion, bioresonans, homeopati, og salt bade.

Der er præliminære data der tyder på at brug af vitamin D og E tilskud kan være gavnligt i behandlingen af AD.

APPENDIX I

U.K. Working party kriterier for atopisk dermatitis

Kløende hududslæt

Samt mindst 3 af nedenstående

- Debut før 2 års alderen
- Anamnese med eksem i bøjefure
- Tør hud
- Astma eller allergisk rhinitis (eller atopisk sygdom hos første grads slægtninge hvis barnet er under 4 år)
- Synligt eksem i bøjefurer (eller på kinder og/eller ansigt hvis barnet er under 4 år)

APPENDIX II

Hanifin & Rajka kriterier for atopisk dermatitis

3 eller flere hovedkriterier

- Kløe
- Typisk morfologi og fordeling (lichenisering omkring bøjefurer hos voksne/ involvering af ansigt og strækkesider hos småbørn)
- Kronisk eller kronisk intermitterende dermatitis
- Atopi hos patienten eller familie (astma, allergisk rhinitis, atopisk dermatitis)

Plus 3 eller flere bikriterier

- Startet i en tidlig alder
- Tendens til hudinfektion (specielt staphylococcus aureus og herpes simplex)/ svækket cellemedieret immunitet
- Tendens til uspecifikt hånd- eller fodexem
- Tilbagevendende conjunctivitis
- Intolerans mod uld og lipid solvents
- Kløe ved sved
- Fødevareintolerans
- Forløbet påvirkes af miljømæssige/ emotionelle faktorer
- Xerosis
- Ichthyosis/ palmar hyperlinearitet/ keratosis pilaris
- Eksem omkring brystvorten
- Cheilitis
- Dennis-Morgan fure
- Mørk pigmentering omkring øjnene
- Bleghed eller erytem i ansigtet
- Pityriasis alba
- Tværgående furer på halsens forside
- Forværring perifollikulært
- Hvid dermatografisme
- Positiv priktest (Type I allergi)
- Høj serum IgE
- Keratoconus
- Anterior subkapsulær cataract

Referencer

Publikationer

1. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy*. 2006 Aug;61(8):969-87. PubMed PMID: 16867052.
2. Olesen AB, Bang K, Juul S, Thestrup-Pedersen K. Stable incidence of atopic dermatitis among children in Denmark during the 1990s. *Acta dermato-venereologica*. 2005;85(3):244-7. PubMed PMID: 16040411.
3. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2008 Apr 3;358(14):1483-94. PubMed PMID: 18385500. Epub 2008/04/04. eng.
4. Eller E, Kjaer HF, Host A, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. Development of atopic dermatitis in the DARC birth cohort. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2010 Mar;21(2 Pt 1):307-14. PubMed PMID: 19788539.
5. Schnuch A, Carlsen B. Genetics and individual predispositions of individuals with atopic dermatitis. In: Johansen J, editor. *Contact dermatitis*. 5th ed. Heidelberg: Springer Verlag; 2011. p. 13-43.
6. Thyssen JP, Carlsen BC, Menne T, Linneberg A, Nielsen NH, Meldgaard M, et al. Filaggrin null mutations increase the risk and persistence of hand eczema in subjects with atopic dermatitis: results from a general population study. *The British journal of dermatology*. 2010 Jul;163(1):115-20. PubMed PMID: 20426775.
7. Ong PY, Leung DY. The infectious aspects of atopic dermatitis. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2010 Aug;30(3):309-21. PubMed PMID: 20670815. Pubmed Central PMCID: 2913147.
8. Eller E, Kjaer HF, Host A, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. Food allergy and food sensitization in early childhood: results from the DARC cohort. *Allergy*. 2009 Jul;64(7):1023-9. PubMed PMID: 19220211.
9. Sampson HA. The evaluation and management of food allergy in atopic dermatitis. *Clinics in dermatology*. 2003 May-Jun;21(3):183-92. PubMed PMID: 12781436.
10. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012 Dec;130(6):1260-74. PubMed PMID: 23195525.
11. Heine G, Schnuch A, Uter W, Worm M, Information Network of Departments of D, German Contact Dermatitis Research G. Type-IV sensitization profile of individuals with atopic eczema: results from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) and the German Contact Dermatitis Research Group (DKG). *Allergy*. 2006 May;61(5):611-6. PubMed PMID: 16629792.
12. Simonsen AB, Deleuran M, Johansen JD, Sommerlund M. Contact allergy and allergic contact dermatitis in children - a review of current data. *Contact dermatitis*. 2011 Nov;65(5):254-65. PubMed PMID: 21851361.

13. Buddenkotte J, Steinhoff M. Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic diseases. *Allergy*. 2010 Jul;65(7):805-21. PubMed PMID: 20384615.
14. Birnie AJ, Bath-Hextall FJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema. The Cochrane database of systematic reviews. 2008 (3):CD003871. PubMed PMID: 18646096.
15. Williams HC. Clinical practice. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2005 Jun 2;352(22):2314-24. PubMed PMID: 15930422.
16. Simpson EL. Atopic dermatitis: a review of topical treatment options. *Current medical research and opinion*. 2010 Mar;26(3):633-40. PubMed PMID: 20070141.
17. Hanifin JM, Cooper KD, Ho VC, Kang S, Krafchik BR, Margolis DJ, et al. Guidelines of care for atopic dermatitis, developed in accordance with the American Academy of Dermatology (AAD)/American Academy of Dermatology Association "Administrative Regulations for Evidence-Based Clinical Practice Guidelines". *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004 Mar;50(3):391-404. PubMed PMID: 14988682.
18. Atherton DJ. Topical corticosteroids in atopic dermatitis. *Bmj*. 2003 Oct 25;327(7421):942-3. PubMed PMID: 14576221. Pubmed Central PMCID: 259155.
19. Williams HC. Established corticosteroid creams should be applied only once daily in patients with atopic eczema. *Bmj*. 2007 Jun 16;334(7606):1272. PubMed PMID: 17569936. Pubmed Central PMCID: 1892503.
20. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taieb A, Werfel T, Oranje A, et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2010 Mar;24(3):317-28. PubMed PMID: 19732254.
21. Meurer M, Folster-Holst R, Wozel G, Weidinger G, Junger M, Brautigam M, et al. Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six-month study. *Dermatology*. 2002;205(3):271-7. PubMed PMID: 12399676.
22. Reitamo S, Wollenberg A, Schopf E, Perrot JL, Marks R, Ruzicka T, et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. The European Tacrolimus Ointment Study Group. *Archives of dermatology*. 2000 Aug;136(8):999-1006. PubMed PMID: 10926735.
23. Thaci D, Reitamo S, Gonzalez Ensenat MA, Moss C, Boccaletti V, Cainelli T, et al. Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study. *The British journal of dermatology*. 2008 Dec;159(6):1348-56. PubMed PMID: 18782319.
24. Wollenberg A, Reitamo S, Atzori F, Lahfa M, Ruzicka T, Healy E, et al. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy*. 2008 Jun;63(6):742-50. PubMed PMID: 18445188.
25. Arellano FM, Wentworth CE, Arana A, Fernandez C, Paul CF. Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *The Journal of investigative dermatology*. 2007 Apr;127(4):808-16. PubMed PMID: 17096020.
26. Margolis DJ, Hoffstad O, Bilker W. Lack of association between exposure to topical calcineurin inhibitors and skin cancer in adults. *Dermatology*. 2007;214(4):289-95. PubMed PMID: 17460399.
27. Ring J, Barker J, Behrendt H, Braathen L, Darsow U, Dubertret L, et al. Review of the potential photo-carcinogenicity of topical calcineurin inhibitors: position statement of the European Dermatology Forum. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2005 Nov;19(6):663-71. PubMed PMID: 16268869.

28. Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema - a systematic review and meta-analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2007 May;21(5):606-19. PubMed PMID: 17447974.
29. Goujon C, Berard F, Dahel K, Guillot I, Hennino A, Nosbaum A, et al. Methotrexate for the treatment of adult atopic dermatitis. *European journal of dermatology : EJD*. 2006 Mar-Apr;16(2):155-8. PubMed PMID: 16581567.
30. Schram ME, Spuls PI, Leeflang MM, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy*. 2012 Jan;67(1):99-106. PubMed PMID: 21951293.
31. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, Barclay G, Agarwal S, Ahmed I, et al. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *The British journal of dermatology*. 2002 Aug;147(2):324-30. PubMed PMID: 12174106.
32. Neuber K, Schwartz I, Itschert G, Dieck AT. Treatment of atopic eczema with oral mycophenolate mofetil. *The British journal of dermatology*. 2000 Aug;143(2):385-91. PubMed PMID: 10951150.
33. Heil PM, Maurer D, Klein B, Hultsch T, Stingl G. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course - a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2010 Dec;8(12):990-8. PubMed PMID: 20678148.
34. Simon D, Hosli S, Kostylina G, Yawalkar N, Simon HU. Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008 Jan;121(1):122-8. PubMed PMID: 18206507.
35. Staab D, Diepgen TL, Fartasch M, Kupfer J, Lob-Corzilius T, Ring J, et al. Age related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and adolescents: multicentre, randomised controlled trial. *Bmj*. 2006 Apr 22;332(7547):933-8. PubMed PMID: 16627509. Pubmed Central PMCID: 1444870.
36. Weisshaar E, Diepgen TL, Bruckner T, Fartasch M, Kupfer J, Lob-Corzilius T, et al. Itch intensity evaluated in the German Atopic Dermatitis Intervention Study (GADIS): correlations with quality of life, coping behaviour and SCORAD severity in 823 children. *Acta dermato-venereologica*. 2008;88(3):234-9. PubMed PMID: 18480921.
37. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2012 Sep;26(9):1176-93. PubMed PMID: 22813359.
38. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2012 Aug;26(8):1045-60. PubMed PMID: 22805051.