

Atopisk eksem

Trine Gerner, Lone Skov & Jacob Pontoppidan Thyssen

STATUSARTIKEL

Hud- og Allergi-afdelingen, Herlev og Gentofte Hospital

Ugeskr Læger
2018;180:V04170331

Atopisk eksem (AE), atopisk dermatitis og børneeksem anvendes alle til at beskrive samme hudsygdom. AE er den hyppigste inflammatoriske hudsygdom hos børn og unge og rammer op til 20% af en børneårgang [1]. Hos 60-80% debuterer sygdommen inden for det første leveår, og de fleste tilfælde opstår inden femårsalderen. Op mod halvdelen udvikler efterfølgende atopiske sygdomme såsom fødevareallergi, allergisk astma og høfeber [2, 3]. De fleste har et mildt sygdomsforløb og vokser fra sygdommen i løbet af barndommen, mens omkring 5% har persisterende sygdom i voksenlivet [4].

Det diskuteres internationalt, om AE er den rette betegnelse, idet langt fra alle patienter har forhøjet niveau af immunoglobulin (Ig) E, og dermed ikke har egentlig atopi, der defineres som en arvelig tendens til at udvikle atopiske sygdomme og er karakteriseret ved forhøjet IgE-niveau [5].

Børn og voksne med AE har en lang række forskellige kliniske manifestationer, og sygdommen betragtes derfor bedst som et syndrom (**Figur 1** og **Tabel 1**). Det gennemgående træk er kronisk recidiverende eksem, tør hud, kløe og atopisk sygdom i nærmeste familie [6]. Dele af symptombilledet afhænger af patientens alder og etnicitet, hvilket bl.a. betyder, at det kliniske billede hos patienter med asiatisk og afrikansk afstamning kan være meget forskelligt. Eksem karakteriseres ved en uskarp afgrænset rødme, papeldannelse, skældannelse og mulig likenisering. I spædbarnsalderen ses eksem primært i ansigtet, langs ekstremiteternes strækkesider og på truncus, mens børn fra ca. toårsalderen primært har eksem i bøjefurerne. Sidst i ungdommen og i alderdommen er eksem primært lokaliseret til hoved-halsregionen samt på hænder og fødder. Hyppigt anvendte diagnostiske kriterier er Hanifin & Rajka- eller UK-kriterierne [6, 7].

HOVEDBUDSKABER

- ▶ 20% af alle børn i en børneårgang udvikler atopisk eksem, og 60-80% udvikler sygdommen i løbet af de første leveår.
- ▶ Symptomerne spænder bredt i forskellige aldersgrupper og forskellige etniske grupper, og sygdommen kan betragtes som et syndrom.
- ▶ Den primære behandling af atopisk eksem består i at genoprette hudens barrierefunktion ved hjælp af daglig påsmøring af fed fugtighedscreme, som nedsætter det totale forbrug af topikal binyrebarkhormoncreme og calcineurinhæmmere.

PATOGENESE

AE opstår i et kompliceret samspil mellem en arvelig og/eller en erhvervet hudbarriere-defekt samt inflammation i huden. Hudbarrieren er ikke færdigmodnet ved fødslen, men færdigmodnes i løbet af de første 12-24 måneder. Huden hos nyfødte er både tyndere, mere permeabel og har et større vandtab end huden hos voksne [8]. Nyere forskning har vist, at tidlig debut af AE i overvejende grad skyldes en medfødt hudbarriere-defekt, som efterfølges af lokal immunologisk aktivitet, der yderligere kompromitterer hudbarrieren [9]. For eksempel prædikterer et højt vandtab fra huden hos nyfødte forekomsten af AE omkring etårsalderen, og forebyggende behandling med daglig fugtighedscreme hos raske nyfødte synes at nedsætte risikoen for udvikling af eksem i det første halve år af livet [9, 10]. Anden forskning tyder på, at etablering af det neonatale tarmmikrobiom spiller en afgørende rolle i udviklingen af atopiske sygdomme, hvorfor »hygiejnehypotesen« fortsat har sin plads i forståelsen af AE [11].

GENETISKE RISIKOFAKTORER

Familiær forekomst af atopisk sygdom er fortsat den stærkeste risikofaktor for udvikling af AE. I store internationale genomkortlægningsstudier (GWAS) har man identificeret mere end 30 forskellige genvarianter, som øger risikoen for at udvikle AE. Mange af disse genvarianter er associeret med andre inflammatoriske og autoimmune sygdomme, men sammenlagt forklarer de kun omkring 20% af arveligheden. Den stærkeste genetiske risikofaktor er tilstedeværelse af mutationer i genet (*FLG*), der koder for det strukturelle hudprotein filaggrin. Mutationer i *FLG* ses hos 10% af den danske befolkning og er associeret med generaliseret tør hud, palmar hyperlinearitet (Figur 1) og almindelig fiskehudsygdom (iktyose). *FLG*-mutationer er associeret med tidlig sygdomsdebut og et svært sygdomsforløb, men er hverken nødvendige eller tilstrækkelige for udvikling af AE. Kun ca. 20% af alle danskere med *FLG*-mutationer udvikler AE, og kun ca. en tredjedel af de danske patienter med AE har *FLG*-mutationer [12]. Selvom *FLG*-mutationer spiller en vigtig rolle i den europæiske og asiatiske befolkning, forekommer de stort set ikke hos patienter med afrikansk afstamning [13].

MILJØMÆSSIGE RISIKOFAKTORER

Mange eksterne faktorer påvirker risikoen for at ud-

 FIGUR 1


- A. Svær atopisk eksem.
- B. Eksem i knæhaserne.
- C. Håndeksem.
- D. Palmar hyperlinearitet.
- E. Eksem på hånden.
- F. Dennie-Morgan-fure.
- G. Fissur ved øreflip.

vikle AE. For eksempel er forekomsten af AE lavere hos børn, der er født for tidligt, har lav fødselsvægt, vokser op i landområder, går i daginstitution eller vokser op i et hjem med hund. Modsat ses en øget forekomst hos børn med høj fødselsvægt, høj gestationsalder, fra familier med høj socioøkonomisk status, førstefødte og børn, der udsættes for luftforurening [13]. Forskning tyder desuden på, at klimatiske og geologiske forhold kan spille en vigtig rolle. Børn, der fødes i vintermånederne, vokser op i et koldt klima med lav luftfugtighed eller kun sparsomt eksponeres for ultraviolet stråling, har således øget risiko for at udvikle AE [14]. I et dansk studie har man påvist, at børn, der vokser op i områder med hårdt vand i undergrunden (København), har signifikant højere risiko for at udvikle AE end børn, der vokser op i områder med blødt vand (Vestjylland) [15].

IMMUNSYSTEMET

Et dysreguleret immunsystem er afgørende for udvikling og vedligeholdelse af AE, og forandringer i både det medfødte og erhvervede immunsystem spiller en afgørende rolle. Eksemhud er overordnet set karakteriseret ved at have lokal opregulering af Th2-celler i den akutte fase, mens der i den kroniske eksemhud forekommer Th1- og Th22-celler [16]. Yderligere er antimikrobielle peptider kraftigt nedreguleret i huden, hvilket faciliterer kutan kolonisering med stafylokokker, som kan være med til at forværre eksem. Ved hudinflammation svækkes hudbarrieren yderligere, hvilket forårsager fastholdelse og forværring af inflammationen – og hermed er en ond cirkel startet.

Det er væsentligt at bemærke, at AE i svære tilfælde kan betragtes som en systemisk sygdom, med cirkulerende cytokiner i blodbanen, hvilket medfører generel svækkelse af hudbarrieren; også i hudområder uden eksem [17, 18]. Store kliniske afprøvninger har vist, at målrettet behandling med monoklonale antistoffer, som blokerer cytokinerne IL-4, IL-13, IL-31 og muligvis IL-17, medfører en signifikant bedring af AE [19, 20].

KOMORBIDITET

Mange børn med AE udvikler astma eller allergisk rhinitis i løbet af barndommen, og risikoen er særligt høj hos børn, der har svær eksem sygdom [21].

Klinisk betydende fødevareallergi forekommer primært hos børn, der er under seks år og har moderat til svær AE. I et dansk studie fandt man, at 90% af børnene med klinisk betydende fødevareallergi led af AE, mens kun omtrent 15% af børnene med AE var sensibiliseret over for fødevarer. Det er vigtigt at forstå, at sensibilisering over for fødevarer ikke nødvendigvis betyder, at barnet har klinisk betydende allergi, og at fødevareallergi kun undtagelsesvist har betydning for selve eksem. Som tommelfingerregel skal der opstå kvadler, nælder eller forværring af eksem inden for to timer efter fødeindtaget, for at det har klinisk betydning. Barnet vil ofte samtidig have symptomer fra andre organsystemer. Hyppigst ses fødevaresensibilisering over for mælk, æg, peanøt, hasselnød og torsk [22]. Man skal derfor kun teste børn med AE for fødevareallergi, hvis der er klinisk mistanke herom, og undtagelsesvist pga. selve eksem, f.eks. hvis det er be-

handlingsrefraktært eller kronisk. Ligeledes er det undtagelsen, at allergi over for luftvejsallergener har betydning for huden, og man skal primært undersøge for disse, hvis der er mistanke om, at der samtidig er en luftvejsallergisk sygdom.

Kløe er et gennemgående problem for patienter med AE, hvilket blandt andet medfører gentagne natlige opvågninger og dårlig søvnkvalitet. Forældre til børn med AE lider tilsvarende af søvnproblemer, som er direkte korreleret til sværhedsgraden af barnets eksemssygdom [23]. Selvfølgelig er patogenesis for kløe kun sparsomt forstået, men den medieres blandt andet af IL-31 og histamin [20]. Patienter med AE har yderligere en øget risiko for at udvikle psykiatriske sygdomme heriblandt ADHD, depression og angst, hvor den dårlige søvnkvalitet muligvis spiller en afgørende rolle [2, 24]. Som nævnt er AE associeret med flere risikogener, som ses ved andre autoimmune sygdomme.



TABEL 1

Hanifin & Rajkas kriterier for atopisk dermatitis [6].

Hovedkriterier, ≥ 3

Kløe

Typisk morfologi og fordeling: likenisering omkring bøjefurer hos voksne eller involvering af ansigt og strækkesider hos småbørn

Kronisk eller kronisk intermitterende dermatitis

Atopi hos patienten eller familie: astma, allergisk rinitis, atopisk dermatitis

Bikriterier, ≥ 3

Fiskehudsygdom/palmar hyperlinearit^a/keratosis pilaris

Forhøjet serum-IgE-koncentration

Tidlig sygdomsdebut

Tendens til hudinfektioner, især *Staphylococcus aureus* og herpes simplex/svækket cellemedieret immunitet

Tendens til uspecifikt hånd- eller fodseksem^b

Eksem omkring brystvorten

Cheilitis

Tilbagevendende konjunktivitis

Dennie-Morgan-fure^c

Keratoconus

Anterior subkapsulær katarakt

Mørk pigmentering omkring øjnene

Blegthed eller erytem i ansigtet

Pityriasis alba

Tværgående furer på halsens forside

Svedinduceret kløe

Intolerans mod uld og lipidopløsningsstoffer

Forværring, perifollikulært

Fødevareintolerans

Påvirket forløb af miljømæssige/emotionelle faktorer

Hvid dermografisme

Ig = immunglobulin.

a) Se Figur 1D.

b) Se Figur 1C.

c) Se Figur 1F.

Det er dog uvist, om dette er medvirkende til, at patienterne har en øget forekomst af bl.a. alopecia areata (pletskaldethed), vitiligo, inflammatorisk tarmsygdom og reumatoid arthritis. Der synes at være en særlig høj risiko hos patienter, der ryger [18, 25]. I andre studier har man fundet en let øget risiko for hypertension, type 2-diabetes og iskæmisk hjertesygdom hos voksne med AE [25, 26].

BEHANDLING

Behandling af AE tager udgangspunkt i guidelines fra Dansk Dermatologisk Selskab og European Task Force on Atopic Dermatitis [27, 28].

Basal hudpleje

Hjørnестenen i behandlingen består i at genopbygge og vedligeholde hudens barrierefunktion med skånsom afvaskning af huden og daglig påsmøring af fugtighedscreme med et højt fedtindhold (> 40%). Fugtighedscremen skal bruges både ved eksemudbrud og i perioder uden eksem. Fast brug af fugtighedscreme nedsætter det totale forbrug af binyrebarkhormoncreme og risikoen for genopblussen af eksem.

Lokalbehandling

Langt de fleste patienter kan behandles sufficient med antiinflammatoriske topikale produkter. Ved akutte eksemudbrud er førstevalgsbehandlingen lokalbehandling med binyrebarkhormoncreme eller calcineurin-



TABEL 2

Vejlledning til behandling af atopisk dermatitis (AE). For stigende sværhedsgrad kan yderligere behandlingstiltag tillægges forudgående behandlingstrin.

| Sværhedsgrad | Behandling |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tør hud | Basal hudpleje med fugtighedscreme med et højt fedtindhold |
| Mild-moderat AE | Binyrebarkhormoncreme, gruppe 1-2 Topikale calcineurinhæmmere Røde bade Afvaskning med klorhexidinholdig sæbe Undgå forværende faktorer, f.eks. uld, sport eller allergener Eksemskole |
| Moderat-svær AE | Binyrebarkhormoncreme, gruppe 2-3 Topikale calcineurinhæmmere Forebyggende behandling med binyrebarkhormoncreme eller calcineurinhæmmere 2 dage ugentligt, f.eks. lørdag og søndag Lysbehandling, primært UVB |
| Svær behandlingsrefraktær AE | Systemisk behandling, f.eks. azathioprin, methotrexat, mycophenolatmofetil eller ciclosporin Kortvarig systemisk behandling med binyrebarkhormon Evt. hospitalsindlæggelse |

hæmmere indtil symptomfrihed. Generelt anbefales binyrebarkhormoncreme gruppe 1 og 2 til ansigt og hudfolder samt til behandling af børn eller voksne med mild eksem (Tabel 2). De mere potente præparater anbefales til krop og ekstremiteter ved moderat til svær eksem. De topikale calcineurinhæmmere pimecrolimus og tacrolimus har antiinflammatoriske egenskaber, men medfører ikke hudatrofi, hvilket gør dem særligt velegnede til behandling på områder med tynd hud. Patienter med hyppige recidiver anbefales vedligeholdelsesbehandling med enten binyrebarkhormoncreme eller calcineurinhæmmere to dage ugentligt.

Lysbehandling, primært med UVB, kan være velegnet til voksne patienter, men kan ikke stå alene. Behandlingen kan med fordel suppleres med binyrebarkhormoncreme i den initiale fase. Tjærebehandling anvendes sjældent i dag.

Systemisk behandling

Systemisk behandling med immunmodulerende stoffer, heriblandt azathioprin, methotrexat, mycophenolat mofetil og ciclosporin, bruges hos patienter, der har utilstrækkelig effekt af traditionel behandling. Dette er en specialistopgave, og behandlingen varetages normalt i dermatologisk regi. P.t. afventes lancering af et biologisk lægemiddel, der medfører signifikant klinisk bedring i AE-symptomer ved at hæmme signaler fra IL-4 og IL-13 [29]. Ligeledes er kliniske afprøvninger i gang med IL-31-hæmmere og januskinasehæmmere.

Systemisk behandling med antihistaminer har ingen plads i behandlingen af kløe, men formentlig vil nye topikale antihistaminer kunne spille en større rolle i fremtiden.

Eksemhud er næsten altid koloniseret med *Staphylococcus aureus*. Det vil sige, at en podning fra AE-hud nærmest pr. definition vil vise vækst af stafylokokker. Kun i tilfælde af klinisk behandlingskrævende infektion, f.eks. et højrodt, væskende og smertefuld eksem eller synlige gule skorper, er bakteriepodning og oral antibiotikabehandling indiceret. Hos patienter med recidiverende stafylokokproblemer anbefales 1-2 gange ugentlig afvaskning med klorhexidinholdig sæbe. Alternativt kan kaliumpermanganatbade (»røde bade«) eller klorbade være indiceret.

Ved manglende effekt af behandlingen bør man altid overveje dårlig kompliance, som oftest skyldes en overdreven frygt for bivirkninger af binyrebarkhormonbehandling, mangelfuld instruktion eller besvær med at overholde smøreregimerne. Endvidere skal man overveje eventuel kontaktallergi over for indholdsstoffer i kosmetiske og topikale produkter. På nogle dermatologiske afdelinger i Danmark tilbyder man »eksemskoler« til både patienter og pårørende. Som minimum tilbydes der individuelle samtaler med fokus på patienternes udfordringer. Disse samtaler kan desuden bru-

ges som karrierevejledning, idet patienterne bør frarådes beskæftigelse inden for erhverv med gentagen eller massiv eksponering for irriterende, kemikalier og vådt arbejde, da dette medfører risiko for udvikling af arbejdsrelateret kontakteksem.

KONKLUSION

AE er blandt de hyppigste hudsygdomme i den vestlige verden. AE opstår på grund af en medfødt eller tidlig hudbarrieredefekt, som efterfølges af immunologiske og hudbarriereforringende kædereaktioner. Symptombilledet viser stor heterogenitet i forskellige aldersgrupper og etniske grupper, og AE bør betragtes som et syndrom. Førstevalg til behandling er fortsat topikal binyrebarkhormoncreme eller calcineurinhæmmere.

SUMMARY

Trine Gerner, Lone Skov & Jacob Pontoppidan Thyssen:

Atopic dermatitis

Ugeskr Læger 2018;180:Vo4170331

Atopic dermatitis is a chronic and relapsing inflammatory skin disease. The clinical features vary among different age and ethnic groups, but pruritus is a hallmark. The treatment of atopic dermatitis includes skin barrier restoration with daily application of moisturizers. Topical corticosteroids and calcineurin inhibitors are first-line treatment for acute flares. In severe cases, immunosuppressive drugs are indicated. Targeted biological drugs are being tested in clinical trials.

KORRESPONDANCE: Trine Gerner.

E-mail: trine.gerner@regionh.dk

ANTAGET: 20. juni 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 22. januar 2018

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Deckers IAG, McLean S, Linssen S et al. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies. *PLoS One* 2012;7: e39803.
2. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet* 2016;387:1109-22.
3. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol*;2010;105:99-106.
4. Kim JP, Chao LX, Simpson EL et al. Persistence of atopic dermatitis (AD): a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:681-7.
5. Bieber T. How to define atopic dermatitis? *Dermatol Clin* 2017;35:275-81.
6. Hanifin J, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl* 1980;92:44-7.
7. Williams HC, Burney PG, Hay RJ 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.
8. Oranges T, Dini V, Romanelli M. Skin physiology of the neonate and infant: clinical implications. *Adv Wound Care* 2015;4:587-95.
9. Kelleher M, Dunn-Galvin A, Hourihane JO et al. Skin barrier dysfunction measured by transepidermal water loss at 2 days and 2 months pre-dates and predicts atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:930-5.
10. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:818-23.
11. Kalliomäki M, Kirjavainen P, Eerola E et al. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:129-34.
12. Brown SJ, McLean WHI. One remarkable molecule: filaggrin. *J Invest Dermatol* 2012;132:751-62.

13. Carson CG. Risk factors for developing atopic dermatitis. *Dan Med J* 2013;60(7):B4687.
14. Silverberg JI, Hanifin J, Simpson EL. Climatic factors are associated with childhood eczema prevalence in the United States. *J Invest Dermatol* 2013;133:1752-9.
15. Engebretsen KA, Bager P, Wohlfahrt J et al. Prevalence of atopic dermatitis in infants by domestic water hardness and season of birth. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1568-74.
16. Mu Z, Zhao Y, Liu X et al. Molecular biology of atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014;47:193-218.
17. Schmitt J, Schwarz K, Baurecht H et al. Atopic dermatitis is associated with an increased risk for rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease, and a decreased risk for type 1 diabetes. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:130-6.
18. Paternoster L, Standl M, Waage J et al. Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2015;47:1449-56.
19. Thaçi D, Simpson EL, Beck LA et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet* 2016;387:40-52.
20. Saleem MD, Oussedik E, D'Amber V et al. Interleukin-31 pathway and its role in atopic dermatitis: a systematic review. *J Dermatolog Treat* 2017;28:591-9.
21. 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;113:925-31.
22. Eller E, Kjaer HF, Høst A et al. Food allergy and food sensitization in early childhood: results from the DARC cohort. *Allergy* 2009;64:1023-9.
23. Fishbein AB, Vitaterna O, Haugh IM et al. Nocturnal eczema: review of sleep and circadian rhythms in children with atopic dermatitis and future research directions. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1170-7.
24. Egeberg A, Andersen YMF, Gislason GH et al. Prevalence of comorbidity and associated risk factors in adults with atopic dermatitis. *Allergy* 2017;72:783-91.
25. Andersen YMF, Egeberg A, Gislason GH et al. Autoimmune diseases in adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2016;76:1-8.
26. Su VY-F, Chen T-J, Yeh C-M et al. Atopic dermatitis and risk of ischemic stroke: a nationwide population-based study. *Ann Med* 2014;46:84-9.T
27. Deleuran M, Carlsen B, Thomsen SF et al. AD guidelines version 6. *Dansk Dermatologisk Selskab*, 2014.
28. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:729-47.
29. Simpson EL, Gadkari A, Worm M et al. Dupilumab therapy provides clinically meaningful improvement in patient-reported outcomes (PROs): a phase IIb, randomized, placebo-controlled, clinical trial in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis (AD). *J Am Acad Dermatol* 2016;75:506-15.