



Nord-Norge
Tlf. 77 64 58 90

Øst
Tlf. 23 01 64 11

Sør
Tlf. 23 07 53 80

Midt-Norge
Tlf. 73 55 01 60

Vest
Tlf. 55 97 53 60

www.relis.no

Regionale legemiddelinformasjonssentre (RELIS) er et gratis tilbud til helsepersonell om produsentuavhengig legemiddelinformasjon. Vi er et team av farmasøyer og kliniske farmakologer og besvarer spørsmål fra helsepersonell om legemiddelbruk. Det er her gjengitt en sak utredet av RELIS som kan være av interesse for Utpostens lesere.

Pimecrolimus (elidel) hos barn med atopisk eksem



Atopisk eksem er den hyppigst forekommende hudsykdommen i barnealderen. Det antas at 10–15 prosent av alle barn utvikler atopisk eksem. Ikke sjelden ser man samtidig forekomst av andre atopiske sykdommer som astma og allergisk rhinokonjunktivitt. Primær årsak til atopisk eksem er ukjent, men genetisk disposisjon er avgjørende. Målsetningen med lokalbehandling er å normalisere huden ved å hemme betennelsesreaksjonen (1).

Pimecrolimus (Elidel krem) ble registrert i Norge i september 2003, og representerer sammen med tacrolimus (Protopic salve) en ny gruppe immunmodulerende legemidler til lokalbehandling av atopisk eksem. Virkningsmekanismen er den samme for disse midlene som for ciklosporin. Pimecrolimus er et lipofilt antiinflammatorisk makrolaktam-derivat og en celleselektiv hemmer av dannelsen og frisettingen av pro-inflammatoriske cytokiner. Pimecrolimus bindes med høy affinitet til makrofilin-12 og hemmer den kalsiumavhengige fosfatasen kalcineurin. Dermed blokkeres syntesen av inflammatoriske cytokiner i T-celler. Den immunsuppressive effekten er raskt reversibel (1,2).

Pimecrolimus er indisert for bruk hos pasienter over to års alder med mild til moderat atopisk dermatitt (eksem). Preparatet skal brukes ved korttidsbehandling av tegn og symptomer samt som intermitterende langtidsbehandling for å forhindre oppblussing. I henhold til rekvireringsregel skal preparatet kun forskrives av dermatologer og leger med utstrakt erfaring i behandling av atopisk dermatitt med immunmodulerende terapi, og kun forskrives til pasienter som ikke kan benytte lokale steroider (1,2).

Effekt hos barn

Den kliniske dokumentasjon for pimecrolimus ble gjennomgått og kritisk evaluert i desemberutgaven 2004 av

det uavhengige franske tidsskriftet *Prescrire* (3). Statens legemiddelverk har også publisert en vurdering av preparatet (6). Effektvariablene som ble brukt i studiene var Eczema Area Severity Index (EASI, prosent gjennomsnittlig forandring av kliniske tegn og kroppsareal involvert), behandlers vurdering (Investigator's global assessment, IGA), pasientens opplevelse (Subject's overall evaluation, SOE) og «score» på kløe (0–3).

Dokumentasjonen består av data fra flere komparative studier hos barn og voksne med mild, moderat eller alvorlig atopisk dermatitt (IGA score 2 eller høyere) (3). Alle studier som er utført på barn sammenligner pimecrolimus krem med den samme kremen uten virkestoff (placebo) og ikke med standardbehandling, som er kortikosteroider. Dette er en svakhet ved dokumentasjonen (3–5).

Pimecrolimus ble sammenlignet med placebo i tre dobbeltblinde multisenterstudier av seks ukers varighet. Hver av studiene inkluderte ca 200 barn ned til tre måneders alder (to studier med barn i alderen 2–17 år, den tredje med yngre barn i alderen 3–23 mnd) (3,6,7,8). Indikasjon var eksaserbasjoner av mild eller moderat atopisk dermatitt. I to av disse studiene var pimecrolimus signifikant bedre enn placebo på primær effektvariabel (IGA), men ikke i den ene studien med barn i alderen 2–17 år. Pimecrolimus var signifikant bedre enn placebo på sekundære effektvariabler (EASI og kløe) i alle tre studiene. I studier med voksne pasienter hvor pimecrolimus er sammenlignet med moderat til sterke kortikosteroider finner man at kortikosteroidene er signifikant mer effektive enn pimecrolimus (3,6).

Foruten de tre nevnte korttidsstudiene ble pimecrolimus sammenlignet med placebo i to dobbeltblinde 1-års studier hos til sammen 964 barn (en studie med barn i alderen 2–17

år, den andre studien med yngre barn i alderen 3–23 mnd) med mildt, moderat eller alvorlig eksem (3,6,9,10). Pasientene brukte pimecrolimus/placebo to ganger daglig i tillegg til fuktighetskrem, og gikk over til bruk av en moderat potent steroidsalve/krem ved oppbluss av eksem. Det primære endepunktet var antall oppblussinger som nødvendiggjorde bruk av steroidsalve de første seks måneder, deretter ved 12 måneder. Sammenlignet med placebo reduserte pimecrolimus antall oppblussinger av eksem og dermed behovet for tilleggsbehandling med lokale steroider. Oppblussingene ble signifikant redusert ved mildt til moderat eksem, men ikke ved alvorlig eksem. Pimecrolimus ga remisjon av eksem så lenge behandlingen pågikk, men basert på andre kilder kan oppblussing forventes hos de fleste pasienter kort tid etter seponering (3,6,9,10).

Bivirkninger

De mest vanlige bivirkningene er reaksjoner på applikasjonsstedet, noe som i følge preparatomtalen (SPC) er rapportert hos ca. 19 prosent av pasienter behandlet med pimecrolimus og hos 16 prosent av pasienter i kontrollgruppene. Disse reaksjonene oppstår som regel tidlig i behandlingen, er av mild/moderat grad og kortvarige. Brenning eller varm følelse på applikasjonsstedet er en svært vanlig bivirkning, mens irritasjon, kløe, erytem og hudinfeksjoner (follikulitt) er vanlige bivirkninger (2,6). I en studie med 713 barn i alderen 2–17 år fant man at pimecrolimus ga signifikant økt antall virale hudinfeksjoner, noe som indikerer nedsatt immunforsvar i huden (9).

En potensiell fordel med pimecrolimus krem er at produktet ikke har ført til hudatrofi i kliniske studier og vil kunne være egnet for pasienter som har fått uønskede bivirkninger av langvarig bruk av potente steroider eller har atopisk dermatitt på steder med svært tynn hud.

Produsenten, Novartis Pharma, har i en nylig publisert oversiktsartikkel analysert data angående sikkerhet og tolerabilitet ved bruk av pimecrolimus hos barn i alderen 3–23 måneder (11). Dokumentasjonen omfatter seks kliniske studier med til sammen 1098 pasienter. Forekomst av bivirkninger presenteres som insidenstetthet (ID-ratio), angitt som bivirkninger per 1000 pasient-måneder. Analysen finner statistisk signifikant forskjell mellom aktiv behandling og placebo kun for bivirkningen «teething», altså tannfrembrudd (ID-ratio 71.3 vs placebo 35.2). For totalt antall fungale bivirkninger (ID-ratio 14.3 vs placebo 6.7) og viralt utslett (ID-ratio 19.0 vs placebo 11.7) finner man ikke statistisk signifikante forskjeller. Høye verdier for den relative risiko og brede konfidensintervall gir en indikasjon på at pasientgrunnlaget i materialet er for lite i forhold til insidens av disse bivirkningene. For noen av bivirkningene i

materialet, som utelukkende har opptrådt i behandlingsgruppene (candida, molluscum contagiosum, eczema herpeticum og sti på øyelokket) har man ikke foretatt noen statistisk analyse (11).

Kreftisiko ved bruk av pimecrolimus?

Amerikanske legemiddelmyndigheter (FDA, Food and Drug Administration) har siden tacrolimus og pimecrolimus kom på markedet i 2002 og frem til utgangen av 2004 mottatt 29 rapporter om hudkreft og lymfekreft. Syv av disse tilfellene gjaldt barn under 16 år. Det er også sett økt risiko for kreftutvikling i flere dyrearter. På denne bakgrunn gikk FDA ut med en advarsel vedrørende bruk av produktene (12,13).

Det er ikke sikkert fastslått om det foreligger økt risiko for utvikling av kreft hos mennesker ved bruk av disse preparatene, men det er grunn til å vise forsiktighet (14). Tidsskriftet *Prescrire* går så langt som å si at den beste måten å redusere risikoen på er å unngå å forskrive disse immun-dempende legemidlene, som etter deres syn ikke frembyr noen terapeutiske fordeler i forhold til kortikosteroider (3,13).

Ved søk i WHO sin internasjonale bivirkningsdatabase (15) finner man 22 rapporterte tilfeller av neoplasmer ved samtidig bruk av pimecrolimus. Alle rapportene er fra året 2005. Dataene gjelder alle aldersgrupper. De mest frekvente bivirkningsdiagnosene er non-hodgkin's lymfom, maligne hudneoplasmer og malignt lymfom. Det understrekes at disse dataene ikke er homogene med tanke på innsamling gjennom spontanrapporteringssystemet og heller ikke dokumenterer en sikker sammenheng mellom det aktuelle legemiddelet og bivirkningen.

Produsenten anfører at data fra kliniske studier og erfaring etter bruk av pimecrolimus en prosent krem hos mer enn fem millioner pasienter siden 2001 ikke har bevist at det foreligger en økt risiko for kreft. Det er igangsatt en epidemiologisk studie hvor man om noen år forventer å få konklusive data angående sikkerhet ved bruk av pimecrolimus (11).

Europeiske legemiddelmyndigheter har nylig gjennomgått eksisterende sikkerhetsdata vedrørende topikal bruk av legemidler som inneholder tacrolimus og pimecrolimus i behandlingen av atopisk eksem. Konklusjonen er at fordelene ved bruk av disse substansene fremdeles vurderes som større enn ulempene (16).

Statens legemiddelverk anbefaler følgende retningslinjer vedrørende forskrivning av tacrolimus (Protopic) og pimecrolimus (Elidel) (12,16):

- Disse legemidlene skal bare brukes til pasienter eldre enn to år som har mild til moderat sykdom (gjelder Elidel) og

moderat til alvorlig sykdom (gjelder Protopic) når behandling med topikale kortikosteroider ikke bør eller kan brukes. Dette kan for eksempel være fordi området som skal behandles ikke egner seg for kortikosteroid behandling (slik som ansikt og hals), fordi kortikosteroider ikke virker, eller fordi pasienten ikke tolererer dem.

- Bare leger med erfaring i diagnose og behandling av atopisk eksem bør starte behandlingen.
- Protopic og Elidel må bare påsmøres i et tynt lag på affiserte hudområder.
- Kontinuerlig langtidsbruk bør unngås. Behandlingen bør pågå inntil eksemet er blitt bedre eller borte, og deretter avsluttes.
- Diagnosen atopisk eksem bør re-evalueres og differensialdiagnoser vurderes dersom symptomene ikke bedres, eller blir verre, under behandlingen.
- Disse legemidlene bør ikke brukes til immunsupprimerte voksne eller barn.
- Disse legemidlene bør ikke appliseres på lesjoner som er potensielt maligne eller premaligne. Forskriver bør merke seg at presentasjon av T celle-lymfomer (CTCL) kan feildiagnostiseres som atopisk eksem.

Legen bør være nøye med å informere pasienter/pårørende om den mulige risikoen ved bruk av Elidel og Protopic, samt hva pasientene skal være oppmerksomme på når det gjelder bivirkninger.

Referanser

1. Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell. <http://www.legemiddelhandboka.no/> (17.2.2006).
2. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Elidel krem. <http://www.legemiddelverket.no/preparatomtaler> (Sist endret: 23.6.2004).
3. Prescrire Editorial Staff «Pimecrolimus. Me-too: Too many risks, not beneficial enough in atopic dermatitis». *Prescrire Intl*. 2004; 13 (74): 209–212.
4. Williams H. Another vehicle-controlled study of 1 % pimecrolimus in atopic dermatitis: how does it help clinicians and patients, and is it ethically sound? *Arch Dermatol*. 2002;138 (12): 1602–3.
5. Garside R et al. The effectiveness and cost-effectiveness of pimecrolimus and tacrolimus for atopic eczema: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2005; 9 (29): iii, xi–xiii, 1–230.
6. Statens legemiddelverk. Legemiddelanmeldelse: «Elidel. Legemiddelverkets vurdering av legemidlet Elidel». (1.9.2004). http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_15710.aspx (17.2.2006).
7. Eichenfield LF 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 (4): 495–504.
8. Ho VC et al. Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J Pediatr*. 2003; 142 (2): 155–62.
9. Wahn U. et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics*. 2002; 110 (1 Pt 1): e2.
10. Kapp 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 (2): 277–84.
11. Paul C. et al. Safety and tolerability of 1% pimecrolimus cream among infants: experience with 1133 patients treated for up to 2 years. *Pediatrics*. 2006; 117 (1): e118–28.
12. Statens legemiddelverk. «Elidel og Protopic: Bekymring for mulig kreft-risiko» (18.3.2005) http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_17396.aspx
13. Prescrire Editorial Staff. «Cancer risk with topical pimecrolimus and tacrolimus». *Prescrire Intl*. 2005; 14 (80): 223.
14. Ormerod AD. Topical tacrolimus and pimecrolimus and the risk of cancer: how much cause for concern? *Br J Dermatol*. 2005; 153 (4): 701–5.
15. Verdens Helseorganisasjon (WHO). Bivirkningsdatabase, søk 21.02.2006.
16. Statens legemiddelverk. Atopisk eksem – nye presiseringer om riktig bruk av Elidel (pimecrolimus) og Protopic (tacrolimus) (30.3.2006). http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_19666.aspx

Werner Frøysnes

APLF kurset Legen og medarbeideren

8.–10. juni 2006 Quality Hotel Arcticus, Harstad

Påmelding snarest til:

RMR kursarrangør,
Sjøbergvegen 32, 2050 Jessheim
E-POST: rmrtove@online.no – TEL.: 63 97 32 22

Torsdag 8. juni

- 09.00–10.00 Registrering
10.00–10.15 Åpning/Kaffe
10.15–11.00 Fem års jubileum for fastlegeordningen!
Hva har vi lært?
v/Jan Emil Kristoffersen, leder APlf
11.00–13.00 «Hva strever vi med på vårt legekonto?»
Innledning v/ Helle Dunker
13.00–14.30 Lunsj
14.30–15.15 Hvordan kan vi sammen bedre
telefontilgjengeligheten?
v/Kristin Prestegaard
15.15–15.30 Kaffe
15.30–16.15 Hvordan tenke nytt i forhold
timeboka og ventliste?
v/ Lasse Folkvord
19.00 Båttur med Anna Rogde
(Egen påmelding til dette)

Fredag 9. juni

- 09.00–09.45 Hvem har du egentlig ansatt? v/Tove Rutle og Sissel Sørbye
09.45–13.00 «Hvordan gjenkjenne alvorlig akutt sykdom, hvordan prioritere rett, hva haster mest, hva er de viktigste primære tiltakene, og hvilke feil er unngåelige» v/anestesilege Birgitte Sterud
13.00–14.00 Lunsj
14.00–17.00 «Peking Duck» – en teater improvisasjon over kinkige situasjoner i et legekonto hvor kursdeltakerne er med på å styre ferden. Medvirkende: skuespiller Annika With, skuespiller Trine Wiggen, pianist Torfinn Kleive og fastlege Svein Slagsvold
19.00 Festlig middag med prisutdeling

Lørdag 10. juni

- 09.00–10.00 Samarbeid mellom legekontoet og sykehuset,
både på et mer overordnet nivå og rundt den enkelte pasient.
v/Unni Ringberg og Unn Jensen
10.00–10.15 Praktiske oppgaver
10.15–10.30 Kaffepause
10.30–12.00 Hvordan er livet, og hva er utfordringene
som allmennpraktiker og medarbeider?
v/Sigrid Hensrud og Greta Heimgard
12.00–12.15 Avslutning.

Kurskomite: Bente Aschim, Helle Dunker, Torfinn Kleive og Tove Rutle