

Cancerrisiko ved topikale immunmodulatorer

Overlæge Mette Deleuran, overlæge Claus Zachariae & professor Kristian Thestrup-Pedersen

OVERSIGTSARTIKEL

Århus Universitets-hospital, Århus Sygehus, Dermatologisk Afdeling S, Gentofte Hospital, Dermatologisk Afdeling, og Hudklinikken, Nykøbing Falster.

RESUME

I denne artikel vurderes det, om lokal immunosuppressiv behandling af atopisk dermatitis (børneeksem) er forbundet med øget risiko for udvikling af hudkræft eller intern cancer. *Federal Drug Administration* (FDA) i USA og *European Medicines Agency* (EMA) i Europa har advaret om, at anvendelse af calcineurinhæmmere på huden teoretisk kan øge kræft risikoen. Denne advarsel er baseret på, at systemisk immunosuppression øger risikoen for hudkræft og lymfom. I en gennemgang af evidensbaseret epidemiologisk og dyreeksperimentel forskning er der ingen data, som viser, at pimecrolimus og tacrolimus som lokale behandlingsmidler af atopisk dermatitis øger risikoen for kræft.

Atopisk dermatitis (børneeksem) opstår hos ca. en femtedel af danske børn [1, 2]. Sygdommen debuterer tidligt og forsvinder hos to tredjedele af patienterne inden teenagealderen [3]. Symptomerne er tør hud og kronisk eller tilbagevendende kløende, rødt let skællende udslæt i ansigtet, samt på halsen, kroppen og i bøjefurer af albuer og knæ. Hos lidt ældre børn udvikles hos ca. en tredjedel allergier over for pollen, dyrehår, husstøvmider og skimmelsvampe, men disse allergier betragtes som epifænomener ved sygdommen og har ikke kausal sammenhæng [4].

Standardbehandlingen af atopisk dermatitis er fugtighedscreme for at modvirke den tørre hud og – i perioder med kløende eksem – glukokortikosteroidholdig creme. Problemet er, at det er en kronisk sygdom, hvor der i spædbarnsalderen (0-2 år) næsten altid er symptomer på eksem (**Figur 1**), mens sygdommen senere giver svingende symptomer [5].

Ved kronisk sygdom er der behov for langtidsbehandlingsstrategier. Steroidbehandling er mest undersøgt i korttidsstudier (2-4 uger) bortset fra to studier, der viser, at behandling med steroider to gange

ugentligt kan nedsætte risikoen for opblussen med en faktor syv [6, 7].

I 2000 godkendte det amerikanske *Food and Drug Administration* (FDA) og i 2002 *European Medicines Agency* (EMA) topikale calcineurininhibitorer (pimecrolimus og tacrolimus). Disse stoffer er for tacrolimus' vedkommende også kendt som et systemisk immunosuppressivt middel til organtransplanterede patienter (Prograf). De nye midler er klinisk effektive og har ikke steroidernes hudatrofiske virkning. Deres eneste virkning er en specifik hæmning af FK-506-bindende protein 12, som derved hæmmer calcineurin i aktiverede T-lymfocytter i huden. De mindsker ikke antallet af dendritiske celler i epidermis som steroider gør [8].

Systemisk immunosuppression af transplanterede patienter giver øget forekomst af især nonmelanom hudcancer og lymfomudvikling [9]. Azathioprin giver signifikant øget risiko for nonmelanom hudcancer, som ses hos op til 25% af transplanterede og immunosupprimerede patienter i flerstofbehandling ti år efter transplantationen [9].

Med baggrund i at systemisk immunosuppression kan føre til øget forekomst af kræft, så har både FDA og EMA indført et notat (*black box warning*), i hvilke der omtales en teoretisk mulighed for kræftudvikling ved anvendelsen af topikale calcineurininhibitorer, hvilket har ført til ængstelse hos forældre, patienter og læger.

MATERIALE OG METODER

Oversigtsartiklen er baseret på litteratur fundet via tidsskrifter, PUBMED og EMBASE (søgeord: *atopic dermatitis, topical calcineurin inhibitors, cancer*). Der er kun inkluderet artikler med data, ikke oversigtsartikler eller kasuistikker. Ved denne gennemgang fandtes fire artikler [25-27, 29].

Er atopisk dermatitis forbundet med øget risiko for cancer?

Årsagen til sygdommen atopisk dermatitis er ukendt. Sygdommen er forbundet med mutationer i filaggrinprotein-ekspressionen i ektodermalt væv (hud og herunder thymusepitel) [10] hos mindst halvdelen af patienterne. Samtidig er der en immunologisk forstyrrelse med hudinflammation. B-lymfocytfunktionen er ændret hos en tredjedel af patienterne med øget immunoglobulin E-indhold i serum [4]. Denne



FAKTABOKS

Atopisk dermatitis (børneeksem) synes ikke at være forbundet med øget risiko for kræft, undtagen øget nonmelanom hudkræft hos voksne mænd med sygdommen. Det kan ikke dokumenteres, at anvendelsen af cremer med immunosuppressive midler (steroider og calcineurininhibitorer) øger risikoen for hudkræft eller lymfom.



FIGUR 1

Dreng med svært atopisk eksem, som kun midlertidigt responderede på selv potente, lokale steroider.



forstyrrelse i udviklingen af det perifere T-lymfocyt-system er baggrunden for, at effektive behandlingsmidler for atopisk dermatitis er immunosuppressive midler. For langt de fleste med atopisk dermatitis kommer sygdommen til udtryk tidligt i livet og ikke som kræftsygdomme sent i livet.

Hos voksne med atopisk dermatitis er der en signifikant reduceret længde af telomerer i T-lymfocytter [11]. Dette kunne indikere, at der specielt i T-lymfocyt-systemet er øget risiko for udvikling af cancer. Forekomsten af cancer er undersøgt hos 6.275 personer, der var indlagt i Danmark i 1977-1997 under hoveddiagnosen atopisk dermatitis. De er siden fulgt i Cancerregistret. Blandt de børn, som indgik (4.245), var der ikke øget forekomst af cancer. Hos indlagte voksne (2.030) var der signifikant øget forekomst af nonmelanom hudkræft hos mænd. Alle andre kræftformer viste ikke øget forekomst [12]. Nonmelanom hudkræft skyldes antagelig de behandlinger, som disse patienter har modtaget for deres hudsygdom. Ultraviolet lys er kendt for cancerudvikling i epitelialt væv [13]. Der var ikke en øget forekomst af lymfom.

Tjærebehandling er i dyreforsøg fundet karcinogen i hud, men kliniske opgørelser fra dermatologisk anvendelse viser ikke dette [14, 15].

En svensk undersøgelse af atopi defineret som type I-allergi og cancer viste, at cancerhyppigheden blandt 6.224 type I-allergikere var lig hyppigheden blandt 6.358 ikkeatopikere [16]. En anden svensk undersøgelse af 15.666 personer, der var hospitaliseret for atopisk dermatitis viste ikke øget hyppighed af nonmelanom hudkræft, men kun statistisk øget forekomst af øsofagus, pancreas og hjernetumorer – ikke for lymfom. Forfatterne understreger, at signifikansen var *borderline* [17]. Dette studies resultater kan således ikke bekræfte den øgede forekomst af nonmelanom hudkræft i den danske undersøgelse [12]. I en tysk gennemgang af 23 artikler om atopisk dermatitis og cancer var der ikke sikre holdepunkter for en sammenhæng imellem atopisk dermatitis og cancer [18].

Der har været en del kasuistikker om udvikling af lymfom hos patienter med atopisk dermatitis, som ikke fandtes øget i den danske screening [12].

Giver lokal immunosuppressiv behandling øget risiko for kræft?

Den kliniske effekt af pimecrolimus og tacrolimus er dokumenteret [19, 20] blandt ca. 30.000 patienter, hvoraf mange har været i langtidsbehandling (6-24 måneder).

Immunosuppression og kræft

Systemisk immunosuppression hos transplanterede patienter og ved hiv/aids fører ikke alene til øget forekomst af infektioner (f.eks. udbredte vorter), men også til øget forekomst af nonmelanom hudkræft og lymfom [21]. Det er den samlede immunosuppression, som øger risikoen, hvorfor sundhedsmyndighederne har rejst spørgsmålet.

Lokal immunosuppression og hudinfektion

I kliniske undersøgelser af de nye midler er der i en undersøgelse med et års behandling med tacrolimus fundet en øget forekomst af eczema herpeticum, men kun hos voksne [20] – ikke hos børn. Alle andre infektioner er ikke fundet med større hyppighed. Faktisk er der signifikant færre stafylokokinfectioner under pimecrolimus/tacrolimus-behandling sammenlignet med placebo. Infektionsrisikoen øges således ikke generelt ved anvendelsen af topikale calcineurinhæmmere (TCI). Voksne patienter med recidiverende herpes labialis bør dog informeres om lidt øget risiko for herpesudbrud.

Lokal immunosuppression og vaccination

Teoretisk kunne lokal immunosuppression tænkes at svække effekten af vaccinationer hos børn. Der er to undersøgelser, som ikke kan dokumentere dette ved behandling med calcineurinhæmmere, hverken hvad angår antistoftitre eller cellemedieret immunitet [22, 23]. Antallet af dendritiske, antigenpræsenterende celler er ikke reduceret [8]. Alligevel bør behandling med TCI standses før og efter vaccination, selv om der ikke er evidensbaseret dokumentation herfor. Myndighederne siger to uger før og efter.

Lokal immunosuppression og nonmalign hudkræft

I dyreforsøg har en japansk gruppe vist, at tacrolimus øger hudkræfttrisikoen i en musemodel [24]. I en dansk undersøgelse af mus, der blev eksponeret for ultraviolet lys, som førte til hudkræft, medførte anvendelse af steroid, pimecrolimus eller tacrolimus ikke øget forekomst af hudkræft i musene sammenlignet med ingen behandling [25].

Hos mennesker er der foretaget en undersøgelse i USA, hvor 1.000 voksne med »dermatitis« og tidligere nonmelanom cancer blev inviteret til at være med og sammenlignet med 4.000 med dermatitis,

men uden hudkræft [26]. Der fandtes ingen signifikante forskelle i anvendelsen af steroider eller TCI [24]. I en anden gennemgang af 9.813 patienter, som havde anvendt tacrolimus, kunne man ikke vise øget forekomst af hudkræft [27].

Der er således ikke evidens for, at anvendelse af TCI hos mennesker eller dyr fører til øget forekomst af hudkræft. Ældre personer med lysbeskadiget hud bør dog antagelig ikke anvende TCI.

Lokal immunosuppression og lymfom

Lymfomer/leukæmi forekommer hos børn, men sjældent. Der er således fundet 159 cancersygdomme pr. år hos børn i Danmark i perioden 2001-2005, heraf er 72,6 pr. år inden for leukæmi/lymfom-sygdomme. Da atopisk dermatitis forekommer hos ca. en femtedel af børn, vil udvikling af lymfom/leukæmi hos børn med atopisk eksem kunne forekomme hos op til 15 pr. år, hvoraf nogle vil være behandlet med TCI.

Absorption af de nye midler er for begge midler minimal, idet man ikke kan måle noget stof i serum hos ca. 80% af de børn og voksne, der er i behandling. Den højeste serumkoncentration er målt til omkring 5 ng/ml hos en patient. Eneste sygdom med atopiske, dermatitislignende symptomer, hvor der er øget absorption af TCI, er Netherthons syndrom, som er yderst sjælden, og hvor TCI ikke bør anvendes. Der er ikke kumulativ øgning af serumkoncentrationen ved et års behandling med pimecrolimus eller tacrolimus [28]. De tilsvarende koncentrationer ved systemisk tacrolimusbehandling er ca. 20 ng/ml. Ud fra disse fund synes anvendelsen af TCI ikke at kunne øge forekomsten af lymfom hos patienter med atopisk eksem.

Der er en større undersøgelse fra en amerikansk database (*Pharmetrics*), som viser, at blandt 293.253 patienter med diagnosen atopisk dermatitis var der 294 med lymfom, heraf var 81 yngre end 20 år. Ved gennemgang af behandlinger med glukokortikosteroider, pimecrolimus og tacrolimus sås ingen øget forekomst af lymfom [29].

DISKUSSION

Indtil videre foreligger der således ikke evidensbase-rede resultater, der forbinder anvendelse af de nye topikale midler, pimecrolimus og tacrolimus, med øget risiko for kræft. Det er syv år siden, midlerne blev introduceret i Danmark. Der er indberettet en 67-årig mand med B-cellelymfom i ansigtet, der var opstået efter anvendelse af TCI.

Skandinaviske registre til monitorering af lægemiddelforbrug samt eksistensen af et cancerregister burde føre til en undersøgelse, hvor man f.eks. hvert femte år samkørte de to registre, for at klarlægge om

topikale calcineurinhæmmere overhovedet er forbundet med øget risiko for nogen form for kræft.

KORRESPONDANCE: *Mette Deleuran*, Dermatologisk Afdeling S, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus. E-mail: m.deleuran@dadlnet.dk

ANTAGET: 26. februar 2009

INTERESSEKONFLIKTER: *Kristian Thestrup-Pedersen* har fungeret som advisor for Astellas-Pharma Nordic, Novartis Basel, LEO-Pharma og er formand for *Drug Safety Monitoring Board, Basel and New Jersey*. Ingen af forfatterne ejer aktier i de firmaer, der producerer pimecrolimus og tacrolimus.

LITTERATUR

- Olesen AB, Bang K, Juul S et al. Stable incidence of atopic dermatitis among children in Denmark during the 1990s. *Acta Derm Venereol* 2005;85:244-7.
- Mortz CG, Lauritsen JM, Bindslev-Jensen C et al. Prevalence of atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis, and hand and contact dermatitis in adolescents. The Odense Adolescence Cohort Study on Atopic Diseases. *Br J Dermatol* 2001;144:523-32.
- Williams HC, Strachan DP. The natural history of childhood eczema. Observations from the British 1958 birth cohort study. *Br J Dermatol* 1998;139:834-9.
- Flohr C, Weiland SK, Weinmayr G et al. The role of atopic sensitization in flexural eczema: Findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Two. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:141-7.
- Herd RM, Tidman MJ, Prescott RJ et al. Prevalence of atopic eczema in the community: the Lothian Atopic Dermatitis study. *Br J Dermatol* 1996;135:18-9.
- 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;147:528-37.
- Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S et al. Multinational Study Group. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. *Br Med J* 2003;326:1367.
- Hoetzenecker W, Ecker R, Kopp T et al. Pimecrolimus leads to an apoptosis-induced depletion of T cells but not Langerhans cells in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1276-83.
- Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA et al. Post-transplant de novo malignancies in renal transplant recipients. The past and present. *Eur Soc Organ Transplant* 2006;19:607-20.
- Sandilands A, Smith FJ, Irvine AD et al. Filaggrin's fuller figure: a glimpse into the genetic architecture of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007;127:1282-4.
- Wu K, Higashi N, Hansen ER et al. Telomerase activity is increased and telomere length shortened in T cells from blood of patients with atopic dermatitis and psoriasis. *J Immunol* 2001;165:4742-7.
- Olesen AB, Engholm G, Storm HH et al. The risk of cancer among patients previously hospitalized for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2005;125:445-9.
- Lim JL, Stern RS. High levels of ultraviolet B exposure increase the risk of non-melanoma skin cancer in psoralen and ultraviolet A-treated patients. *J Invest Dermatol* 2005;124:505-13.
- Pittelkow MR, Perry HO, Muller SA et al. Skin cancer in patients with psoriasis treated with coal tar. A 25-year follow-up study. *Arch Dermatol* 1981;117:465-8.
- Pion JA, Koenig KL, Lim HW. Is dermatological usage of coal tar carcinogenic? A review of the literature. *Dermatol Surg* 1995;21:227-31.
- Eriksson NE, Mikoczy A, Hagmar L. Cancer incidence in 13811 patients' skin tested for allergy. *J Invest Allergy Clin Immunol* 2005;15:161-6.
- Hagströmer L, Ye W, Nyrén O et al. Incidence of cancer among patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2005;141:1123-7.
- Wang H, Diepgen TL. Atopic dermatitis and cancer risk. *Br J Dermatol* 2006;154:205-10.
- Alomar A, Berth-Jones J, Bos JD et al. The role of topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2004;151:3-27.
- Reitamo S, Wollenberg A, Schöpf E et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. The European Tacrolimus Ointment Study Group. *Arch Dermatol* 2000;136:999-1006.
- Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA et al. Post-transplant de novo malignancies in renal transplant recipients: the past and present. *Transpl Int* 2006;19:607-20.
- Papp KA, Breuer K, Meurer M et al. Long-term treatment of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants does not interfere with the development of protective antibodies after vaccination. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:247-53.
- Stiehm ER, Roberts RL, Kaplan MS et al. Pneumococcal seroconversion after vaccination for children with atopic dermatitis treated with tacrolimus ointment. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:5206-13.
- Niwa Y, Terashima T, Sumi H. Topical application of the immunosuppressant tacrolimus accelerates carcinogenesis in mouse skin. *Br J Dermatol* 2003;149:960-7.
- Lerche CM, Philipsen PA, Poulsen T et al. Topical tacrolimus in combination with simulated solar radiation does not enhance photocarcinogenesis in hairless mice. *Exp Dermatol* 2008;17:57-62.
- Margolis DJ, Hoffstad O, Bilker W. Lack of association between exposure to topical calcineurin inhibitors and skin cancer in adults. *Dermatology* 2007;214:289-95.
- Naylor M, Elmets C, Jaracz E et al. Non-melanoma skin cancer in patients with atopic dermatitis treated with topical tacrolimus. *J Dermatolog Treat* 2005;16:149-53.
- Barbier N, Paul C, Luger T et al. Validation of the Eczema Area and Severity Index for atopic dermatitis in a cohort of 1550 patients from the pimecrolimus cream 1% randomized controlled clinical trials programme. *Br J Dermatol* 2004;150:96-102.
- Arellano FM, Wentworth CE, Arana A et al. Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007;127:808-16.



LÆGEMIDDELSTYRELSEN

TILSKUD TIL LÆGEMIDLER

Lægemiddelstyrelsen meddeler, at der pr. 27. juli 2009 ydes generelt tilskud efter sundhedslovens § 144 til følgende lægemidler:

- (N-06-AB-10) Escitalopram »Teva« tabletter*, Teva Denmark A/S
 (C-07-AB-02) Metoprololsuccinat »Actavis« depottabletter*, Actavis Nordic A/S
 (N-05-AX-08) Risperidon »Teva« smeltetabletter*, Teva Denmark A/S
 (N-06-AB-06) Sertraline »Actavis« tabletter*, Actavis A/S
 (G-04-BD-08) Vesicare tabletter*, Singad Pharma ApS
 (A-10-BX-07) Victoza injektionsvæske, Novo Nordisk A/S

gruppe uden klausulering over for bestemte sygdomme.

- (D-01-AE-16) Loceryl medicinsk neglelak*, Orifarm A/S

gruppe klausuleret til personer, der modtager pension efter lov om social pension eller til personer, der er omfattet af følgende tilskuds-klausul:

Negleinfektioner forårsaget af amorolfinfølsomme svampe.

En betingelse for at opnå tilskud efter tilskudsklausulen er, at lægen har skrevet »tilskud« på recepten.

Denne bestemmelse træder i kraft den 27. juli 2009.

* Omfattet af tilskudsprissystemet.