

HAR FUCICORT EN PLADS I BEHANDLINGEN AF INFICERET ATOPIISK DERMATITIS?



Forskningsopgave Januar 2014

Speciallægeuddannelsen i Almen Medicin, Aarhus Universitet

Udarbejdet af Mette Liv Thomsen og Maria Matthies Larsen

Vejleder Merethe Kousgaard Andersen

Indhold

Introduktion.....	2
Behandling	3
Metode	5
Resultater	7
<i>Fusidic acid plus betametasone in infected or potentially infected eczema: Niels Hjort et al. 1985</i>	8
<i>An efficient new formulation of Fusidic Acid and Betamethasone 17-Valerate (Fucicort Lipid Cream) for treatment of clinically infected atopic dermatitis: Finn Schultz Larsen et al. 2007</i>	9
<i>Combined Antibiotic/Corticosteroid Cream in the Empirical Treatment of Moderate to Severe Eczema: Friend or Foe: Kam Lun Hon MD et al. 2012</i>	12
Diskussion.....	13
Konklusion.....	16
Bilag 1 (TEWL)	17
Bilag 2 (SCORAD)	18
Bilag 3 (NESS).....	19
Bilag 4 (CDLQI)	20
Referencer	22

Introduktion

Atopisk dermatitis har mange betegnelser, prurigo Besnier, astmaeksem, atopisk eksem, børneeksem mv. Vi har valgt at bruge betegnelsen atopisk dermatitis.

Atopisk dermatitis er en kronisk, recidiverende, inflammatorisk hudsygdom, karakteriseret ved kløe og udslæt, samt en typisk lokalisation. Hos børn op til 2-årsalderen er lokaliseringen typisk i ansigtet, på skalpen samt ekstremiteternes ekstensorsider.



Efter 2-årsalderen forekommer atopisk dermatitis typisk i albuebøjninger, i knæhaser, på ankler og omkring håndled.



Flere faktorer menes at have betydning for risikoen for at udvikle atopisk dermatitis. Ikke alle disse er dog helt afklaret. Man ved at atopisk dermatitis har en arvelig komponent, hvor patienterne har tilbøjelighed til at producere store mængder IgE-antistoffer mod almindeligt forekommende allergener, som husstøvmider, pollen og pelsdyr¹. Risikoen for at udvikle atopisk dermatitis er større for børn, hvis forældre eller søskende, har haft astma, høfeber eller eksem. Amning i 4-6 måneder

menes at nedsætte hyppigheden af eksem/forsinke debutenⁱⁱ. Har begge forældre haft atopisk dermatitis, har barnet 75% risiko for at udvikle sygdommen. En anden arvelig komponent er manglen på/dårligt fungerende filaggrin. Filaggrin er et proteinstof der dannes i huden og har betydning for stratum corneums funktionalitet. En defekt i filaggringenet medfører en nedsat barriere i huden således, at den bliver tør og kløende og dermed lettere udvikler eksemⁱ.

Forekomsten af atopisk dermatitis er gennem de seneste år øget, og optræder i dag hos 15-20% af børn/unge. Sygdommen debuterer i 90% af tilfældene før 5-års alderen. Hos ca. halvdelen af disse, allerede inden 1-års alderen. Hos de fleste forsvinder eksemet op gennem skolealderen. Hos ca. 30% fortsætter tilstanden i voksenalderen. Hos flere af disse har sygdommen et mere kronisk forløb. 25-50% af patienter der har haft atopisk dermatitis udvikler håndeksem. Det er derfor vigtigt at diskutere erhvervsmuligheder med denne patientgruppe tidligt i ungdommenⁱ. Vi har forsøgt at få disse tal bekræftet ved at søge på Danmarks Statistik hvilket desværre ikke lykkedes.

Behandling

Det er tidskrævende for en familie, at have et barn med atopisk dermatitis. Det anbefales at afsætte minimum 30 minutter til hudpleje to gange dagligt. Først påføres en hudplejecreme, i mængder på 150-200 g. pr uge. Efter ca. 15 minutter påføres steroidholdig creme til behandling af selve eksemet (fx Fucicort). Man anbefaler at dosere eksemcremen således, at den mængde creme der kan være på fingerens yderled passer til et hudområde svarende til to håndfladerⁱⁱⁱ.

Atopisk dermatitis kan undertiden blive inficeret, karakteriseret ved bl.a. væskende skorper. Dette sker på baggrund af en opblussen i sygdommen med tiltagende kløe, hvilket medfører at patienten klør hul på huden, og derved øges risikoen for infektion. Patienter med atopisk dermatitis er ofte koloniseret med *S. aureus*. Det er dokumenteret, at kolonisering med *S. aureus* kan findes på huden hos op mod 90 % af patienter med atopisk dermatitis. Dette er en forværende faktor for disse patienter, da de på den måde har større risiko for, at få inficerede sår i forhold til andre patientgrupper med sår på huden. Til sammenligning forekommer kolonisering med *S. aureus* hos op mod 5% af baggrundsbefolkningen^{iv}. Grundet den høje koncentration af *S. aureus* hos patienter med atopisk dermatitis, har man udviklet forskellige lokale antibakterielle midler deriblandt Fucicort.

Fucicort er et hudmiddel til lokal anvendelse, bestående af stærktvirkende (gruppe III) steroid (Betnovat) samt antibiotika (Fucidin). Indikation for brug af dette er: Inficeret atopisk dermatitis, allergiske og toksiske eksemer, samt psoriasis inficeret med fusidinfølsomme mikroorganismer. Midlet appliceres i tyndt lag 2 gange dagligt i højst 6 uger. Fucicort penetrerer stratum corneum og påvirker de dybereliggende celler. Øget absorption ses ved påføring på hud med defekt stratum corneum, ved behandling af meget store hudområder eller ved okklusion af det behandlede område^v. Fucidindelen virker ved at angribe translations-faktor G, der har en hovedrolle i bakteriernes proteinsyntese. Derved inhiberes translationen fra RNA til protein, og proteinsyntesen standses^{vi}.

Bakteriens rolle i forhold til atopisk dermatitis er endnu ikke afklaret. Nogle mener at *S. aureus* kan være årsagen til atopisk dermatitis, mens andre mener, at tilstedeværelsen af denne bakterie blot er en forværende faktor hos patientgruppen^{iv}. Denne debat er fortsat i gang, og der mangler forskning på området, før man kan sige noget sikkert om dette. Man kunne fx forestille sig et kohorte-studie, hvor man undersøgte nyfødte børn med hudpodning, og fulgte dem, for at se hvor mange der udviklede atopisk dermatitis. Der kunne være en gruppe af børn uden arvelig disposition til atopisk dermatitis, og en gruppe med arvelig disposition.

Der kan også forekomme betahæmolytiske streptococcer i inficeret atopisk dermatitis, hvorfor det altid er nødvendigt at tage prøve, i form af en hudpodning, fra et inficeret område før behandling påbegyndes. Man skal dog ikke afvente podningssvaret før opstart af Fucicort. Ved fremvækst af betahæmolytiske streptokokker skal patienterne have behandling med penicillin pr. os^{vii}.

En del litteratur omhandler forsøg, hvor man rutinemæssigt bruger Fucidin hos patienter med atopisk dermatitis, koloniseret med *S. aureus*, men hvor der ikke er klinisk inficeret eksem. Dette da man har en forhåbning om, at man derved kan nedsætte udviklingen af klinisk infektion hos gruppen. I disse studier er der set en øget forekomst af Fucidin-resistente *S. aureus*, hvorimod der ikke er set en nedsat forekomst af opblussen. På den baggrund anbefaler man ikke Fucidin som profylaktisk behandling hos patienter med ikke klinisk inficeret atopisk dermatitis^{iv}. I forbindelse med arbejdet i almen praksis kommer man i situationer, hvor man skal behandle patienter med inficeret atopisk dermatitis. Man skal som almen mediciner hver gang overveje, om patienten blot skal fortsætte den vanlige smørebehandling med steroidcreme, eller om der skal tillægges antibiotika. Praktiserende læger kan søge viden via Institut for Rationel Farmakoterapi og Lægehåndbogen.dk. Ifølge IRF's anbefalinger på området er der ikke sikker dokumentation for en

bedre effekt af kombinationspræparater som Fucicort frem for steroidpræparater alene, til behandling af klinisk inficeret eksemⁱ. Dette har undret os, da vi har fornemmelse af, at behandlingen med Fucicort, er første valg for mange praktiserende læger inklusiv os selv, når der kommer en patient med mindre elementer af inficeret atopisk dermatitis. Ved opslag på sundhed.dk, Lægehåndbogen lyder anbefalingen, at behandle med Fucidin eller Fucidinholdig creme/salve fx Fucicort ved inficeret atopisk dermatitis på mindre områder. Samtidig skriver de at: ”rene binyrebarkhormoncremer synes at være lige så effektive som kombinationspræparater med antibiotika”, samt at: ”kombinationspræparater er udbredt anvendt”. De skriver også at der: ”ikke evidens for, at effekten er bedre end ved anvendelse af binyrebarkhormoncreme alene”^{vii}.

Vi har forsøgt at kortlægge forbruget af Fucicort i Danmark, for at undersøge vores egen fornemmelse af, samt Lægehåndbogens udsagn om, at kombinationspræparater er udbredt anvendt i almen praksis. Der fandtes i gennemsnit 3611 praktiserende læger i Danmark i perioden 2002-2012^{viii}. I samme periode blev der, i primærsektoren, i gennemsnit årligt solgt ca. 45.000, 15-grams tuber med Fucicort/Fucicort Lipid og ca. 31.000, 30-grams tuber med Fucicort/Fucicort Lipid^{ix}. Da præparatet er receptpligtigt stemmer disse tal nogenlunde overens med receptudstedelsen. Sammenholdes tallene, svarer det til at hver praktiserende læge, i gennemsnit, udsteder recept på 12 stk. 15-grams tuber og 8,5 stk. 30-grams tuber årligt. Salget af 30-grams tuberne var markant stigende i 2007, hvor Fucicort Lipid, kom på markedet. Stigningen tolkes som led i markedsføringen af dette produkt. Udover stigningen i 2007, har salget ligget nogenlunde konstant i perioden.

Undersøger man anbefalingerne fra UpToDate anbefales, afhængig af sværhedsgraden, behandling med lokal eller peroral antibiotika til inficeret atopisk dermatitis^x.

På baggrund af de forskellige anbefalinger ønskes følgende forskningsspørgsmål besvaret:

Har Fucicort en plads i behandlingen af inficeret atopisk dermatitis?

Metode

Litteraturstudie baseret på søgning i, den elektroniske database PubMed. Vi startede med at finde passende MESH-ord, og endte med ”atopic dermatitis”, ”eczema”, ”infection”, ”aureus”, ”topical administration”, ”Fusidic acid” og ”betamethasone”. Fucicort fandtes ikke som MESH-ord.

Først kombinerede vi "atopic dermatitis" AND "betamethasone" AND "aureus", hvorved der fremkom 5 resultater, heraf et Cochrane review som viste sig meget brugbart. Herefter kombinerede vi "atopic dermatitis" AND "betamethasone" AND "fusidic acid", hvorved der fremkom 7 resultater, heraf fandt vi 3 relevante for vores forskningsopgave.

Kombinationen "atopic dermatitis" AND "fusidic acid" AND "aureus", gav 20 resultater. Kun 3 af disse var brugbare for vores emne, da majoriteten omhandlede netop præparatet Fucidin og ikke Fucicort.

Ved at kombinere "infection" AND Fucicort fremkom 2 resultater som begge var relevante

Ved at kombinere "atopic dermatitis" AND "betamethasone" AND "aureus" fremkom ingen resultater, som ledte frem til nye artikler.

Flere artikler forekom i flere søgninger. Vi udvalgte artikler, hvor man kortlagde effekten af lokal kombinationsbehandling med fusidinsyre/betamethason overfor lokalbehandling med blot betamethason eller placebo (bærerstoff). Vi fandt ingen undersøgelser, hvor man sammenlignede kombinationsbehandlingen med fusidinsyre alene. Udelukkende engelsksprogede artikler blev udvalgt. Vi ønskede artikler med studier af højst mulig kvalitet, helst dobbelt-blindede, randomiserede, kontrollerede studier, hvilket dog viste sig svært at finde. Vi fandt kun 2 artikler som opfyldte disse krav. Flere artikler fandt vi ved at bruge referencelisten fra et Cochrane review^{iv}, som vi anser som "garant" for studier af højeste evidens.

Vi læste alle artikler vi fandt på PubMed som havde danske forfattere, da vi fandt disse mest relevante i.f.t at overføre resultaterne til almen praksis i Danmark. Vi læste en enkelt ældre artikel fra 1985^{xi}, da den belyste forskningsspørgsmålet godt, men har ellers holdt os til nyere artikler udgivet fra 1998 og fremefter.

Vi tog kontakt til LEO Pharma, Ballerup, Danmark, for at få fat i 3 upublicerede studier fra hhv. 1982, 1995 og 1999. Vi blev henvist til kontaktperson Lis Vaagø Jensen, som via e-mail-korrespondance med LEO Pharmas medicinske afdeling, hjalp os med at efterlyse resultaterne. Hun fandt frem til 2 af de upublicerede studier, hhv. en studierapport fra 1995 om "Sammenlignende effekt af betamethason/fusidinsyre i behandlingen af inficeret eller potentielt inficeret håndeksem", samt en studieprotokol fra 1999 om "Fucicort ved klinisk inficeret atopisk dermatitis". Sidstnævnte,

som vi fandt meget relevant, forelå der desværre ikke nogen studierapport på, da projektet blev afbrudt. Desværre fandt vi ikke studierapporten fra 1995 relevant ift. vores forskningsspørgsmål.

For at kortlægge baggrundsstof for emnet inficeret atopisk dermatitis, brugte vi de følgende hjemmesider;

www.uptodate.com, ”Treatment of atopic dermatitis (eczema)”

www.lægehåndbogen.dk, ”Atopisk eksem”

www.irf.dk, ”Behandling af atopisk eksem”

Til belysning af prævalensen af inficeret atopisk dermatitis i Danmark, blev der søgt på på www.dst.dk, Danmarks Statistik. Såvel den almindelige offentlige adgang som Statsbibliotekets adgang blev brugt. Statsbibliotekets gav flere rettigheder end den offentlige, men desværre fik vi ikke adgang til de oplysninger vi søgte, da der fortsat var begrænset adgang. Ville vi have oplysninger, skulle vi ansøge specifikt om disse mod betaling, hvilket vi ikke gjorde.

Med henblik på at kortlægge udskrivelsen af Fucicort/Fucicort Lipid, blev der søgt på www.ordiprax.dk. Her kunne man ikke indskrænke søgningen til specifikt produkt navn. Vi kontaktede derfor Vibeke Dahl Jensen, fra SSI Dataleverancer og Lægemiddelstatistik, som var behjælpelig med at guide os til www.medstat.dk. Her fandt vi statistik over ”solgt mængde” og ”omsætning” af Fucicort fra 2002-2012, samt Fucicort Lipid siden markedsføringen i 2006-2012, i primærsektoren. Lægemidlet er receptpligtigt, og derfor kan disse oplysninger direkte bruges som tal for udskrivelsen af recepter.

Resultater

Vi fandt 3 interventionsstudier, hvor man undersøgte effekten af Fucicort på inficeret atopisk dermatitis. Vi har læst en del andre artikler for at skaffe os information om sygdommen atopisk dermatitis, samt brugen af Fucidin eller steroid alene imod denne. Langt de fleste studier beskæftiger sig med effekten af Fucicort på atopisk dermatitis. Det er ofte ikke specificeret, om læsionerne er *klinisk inficeret*, eller blot er *koloniseret* med s. aureus. De 3 studier vi nedenunder vil gennemgå nøjere, undersøger specifikt effekten af Fucicort på klinisk inficeret atopisk dermatitis.

Det første studie^{xi}, undersøgte effekten af kombinationsbehandling, Fucicort, i forhold til steroid alene. Det andet studie^{xii}, undersøgte effekten af kombinationsbehandling, Fucicort (i 2 udgaver), i forhold til bærerstoffet alene (placebo). Det tredje studie^{xiii}, undersøgte effekten af Fucicort i behandling af inficeret atopisk dermatitis, uden at sammenligne med en anden behandling. Vi fandt ingen studier som sammenlignede effekten af kombinationspræparatet Fucicort med antibiotikadelen Fucidin alene.

Fusidic acid plus betametasone in infected or potentially infected eczema: Niels Hjort et al. 1985^{xi}

Et dansk studie som undersøgte kombinationspræparatet Fucicort overfor Betnovat alene, i behandlingen af atopisk dermatitis og kontakteksem. Det beskrives at majoriteten af patienterne vurderedes til at have klinisk infektion (impetigo). Dog fandt man kun signifikant vækst af hudbakterier, hos 51 ud af de 81 patienter (63%) før behandling, hvoraf de fleste havde en blandingsflora (s. aureus, streptococci, s. epidermidis, coryneforme, enterobacteriaceae og pseudomonas), og ikke alle bakterier kan betegnes som patogene.

Studiet var et dobbelt-blindet højre/venstre-studie. Den ene halvdel af patienterne randomiseredes til behandling med kombinationspræparatet Fucicort på højre side af kroppen, og steroid alene, Betnovat, på venstre side af kroppen, mens den anden halvdel af patienterne fik modsat behandling på de to kropshalvdele. Behandlingen bestod i påsmøring af creme 2 x daglig i 1 uge. Blindingen bestod i, at hverken undersøger eller patient vidste hvilken creme der blev smurt på højre/venstre kropshalvdel, samt det, at testpræparaterne kom i tuber med identisk udseende cremer.

Der deltog 81 patienter i undersøgelsen (26 børn og 55 voksne), alle gennemførte. Patienterne var ambulante patienter på 3 forskellige hudafdelinger i Danmark, hhv. Odense, Rødovre og Finsens Instituttet i København. Patienterne blev set 2 gange. Ved 1. besøg tog man hudpodning fra 1 læsion på højre side af kroppen, og 1 læsion på venstre side af kroppen. De kliniske symptomer og fund blev noteret. Disse var forekomst af: vesikler, ødem, erythem, excoriationer, skorper, lichenisering og kløe, som hver kunne scores fra 0-3 point, altså i alt max. 21 point. Ved 2. besøg lavede man atter 2 podninger, samt foretog klinisk undersøgelse. Den samlede behandlingseffekt på

eksemelementerne, i form af hudpodning og klinisk undersøgelse, blev vurderet som ”clearet”, ”forbedret”, ”uforandret” eller ”værre”.

Overordnet fandt undersøgerne ingen signifikant forskel i forhold til samlet klinisk bedring, mellem de 2 præparater. På Fucicort-kropshalvdelen fandtes succes hos 53 patienter og på Betnovat-kropshalvdelen hos 45 patienter. Man fandt fiasko hos 3 patienter på Fucicort-kropshalvdelen og hos 5 patienter på Betnovat-kropshalvdelen. Det er ikke angivet hvorledes betegnelserne ”succes” og ”fiasko” er defineret. Undersøgerne fandt heller ikke signifikant forskel i symptomscore-reduktionen for de enkelte individuelle kliniske symptomer, mellem de 2 kropshalvdele. Fucicort-kropshalvdel-scoren faldt fra 12,4 point til 3,1 point og Betnovat-kropshalvdel-scoren faldt fra 12,5 point til 3,6 point. Mange havde altså bedring i eksemet på begge kropshalvdele/hele kroppen.

Hos 46 ud af 81 patienter, fandt undersøgerne klinisk forskel i eksemet på de to kropshalvdele efter 1 uges behandling. Man fandt kropshalvdelen, hvor der var brugt Fucicort, som bedst behandlet hos 32 patienter ud af de 46. Dette var en statistisk signifikant forskel ($p < 0,05$).

Efter behandlingen, fandtes der forskel i forekomst af bakterievækst efter podning, således at man på kropshalvdelen behandlet med Fucicort fandt vækst hos 17 ude af 81 patienter (en eliminering på $34/51=67\%$), og på kropshalvdelen behandlet med Betnovat fandt vækst på 25 ud af 81 patienter (en eliminering på $26/51=51\%$). Denne forskel var dog *ikke* statistisk signifikant, og man kan konkludere, at bakterievæksten faldt på begge kropshalvdele, og at steroid alene altså er ligeså effektivt som kombinationsbehandling i forhold til elimination af bakterier.

Ved opfølgningen efter 1 uges behandling, noterede man patienternes præference for én af behandlingerne. Man fandt en statistisk signifikant højere præference for kombinationsbehandlingen, uden at det var specificeret nøjere, hvorfor patienterne foretrak denne behandling frem for steroidbehandlingen alene.

[An efficient new formulation of Fusidic Acid and Betamethasone 17-Valerate \(Fucicort Lipid Cream\) for treatment of clinically infected atopic dermatitis: Finn Schultz Larsen et al. 2007^{xii}](#)

Et dansk studie som sammenligner den nyeste udgave af Fucicort, Fucicort Lipid, med den allerede eksisterende almindelige Fucicort creme. Som en tredje arm, sammenligner de desuden med

bærerstoffet i den nye lipid-udgave (placebo), og det er denne arm af studiet vi i vores forskningsopgave har interesseret os for.

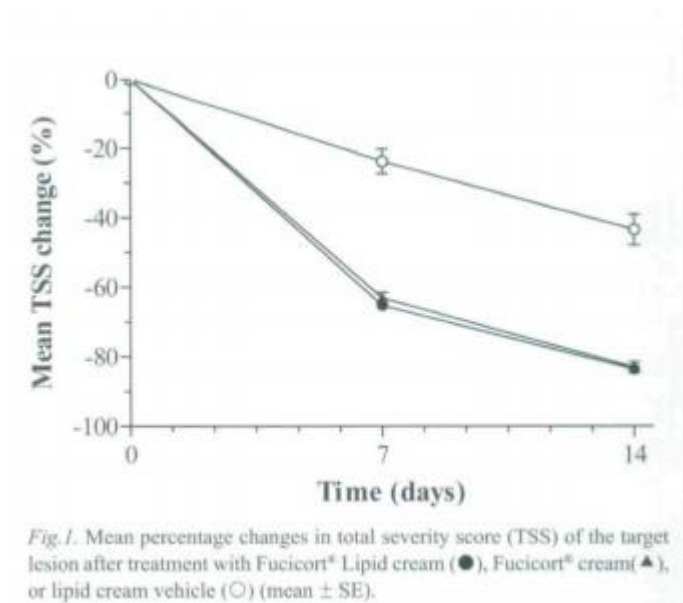
Studiet var et sammenlignende, fase 3, dobbelt-blindet, internationalt, prospektivt studie, som forløb over 14 måneder. Det var designet til at vise ikke-underlegenhed af Fucicort Lipid i forhold til den almindelige Fucicort creme, samt til at sammenligne effekten af Fucicort Lipid og placebo, altså vise overlegenhed i den aktive behandling.

Cremerne blev testet på 629 patienter med klinisk inficeret atopisk dermatitis, med læsioner på minimum 4x4 cm. Patienterne var ambulante patienter af begge køn, fra 6 år og opefter. De kom fra 49 forskellige afdelinger i 6 forskellige europæiske lande. De blev via computer randomiseret i 3 arme, til 2 ugers behandling med enten almindelig Fucicort (264 patienter), Fucicort Lipid (275 patienter) eller placebo (90 patienter). Behandlingen skulle påsmøres 2 gange daglig. Armene blev ved baseline matchet ud fra køn, alder, varighed af atopisk dermatitis, Total Severity Score (TSS) og sværhedsgrad af de individuelle symptomer. De 3 forskellige produkter var pakket i identiske tuber. Den totale mængde af brugt forsøgspræparat blev vurderet ved vejning af tuben ved slutbesøget. Man fandt at 86,4-88,4% af patienterne havde brugt forsøgspræparaterne som angivet, og at de 3 arme i gennemsnit havde brugt 50,3-51,6 g i alt.

Patienterne blev set ved 3 besøg (før behandling, efter 1 uges behandling og ved slut efter 2 ugers behandling). Ved alle besøg blev patienternes eksem-læsioner klinisk vurderet ved hjælp af TSS, og der blev taget hudpodning ved 1. besøg, samt ved de to efterfølgende besøg hvis der persisterede klinisk inficerede eksem-læsioner. TSS blev scoret ud fra alvorligheden af følgende fund: erythem, ødem/papler, sekretion/skorpedannelse og excoriationer, som hver kunne score fra 0-3 point, altså i alt max. 12 point. Patienterne blev undersøgt af den samme person ved alle besøg, for at undgå interpersonel variabilitet. Hvis patienterne oplevede bivirkninger, blev de set ved et opfølgende besøg, to uger efter afslutningen på behandlingen. Den samlede behandlingseffekt blev vurderet af både undersøger og patient ved de opfølgende besøg, og vurderet som ”komplet clet”, ”betydelig forbedring”, ”moderat forbedring”, ”minimal forbedring”, ”uforandret” eller ”værre”. Desuden blev det bakteriologiske behandlingsrespons bestemt, som ”succesfuldt” ved patienter som ved besøg 1 havde patogen vækst, og som ved besøg 3 ikke havde vækst eller synlig læsion (formodet udryddelse). Patienter hvor patogen vækst persisterede, blev klassificeret som ”fiaskoer”.

Patogen vækst blev karakteriseret som vækst af *s. aureus* og/eller betahæmolytiske streptococcer. Man fandt vækst hos 421 ud af 629 patienter (66,9%) ved besøg 1. Ved besøg 3 fandt man succesfuldt bakteriologisk respons hos 89,6-89,7% i Fucicort-armen, og hos 25% i placebo-armen. Forskellen var statistisk signifikant ($p < 0,001$), men det viser også, at hos en del patienter cleares den patogene vækst uden brug af aktiv behandling.

Gennemsnits-TSS ved besøg 1 var 8,3. Man fandt ved slutningen af behandlingen en reduktion i TSS på 82,7-82,9% i Fucicort-gruppen, og en reduktion i TSS på 33% i placebo-gruppen. Effektforskellen mellem grupperne var, også her, statistisk signifikant ($p < 0,001$). Det er ikke beskrevet, om der var sammenhæng mellem reduktion i TSS og succesfuldt bakteriologisk respons.



85,5-86,8% af patienterne i Fucicort-armen angav produktet som kosmetisk godt eller meget godt acceptabelt, sammenlignet med 69,3% i placebo-armen. Det er ikke angivet om forskellen er statistisk signifikant, eller hvad den kosmetiske accept bygger på.

Combined Antibiotic/Corticosteroid Cream in the Empirical Treatment of Moderate to Severe Eczema: Friend or Foe: Kam Lun Hon MD et al. 2012^{xiii}

Denne kinesiske artikel omhandler et empirisk studie, hvor formålet var, at undersøge effekten af behandling med Fucicort hos patienter med moderat til svær atopisk dermatitis. Effektmålene var forekomsten af *S. aureus*-kolonisering/-infektion efter endt behandling, samt nedsat Trans Epidermal Water Loss (TEWL) (se bilag 1), øget hydreringsniveau i huden og patienternes accept af behandlingen.

I studiet blev der inkluderet i alt 35 patienter med moderat til svær atopisk eksem. Heraf var 63% drenge, og gennemsnitsalderen var 13,5 år. 21 af patienterne havde moderat eksem og 14 havde svær eksem. Gruppen af patienter fandt man i hudafdelingens børneklínik på et universitetshospital. Børnene blev rekrutteret fra juni 2010 til februar 2011. Patienter der led af andre hudsygdomme eller havde fået systemisk behandling fx med cloxacillin i en periode på 4 uger forud for undersøgelsen blev ekskluderet. For at bestemme forekomsten af *S. aureus*-kolonisering/-infektion, blev der før behandlingsstart taget hudpodning fra højre fossa cubitalis, og fra det område hvor patienten havde den sværeste grad af eksem. Behandlerne vurderede sværhedsgraden af eksemet ved hjælp af Scoring Atopic Dermatitis, SCORAD (se bilag 2). Patienternes forældre vurderede ved hjælp af Nottingham Eczema Severity Score, NESS (se bilag 3). Desuden blev livskvaliteten bedømt ud fra Children's Dermatology Life Quality Index, CDLQI (se bilag 4).

SCORAD, NESS og CDLQI blev registreret forud for undersøgelsen. Undersøgelsen forløb over 2 uger, hvor patienterne blev behandlet med Fucicort 2 gange dagligt. Da behandlingsperioden sluttede, tog man igen hudpodninger, og patienterne blev scoret vha. de samme spørgsmål som ved forsøgets start.

Patienternes opfattelse, af hvor acceptabel behandlingen havde været, blev registreret ved afslutningen af de 2 ugers behandling.

S. aureus blev fundet i fossa cubitalis hos 66% af patienterne og i eksemområderne hos 71% af patienterne ved undersøgelsens begyndelse. Efter endt behandling blev *S. aureus* fundet i fossa cubitalis hos 23% og i eksemområderne hos 40%. Faldet var i begge områder statistisk signifikant ($p < 0,001-0,003$). Der blev ikke fundet MRSA, men man fandt at frekvensen af fucidin-resistente *S. aureus* steg signifikant fra 8% til 58% ($p < 0,001$).

Eksemets sværhedsgrad aftog og livskvaliteten steg markant. 80% fandt behandlingen god eller meget god. 17% fandt behandlingen nogenlunde og kun 3% fandt behandlingen uacceptabel.

TEWL faldt fra 10,7 til 9,7 ($p < 0,001$) og hudens hydreringsgrad steg fra 30,76 til 36,66 ($p = 0,015$).

Diskussion

Studiet af Larsen FS et al., har en stor studiepopulation, hvilket styrker den statistiske sikkerhed og nedsætter standard error, udtrykt ved smalle sikkerhedsintervaller^{xiv}. Studierne af Hjort et al. og Hon et al, havde en relativ lille studiepopulation, hhv. 81 og 35 forsøgspersoner, hvilket er en svaghed.

Larsen FS et al. og Hjort et al. udfører begge dobbelt-blindet. Ved deltager-blindet forsøger man at nedsætte en potentiel kilde til informationsbias. Deltagernes symptomrapportering vil derved ikke påvirkes af viden om, hvilken behandling de får. Ydermere medvirker deltager-blindet til fastholdelse af deltagerne i undersøgelsen, således at de ikke søger anden behandling, som ville forstyrre vurderingen af interventionens effekt. Blindet af behandlerne/undersøgerne, forhindrer at forudindtagne forventninger, påvirker deres tolkning af de forskellige interventioner^{xv}. Et dobbeltblindet studiedesign er en stor styrke. Det kinesiske studie er ikke blindet. Patienterne vidste, at de fik aktiv behandling, og man har ikke haft en kontrolgruppe. De angiver studiedesignet som ”et åbent studiedesign”, en stor svaghed, da et sådant design er meget uklart og ikke defineret.

Randomiseringen af deltagerne i Larsen FS et al.s studie er lykket fint mhp. gruppernes sammenlignelighed, ift faktorerne køn, alder, varighed og sværhedsgrad af atopisk dermatitis. Det er ikke beskrevet, om randomiseringen tager hensyn til nationalitet. Dette er en svaghed, da forsøgspersonerne er rekrutteret fra 6 forskellige nord- og sydeuropæiske lande, sammensat fra 49 afdelinger. Derved tages ikke højde for de genetiske, miljømæssige og kulturelle faktorer som spiller ind i sygdommen atopisk dermatitis. Det gør det problematisk at generalisere til skandinaviske lande, og nedsætter den eksterne validitet. Det samme kan man sige om Hon et al.s studie. Også bakteriernes resistensmønstre er forskellige de enkelte lande imellem, hvilket medfører forskelligt respons på Fucidin. Det store antal afdelinger giver mange forskellige undersøgere, og

øger risikoen for individuelle vurderingsforskelle, trods det at man har forsøgt at undgå interpersonel variabilitet. Interpersonel variabilitet kan søges helt undgået, ved at den samme undersøger vurderer kliniske fotos af samtlige deltagere før, under og efter behandlingen.

Generaliserbarheden ift. almen praksis kan diskuteres, da alle 3 studier er udført på patienter i sekundærsektoren. Man kan dog formode, at patienter i almen praksis generelt er ”mindre syge” end patienter på hudafdelinger, hvorfor behandlingen må forventes at være mindst ligeså effektiv i primærsektoren.

Definitionen på atopisk dermatitis er ikke entydig/sammenlignelig i de 3 artikler. Man kunne med fordel benytte SCORAD, det internationale anerkendte scoringssystem, til graderingen af sværhedsgraden af atopisk dermatitis. Dette anvender det kinesiske studie, som til gengæld bruger udtrykket kolonisering og infektion synonymt (ordret: ”colonization/infection”). Dette er en svaghed, da op til 90% af patienter med atopisk dermatitis er koloniseret med *S. aureus*, men langt fra alle har klinisk infektion. Det er vigtigt, at finde ud af om denne store patientgruppe skal behandles med antibiotika, hvis de ikke har klinisk inficeret atopisk dermatitis, da unødigt brug af antibiotika, medfører resistensudvikling. I det kinesiske studie blev der registreret en øget forekomst af fucidin-resistente *S. aureus* (FRSA) hos patienterne efter endt behandling. De anbefaler derfor forsigtighed med brugen af kombinationsbehandling. Et svensk studie^{vi}, rapporterer højt niveau af FRSA ved impetigo på normal hud, mens niveauet findes signifikant lavere hos patienter med inficeret atopisk dermatitis. De anbefaler fortsat også restriktiv brug af antibiotikaholdig lokalbehandling ved atopisk dermatitis for at forhindre FRSA i samfundet.

Larsen FS et al. konkluderer ud fra deres store studie, at kombinationsbehandling med Fucicort er bedre end placebo. En mulig svaghed ved dette studie, er at 4 af forfatterne, er ansat ved LEO Pharma, hvilket dog er tydeligt anført. Man skal være opmærksom på publikationsbias, da der faktisk foreligger i hvert fald 3 upublicerede studier, som det ikke er lykket os at fremskaffe, trods kontakt til LEO Pharma. Publikationsbias er, at studier som viser en effekt, har større chance for at blive publiceret, end negative studier. Dette medfører overvurdering af effekten. Larsen FS et al. henviser også til bl.a. Hjort et al.s undersøgelse fra 1985, og konkluderer at Hjort et al.s studie klart viser, at Fucicort er mere effektiv end monoterapi med Betnovat. Dette er vi dog ikke enige i. Hjort et al. fandt, at overordnet reducerede Fucicort symptomscoren fra 12,4 point til 3,1 point, men at Betnovat alene, også reducerede symptomscoren fra 12,5 til 3,6 point. En forskel i symptomscore-reduktion som IKKE er statistisk signifikant. Der findes heller ikke statistisk signifikant forskel i

bakterievækst-reduktionen. Den eneste statistisk signifikante forskel Hjort et al. finder, er hos de 32 ud af 46 patienter, hvor der var klinisk effektforskel på de to kropshalvdele til fordel for kombinationsbehandlingen. Det kinesiske studie fandt at Fucicort-behandlingen havde god effekt på alle de opstillede parametre, i form af SCORAD-, NESS- og CDLQI-reducering, øgning i hudens hydreringsgrad og nedsat TEWL. Det er primært de 3 første parametre der er målbare/har relevans i almen praksis.

For at danne os et overblik over emnet, læste vi et større Cochrane review^{iv}. Cochrane-samarbejdet er et uafhængigt, videnskabeligt netværk, hvor forskere i samarbejde udarbejder systematiske oversigter (Cochrane reviews). Dette for at bl.a. læger kan tage kvalificeret stilling til fordele og ulemper ved en given behandling, efter at have læst en systematisk opsummering af alle velgennemførte, kliniske forsøg på området (RCT, Randomiserede Kliniske Forsøg). Der findes nemlig mange informationer om virkninger af behandlinger og forebyggelse i sundhedsvæsenet af meget varierende lødighed. Cochrane reviews kvalitetsvurderer de enkelte kliniske forsøg og opsummerer resultaterne, samtidig med at reviews'ne løbende opdateres elektronisk i Cochrane-biblioteket^{xvi}. Vi vil ikke gennemgå reviewet i detaljer. Vi har læst de artikler, som vi fandt relevante for vores forskningsopgave.

I reviewet gennemgås 10 studier, der omhandler behandlingen af patienter med atopisk dermatitis koloniseret og/eller klinisk inficeret med *S. aureus*. Behandlingen bestod af en kombinationscreme med forskellige grupper af corticosteroid (gruppe I-IV), kombineret med forskellige antibiotika (neomycin, mupirocin, gentamicin, tetracyclin). Ud af de 10 studier, undersøgte kun 1 enkelt Fucicort^{xi}. Dette studie er detaljeret gennemgået i resultat-afsnittet.

Reviewet fandt, at der ikke er nogen klar evidens for en bedre effekt ved behandling med et kombinationspræparat, frem for at behandle med corticosteroid alene. I et enkelt studie^{xvii}, havde man brugt superpotent steroidcreme (gruppe IV) alene, og sammenlignet dette med effekten af et kombinationspræparat indeholdende superpotent steroid og antibiotika. I begge grupper fandt man en signifikant forbedring i det globale outcome. *S. aureus* blev totalt clearret i begge grupper.

Cochrane reviewet konkluderer, at de foreliggende studier generelt er af dårlig metodologisk kvalitet. De har på den baggrund, ikke kunnet konkludere noget sikkert omkring behandlingen. De skriver, at der mangler flere studier på området, og det er vigtigt, at man gør sig klart, om der er tale om patienter med klinisk inficeret atopisk dermatitis eller blot med kolonisering af *S. aureus*.

Det mest optimale studie vil være et uafhængigt, dobbeltblindet, randomiseret, kontrolleret studie. Studiepopulation skal være stor, og med veldefineret klinisk inficeret atopisk dermatitis. Studiet skal udføres i almen praksis i Danmark. Patienterne skal randomiseres til grupper, hvor man sammenligner effekten af de forskellige behandlingsregimer. Én gruppe skal behandles med placebo, én med corticosteroid, én med Fucidin og én med Fucicort. Samtidig kunne det være interessant at følge en evt. resistensudvikling, og hvad det betyder for *S. aureus*-typerne på længere sigt.

Konklusion

Vi må konkludere, at der på nuværende tidspunkt, ikke findes tilstrækkelig evidens for bedre klinisk effekt af kombinationsbehandling med Fucicort frem for steroid alene. Man kan overveje, om tilsætning af antibiotika i steroidcreme, overhovedet har en plads i behandlingen af atopisk dermatitis, uanset den kliniske præsentation. Ved tilsætning af antibiotika risikerer man resistensudvikling, som kan gøre det vanskeligt at behandle andre alvorlige infektioner, hvor fusidin er første valg. Man kan ikke entydigt slutte, om Fucicort har en plads i behandlingen af inficeret atopisk dermatitis.

Bilag 1 (TEWL)

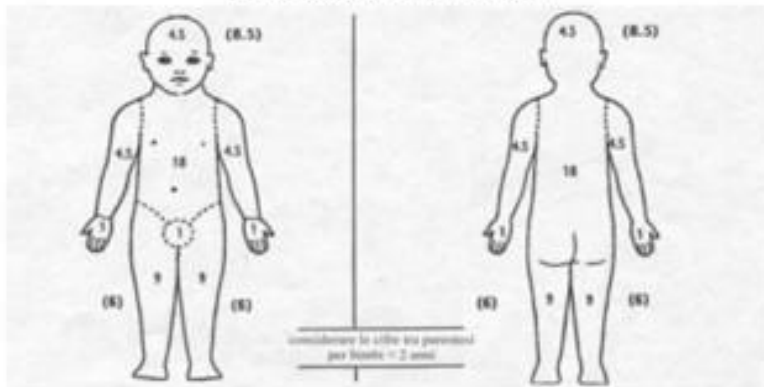
Measuring the TEWL value (transepidermal water loss) is a common, well-established method for determining the integrity of the skin's water-barrier function. Using this technique, it is possible to measure the invisible, yet steady evaporation of water through the epidermis. The 'open cylinder' method consists of two moisture sensors coupled with temperature sensors inside a cylindrical probe that is placed on the skin. It is in this probe that the temperature and the moisture content of the rising water vapour are measured and the TEWL rate is calculated as grams per square meter per hour (g/m²h). Should the barrier function of the skin be impaired in any way, this leads to a dramatic rise in the TEWL value.

<http://www.dermatest.de/english/services/measuring-techniques/measuring-tewl.html>

Bilag 2 (SCORAD)

SCORAD (EUROPEAN TASK FORCE ON ATOPIC DERMATITIS)

A: ESTENSIONE DELLE LESIONI



B: INTENSITA' DELLE LESIONI

C: SINTOMI SOGGETTIVI

(negli ultimi tre giorni / notte)

	Punteggio (0-1,2,3)		Punteggio (da 0 a 10)
Eritema / colorito scuro			
Edema / papule		Purito	
Essudazione / croste		Perdita del sonno	
Escoriazione		Totale	C=.....
Lichenificazione / prurito			
Secchezza*			
Totale	B=.....		

* (nelle aree non coinvolte)

(0= assente; 1= medio; 2= moderato; 3= severo)

TOTALE SCORAD A+B+C

A/5	
7B/2	
C	
SCORAD /103
SCORAD oggettivo (A/5+7B/2) /83




(SCORAD=35=grado lieve; 35-60= grado moderato; > 60 =grado severo)

mi al volto e all'area genitale possono essere aggiunti 10 punti al calcolo dell'estensione delle lesioni
 § lesioni prurigo-like in adolescenti/adulti vanno considerate alla voce Lichenificazione (riquadro I
 § l'eritema nella pelle nera va considerato alla voce Secchezza (riquadro B)

Bilag 3 (NESS)

Nottingham Eksem Severity Score (NESS)

Formålet med denne sværhedsgrad vurdering er at give en vurdering af klinisk sværhedsgrad af atopisk eksem (AE) ved hjælp af en enkelt praktisk vurdering baseret på følgende parametre: (i) klinisk varighed AE, (ii) intensitet målt ved gennemsnitlig søvnforstyrrelser; og (iii) involvering sygdom. Evalueringen har til formål at gøre det muligt for sager, der skal sorteres i de kategorier af mild, moderat og svær baseret på en kombination af kliniske symptomer i de seneste 12 måneder og en enkelt klinisk undersøgelse.

- [NESS Abstrakt](#) 
- [NESS på engelsk](#) 
- [NESS Spørgeskema i kinesisk](#) 

Referencer

Emerson RM, Charman CR, Williams HC 'The Nottingham Eksem Severity Score: indledende forfinelse af Rajka og Langeland grading 'Brit Journ Derm 2000, 142; 288-297

Hon m.fl. 2003 " Validering af en selvadministrerede spørgeskema i kinesisk i vurderingen af Eksem Severity 'Ped Derm Vol 20 No 6, 465-469, 2003 [Link til PubMed](#)

Trouble with SKIN

The aim of the questionnaire is to measure how much your skin problem has affected you OVER THE LAST WEEK. Please tick ✓ one box for each question.

OVER THE LAST WEEK

- Very much
- Quite a lot
- A little
- Not at all



How itchy, 'scratchy', sore or painful has your skin been ?

OVER THE LAST WEEK

- Very much
- Quite a lot
- A little
- Not at all



How upset or embarrassed, self conscious or sad have you been because of your skin?

- Very much
- Quite a lot
- A little
- Not at all



How much has your skin affected your friendships?

- Very much
- Quite a lot
- A little
- Not at all



How much have you changed or worn different or special clothes/shoes because of your skin?

- Very much
- Quite a lot
- A little
- Not at all



How much has your skin trouble affected going out, playing or doing hobbies?

- Very much
- Quite a lot
- A little
- Not at all



How much have you avoided swimming or other sports because of your skin trouble?

Children's Dermatology Life Quality Index



OVER THE LAST WEEK

- Very much
- Quite a lot
- A little
- Not at all



If **school time**: How much did your skin affect your **school work**?

If **holiday time**: How has your skin problem interfered with your **holiday plans**?

OVER THE LAST WEEK

- Very much
- Quite a lot
- A little
- Not at all



How much trouble have you had because of your skin with other people **calling you names, teasing, bullying, asking questions** or **avoiding you**?

OVER THE LAST WEEK

- Very much
- Quite a lot
- A little
- Not at all



How much has your **sleep** been affected by your skin problem ?

Hospital No. :
Name :
Age:
Address:

Diagnosis:

Date:

CDLQI SCORE:

CDLQI ©M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, June 1993
Illustrations ©Media Resources Centre, UWCM, Dec 1996



- Very much
- Quite a lot
- A little
- Not at all

How much of a problem has the **treatment** for your skin been ?

Please check that you have answered EVERY question. Thank you.

Referencer

- ⁱ www.IRF.dk. Behandling af atopisk eksem.
- ⁱⁱ Dansk dermatologisk selskab 2008, Atopisk eksem.
- ⁱⁱⁱ Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part I. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2012, 26, 1045-1060
- ^{iv} Birnie AJ, Bath-Hextall FJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Interventions to reduce Staphylococcus aureus in the management of atopic eczema. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 3. Art. No.: CD003871.
- ^v Pro.medicin.dk. (Fucidin – Fucicort-)
- ^{vi} Alsterholm M, Flytstrom I, Bergbrant I-M, Faergemann J. Fusidic Acid-resistant Staphylococcus aureus in impetigo contagiosa and secondarily infected atopic dermatitis. Acta Derma Venereol 2010;90:52-57.
- ^{vii} Sundhed.dk , lægehåndbogen, atopisk eksem.
- ^{viii} ”Lægepopulationen og lægepraksispopulationen 1977-2012, nøgletal fra medlemsregistret”. PLO April 2012
- ^{ix} www.medistat.dk. Produktnavn: Fucicort; Sektor: Primærsektor, Alt Salg; Søgevariabel: 1.000 pakninger. Opdateret 07.06.2013
- ^x UpToDate, Treatment of atopic dermatitis.
- ^{xi} Hjort N, Schmidt H, Thomsen K. Fusidic acid plus betamethasone in infected or potentially infected eczema. Pharmatherapeutica 1985; 4: 126-131
- ^{xii} Larsen FS, Simonsen L, Melgaard A, Wendicke K, Henriksen A. An Efficient New Formulation of Fusidic Acid and Betamethasone 17-Valerate (Fucicort Lipid Crem) for Treatment of Clinically Infected Atopic Dermatitis. Acta Der. Venerol 2007; 87: 62-68
- ^{xiii} Hon KL, Wang SS, Lee KKC, Lee VWY, Leung TF, Ip M. Combined antibiotic/Corticosteroid Cream in the Empirical Treatment of Moderate to Severe Eczema: Friend or Foe? Journal of Drugs in Dermatology 2012; 11; 7: 861-864
- ^{xiv} Svend Juul. Epidemiologi og evidens. Munksgaard 2012; 2. udgave, 2. oplag, s. 20.
- ^{xv} Svend Juul. Epidemiologi og evidens. Munksgaard 2012; 2. udgave, 2. oplag, s. 170-172.
- ^{xvi} www.cochrane.dk
- ^{xvii} Nilsson EJ, Henning CG, Magnusson J, Sundsvall BS. Topical corticosteroids and Staphylococcus aureus in atopic dermatitis. Journal of the American Academy of Dermatology 1992; 27: 29-34