

Statens legemiddelverk publiserte nylig terapianbefalingen *Legemiddelbehandling ved impetigo (brennkopper)*. Ekspertgruppen som står bak anbefalingen består av:

- Prof. M. Lindbæk, Inst. for allmenn og samfunnsmedisin, Universitetet i Oslo
- Avdelingsoverlege E. Lingaas, Avd. for sykehushygiene, Rikshospitalet
- Prof. K. Melby, Mikrobiologisk avdeling, Ullevål Universitetssykehus
- Prof. T. Midtvedt, Karolinska Institutet, Stockholm
- Kommunelege S. Rørtveit, Bekkjarvik legekantor
- Prof. C. Solberg, Medisinsk avdeling, Haukeland Universitetssykehus
- Avdelingsoverlege Y. Tveten, Medisinsk mikrobiologisk laboratorium, Telelab
- Overlege B. Viggen, Avdeling for infeksjonssykdommer, St. Olavs Hospital
- Spesialistlege B. Gerden, Läkemedelsverket i Sverige

Behandling ved impetigo

– *Avstå fra lokal fusidinbehandling*

– *Ikke gode grunner for bruk av nytt medikament for lokalbehandling*

AV SVERRE RØRTVEIT

I 2007 ble legemidlet retapamulin (Altargo) godkjent til lokalbehandling av blant annet impetigo (1). På denne bakgrunn tok Statens legemiddelverk initiativ til en revisjon av gjeldende retningslinjer for legemiddelbehandling. Revisjonen er nylig publisert som terapianbefalingen *Legemiddelbehandling ved impetigo (brennkopper)* (2). Denne artikkelen gjengir hovedpunktene i terapianbefalingen. Hovedbudskapet er at impetigo er en tilstand som er enkel å behandle, og at norsk behandlingstradisjon med bruk av få midler er viktig å opprettholde.

Kliniske former for impetigo

Vanlig impetigo

Tilstanden skyldes gruppe A-streptokokker og/eller gule stafylokokker (*S. aureus*). Klinisk finnes honninggule skorper på lett erytematøs hud etter forutgående vesikkeldannelse.

Bulløs impetigo (*impetigo bullosa*)

Tilstanden skyldes alltid gule stafylokokker som danner karakteristiske «slappe» blemmer på erytematøs hud. Når blemmene brister, oppstår fuktige, erytematøse sårflater som dekkes av tynne, lysebrune skorper.

Epidemiologi

I perioden 2002–2004 var det betydelig økt forekomst av impetigo i Norge (3–6). Senere har forekomsten avtatt. Generelt er det tydelig sesongvariasjon av impetigo med høyest forekomst i august og september. Sykdommen antas hovedsaklig å smitte ved person-til-person-kontakt og rammer først og fremst barn under 12 år. Det er grunn til å tro at bare en mindre andel av tilfellene skyldes gruppe A-streptokokker. Denne andelen er høyere i vintermånedene enn i sommermånedene.



Sverre Rørtveit

er kommunelege og fastlege i Austevoll. Han har forskningserfaring fra akuttmedisin i distrikt, og for tiden deltar han bl.a. i arbeidet med å revidere retningslinjer for antibiotikabehandling i allmennpraksis – som utgis senere i 2008.

Resistens

RESISTENS MOT MIDLER TIL LOKAL BEHANDLING

I 2002 var forekomsten av fusidinresistens hos gule stafylokokker isolert fra hudprøver 30–40 prosent, mens for isolater fra pasienter med bulløs impetigo var den minst dobbelt så høy, det vil si 60–80 prosent (3, 5). Fusidinresistens hos gule stafylokokker isolert fra hudprøver var i 2007 ca 15 prosent, mens i isolater fra impetigo-pasienter er fusidinresistensen på samme nivå som tidligere (8). Lokalbehandling med fusidin er hevdet å være effektiv fordi resistensgraden er lavgradig og fordi det oppnås høye konsentrasjoner lokalt. Imidlertid kan det ikke utelukkes at en slik bruk av fusidin kan føre til seleksjon av resistente stammer i tillegg til at resistensgraden økes ved induksjon.

Resistens overfor andre lokalt virkende midler som bacitracin, klorheksidin og retapamulin er lite undersøkt i Norge i de senere årene. Med hensyn til retapamulin (Altargo), har ansvarlig firma forpliktet seg til å overvåke resistensutviklingen etter markedsføring. Det er imidlertid rapportert plasmidoverført resistens for pleuromutelingruppen som retapamulin tilhører (9).

RESISTENSMEKANISMER FOR FUSIDIN

Det er i prinsippet beskrevet to ulike mekanismer for fusidinresistens, mutasjoner (fusA) og beskyttelse av målområdet (fusB og fusC) (7). Mutasjoner skjer vanligvis i tre domener i elongeringsfaktor G (EF-G), mens fusB/C-genene produserer små, cytoplasmatiske proteiner som beskytter målområdet. Begge mekanismer hindrer binding av fusidin til EF-G.

RESISTENS MOT MIDLER TIL SYSTEMISK BEHANDLING

I underkant av 80 prosent av gule stafylokokker isolert fra sår er penicillinaseproduserende (resistente mot benzylpenicillin), ca fem prosent er resistente mot erytromycin (8, 10), og ca tre prosent mot klindamycin (10). Alle gule stafylokokker er i praksis følsomme for penicillinastabile penicilliner. Forekomsten av meticillinresistente *S. aureus* (MRSA) er i Norge svært lav, mindre enn 1 prosent (10).

Streptokokkene er alltid penicillinfølsomme. Selv om resistensutvikling hos streptokokker overfor erytromycin er påvist, er forekomsten i Norge lav (10, 11). Ettersom erytromycinresistens hos streptokokker er et betydelig problem i Finland (12), bør norske leger være oppmerksomme på denne problemstillingen ved forskrivning av antibiotika. I Norge har forekomsten av erytromycinresistens hos pneumokokker økt betydelig i perioden 2001–2006 (10).

Diagnose og behandling

Diagnosen impetigo stilles på grunnlag av det kliniske sykdomsbildet. Mikrobiologiske prøver bør tas for å kartlegge lokal forekomst av *S. aureus*, følge resistensutviklingen og muliggjøre genotypisk kartlegging. Ved manglende klinisk behandlingsrespons, residiv eller utbrudd i familier og barnehager er det særlig viktig å ha bakteriologisk diagnose. Impetigo ansees som en ukomplisert sykdom med et selvbegrensende forløp hos ellers friske pasienter. Formålet med behandlingen er å lindre symptomene, slå infeksjonen raskt tilbake, hindre smittespredning og forebygge komplikasjoner som for eksempel utvikling av furunkler og karbunkler ved stafylokokkinfeksjon. Det er sjelden alvorlige infeksjonskomplikasjoner ved impetigo hos ellers friske individer.

LOKALBEHANDLING

Vask affisert hud med vanlig såpe og vann – og skyll såpen godt av! Løstsittende skorper kan fjernes forsiktig ved vasking, mens mer fastsittende skorper ikke skal røres. Dekk til hudlesjonene med tørre kompresser. Denne behandlingen utføres 2–3 ganger i døgnet og kan suppleres med antiseptisk salve/krem. Dette er tilstrekkelig ved mindre utbredt impetigo (få lesjoner i én region).



AKTUELLE MIDLER I NORGE

- *dibrompropamidin* (*Brulidine krem*)
- *kombinasjon av klorheksidin og bacitracin* (*Bacimycin salve*)

På grunn av fortsatt høy forekomst av fusidinsyreresistens hos gule stafylokokker fra impetigolesjoner, bør Fucidin salve/krem fremdeles ikke anvendes (8, 10). For øvrig er fusidin et verdifullt middel ved behandling av systemiske stafylokokkinfeksjoner. Det tilsier at begrenset bruk ved enklere infeksjoner er viktig.

• nytt medikament for lokalbehandling:

retapamulin (*Altargo salve*)

Retapamulin er godkjent til lokalbehandling av impetigo og mindre, overfladiske sårinfeksjoner (1). Erfaringen med retapamulin er beskjedent, og mangler i Skandinavia. Legemidlet tilhører klassen pleuromutiliner. Det er det første registrerte derivatet til human bruk, men andre derivater har vært brukt innen veterinærmedisin (bl.a. mot svinedysenteri) i flere tiår. Retapamulin hemmer proteinsyntesen. In vitro er midlet mest aktivt mot Gram-positive bakterier som *S. aureus* og gruppe A-streptokokker. Det er ingen holdepunkter for at retapamulin har bedre effekt enn de anbefalte midlene. Mupirocin (Bactroban krem/salve/nese-salve) skal i Norge reserveres for sanering av MRSA.

Det er spesifisert at retapamulin ikke skal brukes ved MRSA-infeksjon. I tillegg bør den totale overflaten som behandles, ikke overstige to prosent av kroppsoverflaten fordi midlet kan absorberes. Det er usikkerhet knyttet til hvor mye retapamulin som tas opp systemisk og betydningen

av dette; særlig hos små barn. Små barn har relativt større kroppsoverflate i forhold til vekt enn voksne. Generelt sett er det større mulighet for systemeffekter etter lokal applikasjon hos pasienter med defekter i hudbarrieren enn hos dem med intakt hud. Midlet kan også påvirke metabolisme av andre medikamenter ved å hemme leverenzymene (CYP3A4).

SYSTEMISK BEHANDLING

Ved utbredt impetigo (lesjoner i flere regioner) anbefales systemisk bruk av antibiotika i tillegg til lokalbehandling. Vanlig behandlingstid er 7 (10) døgn. Da impetigo for tiden i de aller fleste tilfeller skyldes *S. aureus*, er penicillinaseresistent penicillin førstevalg. Dette kan også brukes ved blandingssinfeksjoner med stafylokokker og streptokokker. Hvis derimot gruppe A-streptokokker påvises alene ved dyrkning fra lesjon, anbefales fenoksymetylpenicillin.

PENICILLINASERESISTENTE PENICILLINER

- **dikloksacillin** (Dicocil kapsler): Voksne og barn (> 40 kg): 500 mg 3 (4) ganger daglig. Barn (20–40 kg): 250 mg 3 (4) ganger daglig. Fordi miksturformuleringen er trukket fra markedet, er dosering til barn under 20 kg vanskelig.
- **kløksacillin** (Ekvacillin tbl): Voksne: 500 mg 4 ganger daglig. Barn: 12,5 mg/kg kroppsvikt 4 ganger daglig.

SYSTEMISK BEHANDLING VED PENICILLINALLERGI

Mellom en og ti prosent av pasientene angir at de er penicillinallergikere, men den reelle forekomsten er sannsynligvis under en prosent. Det er således en betydelig overdiagnostisering av penicillinallergi (13). Merk at utslett som ikke klør, sjelden er uttrykk for penicillinallergi.

Ved penicillinallergi foreslås følgende alternativer ved behandling av impetigo:

- **ERYTHROMYCIN:** Merk at erytromycinetylsuksinat (Abbotin tbl/mikstur, Ery-Max granulat/mikstur) har lavere biotilgjengelighet og forutsetter derfor høyere dosering enn erytromycin base (Ery-Max kapsler).
ERYTHROMYCINETYLSUKSINAT (Abbotin tbl/mikstur, Ery-Max granulat/mikstur):
Voksne og barn > 35 kg: 500 mg x 4
Barn < 35 kg: 10 mg/kg x 4 (mikstur)
Barn < 7 kg: individuelt tilpasset dosering
ERYTHROMYCIN BASE (Ery-Max kapsler):
Voksne og barn > 35 kg: 250 mg x 4
Barn 25–30 kg: 250 mg x 1. Barn < 25 kg: se mikstur
Erytromycin anbefales ikke brukt til gravide i første trimester.
- **KLINDAMYCIN** (Dalacin kapsler/mikstur): Voksne: 150 mg x 4 daglig. Barn (1–12 år): 3 mg/kg kroppsvikt x 4 daglig. Barn (1 måned til 1 år): 3 mg/kg kroppsvikt x 3 daglig. Behandlingstiden er avhengig av klinisk respons, vanligvis 7 (10) døgn.

Forebyggende tiltak

God håndhygiene er det viktigste forebyggende tiltaket. Individer i en familie eller sosial gruppe bør ha separate håndklær og kluter. Nøye tildekking av lesjoner reduserer smitterisiko og bør gjennomføres.

Referanser

1. European public assessment report for Altargo (retapamulin). EMEA 2007
2. Legemiddelbehandling ved impetigo (brennkopper) – terapi-anbefaling. Statens legemiddelverk, 2008 (www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_69772.aspx)
3. Tveten Y, Jenkins A, Kristiansen B-E. A fusidic acid resistant clone of *Staphylococcus aureus* associated with impetigo bullous spreading in Norway. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 873–76.
4. Österlund A, Edén T, Olsson-Liljequist S, Haeggman S, Kahlmeter G. The clonal spread among Swedish children of a *Staphylococcus aureus* resistant to fusidic acid. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 729–34.
5. Møland JA, Afset JE, Marstein L. PFGE-clonal linkages of fucidic acid resistant (FusR) versus sensitive (FusS) *Staphylococcus aureus* (SA). *Clin Microbiol Infect* 2002; 8 (suppl 1): Abstract P870.
6. Høiby EA, Løvøll Ø. Brennkopper. MSIS-rapport 2002; 30: 36.
7. O'Neill AJ, McLaws F, Kahlmeter G, Henriksen AS, Chopra I. Genetic basis of resistance to fusidic acid in *Staphylococcus*. *Antimicrobial Agents Chemother* 2007; 51: 1737–40.
8. Rørtveit S, Rørtveit G. Impetigo in epidemic and nonepidemic phases: an incidence study over 4(1/2) years in a general population. *Br J Dermatol* 2007; 157(1):100–5.
9. Long KS, Poehlsgaard J, Kehrenberg C, Schwarz S, Vester B. The Cfr rRNA methyltransferase confers resistance to Phenicol, Lincosamides, Oxazolidinones, Pleuromutilins, and Streptogramin A antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50(7):2500–5.
10. NORM/NORM-VET 2006. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø/Oslo 2007. ISSN: 1502–2307.
11. NORM/NORM-VET 2004. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Tromsø/Oslo 2005. ISSN:1502–2307.
12. Bergman M, Huikko S, Pihlajamäki M, Laippala P, Palva E, Huovinen P et al, Seppälä H; Finnish Study Group for Antimicrobial Resistance (FiRe Network). Effect of macrolide consumption on erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes* in Finland in 1997–2001. *Clin Infect Dis* 2004 May 1; 38(9):1251–6.
13. Antibiotikabehandling i allmennpraksis. Smittevernloven veileder – IK 2693/2000, Statens helsetilsyn.
14. MRSA-veilederen. Nasjonal veileder for å forebygge infeksjoner med meticillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) i helsetjenesten. Nasjonalt folkehelseinstitutt 2004.

Evt. spørsmål og kommentarer kan rettes til:
sverre.rortveit@austevoll.kommune.no