

# Lokalt fusidin eller ikkje i behandling av impetigo

SVAR TIL LISE ANDRESEN, LEO PHARMA

AV SVERRE RØRTVEIT

Eg takkar for interessa og kommentarane til artikkelen om behandling av impetigo (1). Først ei presisering om artikkelen: Den er basert på mi redigering av Statens legemiddelverk si behandlingstilråding, samanfatta etter eit ekspert-møte med ni kompetente personar i desember 2007 (2). Hausten 2008 kjem ein ny antibiotikarettleiar for allmenn-praksis, og tilrådinga der er identisk med Legemiddelverket si.

Til Leo Pharma (LP) sine innvendingar: LP påpeiker at den artikkelen som me viser til (3) for å grunnkje at fusidin-resistens hos impetigoforårsakande *Staphylococcus aureus* (heretter forenkla til gule staf), strekker seg til 2005 og ikkje til 2007. Det er rett. I tillegg til andre observasjonar, bygger resistensevalueringa i behandlingstilrådinga på den kontinuerleg systematiske registreringa av impetigo i Austevoll kommune, som eg har ført vidare saman med kolleger, og som me framleis gjennomfører. Eg kan sjølv sagt ikkje gje upubliserte resultat her, men registreringa fram til sommaren 2008 gjev ikkje grunnlag for å endra tilrådingane. Resultata vil verta publiserte på eit seinare tidspunkt.

LP meiner det ikkje er dokumentert at bruk av fusidin fører til aukande resistensgrad som følge av induksjon. Det finnest ein betydeleg mengde dokumentasjon som meir eller mindre sterkt indikerer samanheng mellom bruk av fusidin på den eine sida, og utvikling av resistens mot stoffet hos gule staf, på den andre. Sjølv om nokre studiar ikkje gjev same resultat, synes samanhengen mellom bruk og resistensutvikling så sannsynleg at det må ha konsekvensar for legane sin praksis.

Artikkelmengda om samanhengen mellom klinisk bruk og resistens mot fusidin, er oppsummert m.a. i ein artikkel av Howden og Grayson frå 2005, med tittelen «Dumb and dumber – the potential waste of a useful antistaphylococcal agent: Emerging fusidic acid resistance in *Staphylococcus aureus*» (4).

I laboratoriet utviklar gule staf raskt fusidinresistens ved eksponering (4, 5). Frå Sverige viser Østerlund til ein moge-

leg (men ikkje sikker) samanheng mellom redusert fusidin-salve-bruk og redusert resistens mot gule staf for alle hud-infeksjonar i åra etter 2002, då det vart gjeve nasjonal svensk tilråding om å unngå fusidinsalvebruk (6). Ei britisk undersøking har undersøkt utvikling av fusidinresistens under behandling mot lokale hudinfeksjonar, og funne ein statistisk signifikant samanheng, som dei meiner kan vera kausal (7). Ein nederlandsk og ein britisk rapport viser samanheng mellom bruk av lokalt fusidin og auka prevalens av resistens hos gule staf hos pasientar med atopisk eksem (8, 9), og ein britisk studie viser same samanheng for den generelle bruken av lokalt fusidin og prevalens av fusidinresistens hos gule staf (10).

LP nevner at ulike stammer av gule staf har tendens til å gje ulike typar infeksjonar, og at den spesielle klonen av gule staf som sannsynlegvis er hovudansvarleg for impetigo-tilfella i m.a. Norge, Sverige, Storbritannia og Irland også er ansvarleg for fusidinresistensen som vert observert i desse landa. Det er rett, men er knapt noko argument for å bruka fusidin til behandling av impetigo.

LP fokuserer på forholdet mellom to mekanismer for resistensutvikling: Seleksjon og induksjon. Kva for ein av desse mekanismane som har gjennomslag i ulike behandlingssituasjonar, er ikkje hovudsaka, men at resistensen faktisk utviklar seg.

Forskarane som har karakterisert den nemnde impetigo-klonen (11), meiner at fusidinresistens kan vera med-forklaring til naturleg seleksjon av den ved impetigo og atopisk dermatitt. Det ser altså ut til at nettopp når det gjeld impetigo, så kan epidemien vera eit resultat av seleksjon av ein levedyktig klon under antibiotiketrykket av fusidinsyre.

I Legemiddelverket si behandlingstilråding vert den faktiske og potensielle nytta av fusidin i behandling av systemiske stafylokokkinfeksjonar, framheva. Mot dette innvender LP at fusidin i svært liten grad blir brukt til behandling av systemiske infeksjonar. I oversiktsartikkelen

frå Howden og Grayson (5) vert det argumentert for potensielt stor nytte av fusidin ved invasive stafylokokkinfeksjonar, og at lokal bruk av stoffet derfor bør avgrensast mest mogeleg (dei nevner også forbod som mogeleg tiltak) for at den potensielle nytta ikkje skal øydeleggjast.

LP viser til ein tidlegare artikkel frå Austevoll-studien (12), og meiner at dei behandlingresultat som er referert der, gjer at ein må vera skeptisk til Legemiddelverket si tilråding om å bruka penicillinastabilt penicillin ved systemisk behandling av impetigo. Dei der refererte data vart vist som ein illustrasjon av kva behandling pasientane hadde fått under den ganske kraftige epidemien i 2002, og kva utfallet hadde vore. Tala for kvar behandlingsgruppe var likevel ganske små, og kan ikkje brukast som argument for den eine eller den andre behandlinga. Ein må og ha i mente at pasientane med liten sjukdomsgrad fekk lokalbehandling eller ingen behandling, medan pasientane med utbreidd affeksjon var dei som fekk systemisk behandling.

Både den kommande antibiotikarettleiaren og Legemiddelverket si behandlingstilråding gjev lokalbehandling som første alternativ ved få og avgrensa impetigolesjonar, og systemisk behandling ved meir utbreidd affeksjon. Di- eller kloksacillin er såleis ikkje førsteval ved alle impetigotilfelle, men i dei tilfelle som treng systemisk behandling. Den omtalte impetigoklonen har vore stabilt følsom for desse middela gjennom heile perioden. Det er klart at det finnest argument også mot å velja penicillinastabilt penicillin, m.a. risikoen for seleksjon av MRSA.

Dette er ikkje eit felt der ein kan gje eksakte og sikre råd, men eit der mange kryssande omsyn må kartleggast og vektleggast så godt ein kan, og søka fagleg konsensus ut frå det. Når det gjeld bruk av fusidin, er det så mange eksperimentelle, laboriemessige og kliniske data som indikerer at utbreidd bruk av lokal fusidin medfører resistensauke, at det bør utløyse føre-var-prinsippet: Unngå bruk av lokalt fusidin.

#### MERKNAD:

*Medlemmane av Legemiddelverket si ekspertgruppe på impetigo har lest gjennom innlegget, og dei sluttar seg i all hovudsak til innhaldet.*

#### Referansar

1. Behandling av impetigo. S Rørtveit, Utposten nr 4, 2008.
2. Legemiddelbehandling ved impetigo. Statens legemiddelverk 2008.
3. 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 Jul;157(1):100–5.
4. Howden BP, Grayson ML. Dumb and dumber—the potential waste of a useful antistaphylococcal agent: emerging fusidic acid resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2006 Feb 1;42(3):394–400.
5. Dobie D, Gray J. Fusidic acid resistance in *Staphylococcus aureus*. *Arch Dis Child*. 2004 Jan;89(1):74–7.
6. Osterlund A, Kahlmeter G, Haeggman S, Olsson-Liljequist B; Swedish Study Group On Fusidic Acid Resistant *S. Aureus*. *Staphylococcus aureus* resistant to fusidic acid among Swedish children: a follow-up study. *Scand J Infect Dis*. 2006;38(5):334–4.
7. Mason BW, Howard AJ. Fusidic acid resistance in community isolates of methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* and the use of topical fusidic acid: a retrospective case-control study. *Int J Antimicrob Agents*. 2004 Mar;23(3):300–3.
8. Peeters KA, Mascini EM, Sanders CJ. Resistance of *Staphylococcus aureus* to fusidic acid. *Int J Dermatol*. 2004 Mar;43(3):235–6.
9. Sule O, Brown NM, Willocks LJ, Day J, Shankar S, Palmer CR, Burrows NP. Fusidic acid-resistant *Staphylococcus aureus* (FRSA) carriage in patients with atopic eczema and pattern of prior topical fusidic acid use. *Int J Antimicrob Agents*. 2007 Jul;30(1):78–82.
10. Mason BW, Howard AJ, Magee JT. Fusidic acid resistance in community isolates of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* and fusidic acid prescribing. *J Antimicrob Chemother*. 2003 Apr;51(4):1033–6.
11. O'Neill AJ, Larsen AR, Skov R, Henriksen AS, Chopra I. Characterization of the epidemic European fusidic acid-resistant impetigo clone of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2007;45:1505–10.
12. Rørtveit S, Rørtveit G. Epidemi av bulløs impetigo i Austevoll kommune år 2002. *Tidsskriftet* 18/2003.

Evt. spørsmål og kommentarer kan rettes til: [sverre.rortveit@austevoll.kommune.no](mailto:sverre.rortveit@austevoll.kommune.no)

Det som er **spennende**  
og **viktig** for deg – er spennende  
og viktig for **Utposten!**