

Fusidin og impetigo

INNLEGG AV SVERRE RØRTVEIT, *Legemiddelverkets ekspertgruppe på behandling ved impetigo*

Lise K. Andresen i Leo Pharma har i Utposten nr 7-2008 eit nytt innlegg om bruk av fusidin krem og salve ved impetigo. Innlegget er ein replikk til mitt svar til hennar innvendingar mot Legemiddelverket si ekspertgruppe, som i 2008 laga anbefaling om rett behandling av impetigo. Anbefalingane er identiske med den nye antibiotikaveiledaren for allmennpraksis. Dei første debattinnlegga om dette sto i Utposten nr 5-2008.

Usemdja går på i kva grad ekspertgruppa og antibiotikaveiledaren har belegg for rådet sitt om ikkje å bruka lokalt fusidin ved impetigo. Lise K. Andresen synes at innlegget mitt i nr 5 var lite overbevisande. I innlegget refererte eg funn og forfattarvurderingar frå åtte ulike artiklar. Andresen har innvendingar mot metode og/eller vurderingar i fem av desse. For kvar replikk i diskusjonsrundane, blir dei argumentative data meir og meir tekniske og mikrobiologisk snevre. Likevel er det nødvendig å gå inn i detaljane i Andresen sitt siste innlegg. Eg tek for meg innvendingane hennar artikkel for artikkel:

Artikkelen til Howden and Grayson (1): Andresen skriv at det står at klonale utbrudd med fusidinresistente gule stafylokokker førekjem også i land med lite eller ingen bruk av fusidin. Det hadde vore interessant, men eg kan ikkje finna noko slik utsegn frå dei, ved grundig lesing av artikkelen. Andresen skriv at «mutasjonar er derimot ikkje observert ved terapeutiske konsentrasjonar på 15–30 mg/l». Denne setninga er identisk referert i Howden og Grayson sin artikkel, men Andresen refererer ikkje den følgjande setninga i artikkelen, som viser til ein studie av MRSA utanfor sjukehus som viste at eksponering for fusidin i 64 gonger høgare konsentrasjon enn MIC, likevel var forbunde med resistensutvikling (2).

Mason et al sin først refererte artikkel (3): Dette var ein case-control-studie, og Andresen meiner at studien har ein dårleg design fordi kasus-gruppe og kontrollgruppe ikkje var samanliknbare. Men gruppene var altså like for dei utplukka variablane, med unnatak av den avhengige studiev variabelen: Vekst av fusidinresistente gule stafylokokker ved bakteriologisk prøve, versus ingen vekst ved bakteriologisk prøve. Dette utfallet vart så testa mot den uavhengige variabelen, som var tidlegare eksponering for fusidin. Forfattarane skriv at kontrollgruppa vart vald slik fordi det ville gje høgast sannsynlighet for at forsøkspersonane huska rett på spørsmålet om dei hadde fått fusidin eller ikkje i tida før den bakteriologiske prøven.

Sule et al sin artikkel (4): Denne studien viser auka prevalens av fusidinresistente gule stafylokokker hos pasientar med atopisk eksem som hadde fått meir langvarig eller repetert fusidin enn hos dei som hadde fått kortvarig kur. Andresen meiner at dette like gjerne kunne skuldast at bakteriefloraen er endra ved atopisk eksem. Men i studien er det altså ein udiskutabel dose-respons-effekt.

Mason et al sin andre refererte artikkel (5): Her blir ulike legesentra sitt utskrivingsmønster for fusidin samanhalde med prevalensen av fusidinresistens hos pasientane. Andresen meiner det er eit argument at senteret med størst forbruk av fusidin hadde lågare fusidinresistens enn gjennomsnittet. Men det statistiske hovudresultatet av studien var altså at det var ein klar positiv korrelasjon mellom mengde fusidinutskrivning og mengde fusidinresistens. Andresen sitt argument tilsvarar at det skulle vera eit argument mot røykinga sine skadelege effektar at me jamleg høyrer om røykande 100-åringar.

Andresen ønsker framleis å bruka behandlingstal som vart gjeve i artikkelen vår i Tidsskr Dnlf i 2003 (6), som diskusjonsgrunnlag. Om dette skreiv eg i Utposten nr 5: «Tala for kvar behandlingsgruppe var likevel ganske små, og kan ikkje brukast som argument for den eine eller den andre behandlinga». Argumentet hennar er at fleire av dei studiane eg har referert, har færre pasientar enn dette. Vår eigen studie var av reint deskriptiv art. Ved dei studiane som me refererer, er det brukt andre metodar og med andre effektmål, slik at talet på kasus ikkje kan samanliknast. I dei tilfelle då dei refererte studiane har små kasustal, blir det spegla i konfidensintervall og p-verdiar.

Dersom behandlingsdata frå artikkelen skulle brukast som argument, kunne ein like godt referera funnet at «ingen antibiotika» hos 11 lokalbehandla pasientar gav 0 behandlingssvikt og 0 residiv, altså mykje betre enn resultatet ved fusidinbehandling. Den konklusjonen er like meningslaus som den utleiinga Andresen gjer av våre data. Andresen sin inferens om at høg prosentdel systemisk behandling under impetigoepidemien i 2002 skuldast at lokalt fusidin vart frårådd, er feil av to grunnar: For det første var det ikkje gjeve nokon slik tilråding på tida for denne epidemien, og for det andre fordi behandlarane følgde det den gong gjeldande rådet frå Folkehelseinstituttet om at «kontant, effektiv behandling av tilfeller vil trolig også bidra til å begrense

videre spredning», som det vart gjort greie for i artikkelen.

Som avsluttande merknader vil eg visa til at nasjonale resistensdata i NORM-overvakinga tilseier at det er lågare frekvens av fusidinresistens i Norge dei aller siste åra. Det er heller ikkje umogeleg at den impetigo-forårsakande nord-europeiske klonen sitt talmessige bidrag til impetigo-prevalensen er redusert, det veit me enno ikkje. Det er ingen grunn til å vera dogmatisk i vurderingane, resistensproblematikken er i dynamisk endring og må følgast empirisk.

Dette bør me vurdere opp mot korleis salet av lokalt fusidin har utvikla seg i Norge i åra etter 2000 (8, 9). Salet er vesentleg redusert, sannsynlegvis som følge av fagleg tilråding i 2003 (6). I Norge var toppåret for sal av lokalt fusidin 2002, medan det i åra 2005–2007 var redusert til under halvparten (8, 9). Salet av kombinasjonspreparatet Fucidin-Hydrocortison «R» (som vert brukt ved atopisk eksem) har vore relativt konstant i denne tidsperioden, men utgjør også i 2007 mindre enn halvdel av monokomponent-preparatet. Ein kan neppe trekka den konklusjonen, at dersom fusidinresistensen hos gule stafylokokkar skulle vera i nedgang i Norge, så kan ein oppheva tilrådinga om å ikkje bruka lokalt fusidin. Tvert om kan tilrådinga, og den sterkt minka bruken, ha vore medverkande faktor til denne moglege gunstige utviklinga.

Referanser

1. 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.
2. Munckhof WJ, Kleinschmidt SL, Turnidge JD. Resistance-development in community-acquired strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an in vitro study. Int J Antimicrob Agents 2004; 24:605-8.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Rørtveit S, Rørtveit G. Epidemi av bulløs impetigo i Austevoll kommune år 2002. Tidsskriftet 18/2003.
7. Impetigo (brennkopper). Legemiddelverket 2003.
8. Legemiddelstatistikk 2008: Legemiddelforbruket i Norge 92003-2007. Nasjonalt folkehelseinstitutt.
1. Legemiddelstatistikk 2006: Legemiddelforbruket i Norge 2001–2005. Nasjonalt folkehelseinstitutt.

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



Grunnleggende bra om forskning i ny utgave

Forskning i medisin og biofag

Petter Laake, Bjørn Reino Olsen og Haakon Breien Benestad (red.)

550 s, tab, ill. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag, 2. utg, 2008

ISBN 978-82-05-38487-3

Dette er en ny utgave av boken «Forskning i medisin og biofag» som første gang ble utgitt i 2004. Den nye boken er revidert og utvidet med flere temaer for å gjenspeile utviklingen i medisinsk forskning. Temaene spenner fra vitenskapsteori, forskningsplanlegging, metode og literatursøk til vitenskapelig kommunikasjon. Nye kapitler handler om translasjonsforskning, etikk, kvalitetssikring av forskning og søknader om forskningsmidler. Innholdet er først og fremst beregnet på mastergrads- og doktorgradsutdanningene, men har også intensjon om å tilfredsstille et videre publikum gjennom praktiske tilnærminger. Boken har 18 kapitler med til sammen 21 forfattere.

Boken gir en oversiktlig beskrivelse av sentrale og relevante temaer som er nyttige for forskere innen medisin og helsefag. At boken er på norsk og ikke minst tilpasset norske forhold, gjør den særdeles anvendelig som grunnbok. Boken har mange gode figurer og nyttige oversikter. Mange forfattere gjør imidlertid at flere temaer blir behandlet flere ganger, slik at gjentakelsene til tider oppleves som overflødige. Den språklige kvaliteten varierer. Enkeltkapitler har en så muntlig tone at det minner mer om foredragsmanuskript enn lærebok-kapittel.

Temaer som er relativt godt belyst sammenlignet med andre metodebøker, er etikk, literatursøk, vitenskapelig kommunikasjon og foredragsteknikk. Grundig behandling av forskningsjuks og søknad om forskningsmidler gjør at boken oppleves som oppdatert på temaer som mange forskere er og skal være opptatt av. Som lesere finner vi det betenkelig og paradoksalt at deler av temaet forskningsetikk behandles ved hjelp av detaljert omtale av en navngitt enkeltforsker.

Til tross for innvendinger: Hovedinntrykket er at boken gir nyttig informasjon og svarer på spørsmål som gjerne kommer opp i en forskningsprosess. Dermed vil den være relevant som pensumbok både for mastergradsstudenter og ph.d-studenter innen medisin og helsefag. Den kan også fungere godt som oppslagsbok for forskeren og for praktikeren som vil ha en oppdatert og generell innføring i prinsipper for forskning.

Ingrid Hjulstad Johansen og Tone Morken

Nasjonalt kompetansesenter for legevakttmedisin, Unifob Helse, Bergen