

Den Nationale Rekommandationsliste

Topikal behandling af impetigo

IRF



2017

3. OKTOBER 2017

Indhold

Indledning	3
Emneafgrænsning	4
Antibiotiske topikale lægemidler	4
Relevante danske behandlingsvejledninger	7
Ændringslog	7
Forfattere	7
Juridiske forhold	7
Referencer	7
Ordliste	8
Bilag 1: Fokuserede spørgsmål	9
Bilag 2: Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlag	10

Indledning

Om Den Nationale Rekommandationsliste

Den Nationale Rekommandationsliste (NRL) udarbejdes af Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF) i Sundhedsstyrelsen under rådgivning af et eksternt Rådgivende Udvalg. NRL støtter alment praktiserende læger i valget mellem tilgængelige lægemidler inden for en defineret lægemiddelgruppe og til en udvalgt patientgruppe. NRL er ikke behandlingsvejledninger, men beslutningsstøtte til valg eller fravalg af lægemidler inden for en defineret lægemiddelgruppe til en konkret patientgruppe.

Udarbejdelsen af NRL bygger på fokuserede spørgsmål, en dokumenteret litteratursøgning, gennemgang af evidensen for lægemidternes effekt, bivirkninger og med inddragelse af specialistgruppens kliniske erfaringer.

Der gives ikke anbefalinger i forhold til valget af lægemiddel på tværs af lægemiddelgrupperne, hvilket betyder, at ét rekommanderet lægemiddel i én lægemiddelgruppe ikke nødvendigvis er ligeværdigt med ét rekommanderet lægemiddel i en anden lægemiddelgruppe. Der er i udarbejdelsen af anbefalingerne ikke taget hensyn til pris eller tilskudsstatus. Rekommanderede lægemidler inden for de enkelte lægemiddelgruppe, i de anførte doser, betragtes som ligeværdige, og en prissammenligning er her mulig. Inden for de enkelte lægemiddelgrupper er lægemidler, som rekommanderes i særlige tilfælde, ikke nødvendigvis ligeværdige valg. Den anvendte metode følger IRF's model for udarbejdelse af NRL. Du kan læse mere om metoden [her](#).

Om baggrundsnotat om topikal behandling af aktiniske keratoser

Dette baggrundsnotat i NRL vedrører de lægemidler, der kan anvendes til topikal behandling af impetigo hos børn og voksne i almen praksis. Det anbefales, at hudforandringerne podes, når patienten henvender sig første gang for at afgøre resistens og følsomhed. Resultatet af denne podning kan være afgørende i behandlingen, hvorfor rekommandationerne i baggrundsnotatet ikke nødvendigvis er gældende for patienter, hvor dette resultat foreligger. Baggrundsnotatet omfatter ikke patienter med indikation for systemisk antibiotisk behandling. Sundhedsstyrelsen har udgivet vejledning om smitsomme sygdomme hos børn og unge fra 2013 (1), der beskriver smitte og forholdsregler for impetigo hos børn. I baggrundsnotatet indgår to lægemidler, fusidin og mupirocin, der sammenlignes både med ingen antibiotisk behandling og med hinanden. Begge lægemidler er indiceret til topikal behandling af læsioner, som skyldes følsomme stammer af *Staphylococcus aureus* og *Streptococcus pyogenes*.

Fusidin og mupirocin har god effekt vurderet ved remission og/eller bedring af hudforandringen og få bivirkninger vurderet som hudreaktioner på applikationsstedet. Fusidin rekommanderes kun i særlige tilfælde ved behandling af impetigo, da brugen af stoffet kan øge risikoen for resistensudvikling. Det er bred enighed om, at mupirocin bør forbeholdes eradikering af methicillin resistente staphylococcus aureus (MRSA), hvorfor stoffet ikke rekommanderes til behandling af impetigo. Antiseptisk behandling bør være afprøvet, før behandling med fusidin overvejes.

Emneafgrænsning

Impetigo med få afgrænsede læsioner skal som udgangspunktet behandles med antiseptisk behandling fx klorhexidin-sæbe eller -creme, sæbebad eller kaliumpermanganatbad, såkaldt ”røde bade”.

Baggrundsnotatet er afgrænset til topikal behandling med antibiotika til børn og voksne med få, afgrænsede læsioner af non-bulløs impetigo, der ikke har responderet på relevant antiseptisk behandling. Baggrundsnotatet omfatter ikke patienter med indikation for systemisk antibiotisk behandling. Resultatet af en podning kan være afgørende i behandlingen, hvorfor rekommandationerne i baggrundsnotatet ikke nødvendigvis er gældende for patienter, hvor dette resultat foreligger. Fusidin og mupirocin undersøges i dette baggrundsnotat, da begge lægemidler er indiceret til topikal behandling af læsioner, som skyldes følsomme stammer af *Staphylococcus aureus* og *Streptococcus pyogenes*. Topikal behandling med clindamycin samt kombinationspræparater med fusidin og et glukokortikoid er ikke medtaget, da lægemidlerne ikke er indiceret til behandling af impetigo.

Antibiotiske topikale lægemidler

Skema over vurderede lægemidler

Lægemiddel	Vurderet dosis
Mupirocin, 20 mg/g (2%) creme, salve	2-3 gange dagligt i 7-14 dage
Fusidin 20 mg/g (2%) creme, salve	2-3 gange dagligt i 7-10 dage

Virkningsmekanisme

Fusidin og mupirocin er begge antibiotiske lægemidler, der har antibakteriel effekt ved hæmning af proteinsyntesen i bakterier. Fusidin er bakteriostatisk, mens mupirocin er baktericid ved de koncentrationer, der opnås ved topikal applikation. Begge stoffer virker primært på grampositive bakterier, som for eksempel stafylokokker og streptokokker.

Evidensgennemgang

Der er ikke fundet eksisterende relevante guidelines i søgningen efter litteratur. Der blev fundet et Cochrane-review og tre øvrige studier, der danner grundlag for evidensgennemgangen.

Effekt

Et Cochrane-review fra 2012 (2) fandt, at fusidin 2% havde en statistisk signifikant og klinisk relevant effekt på impetigo i form af bedring af hudforandringen/remission i forhold til placebo (RR 4,42 [2,39; 8,17]), hvilket svarede til en NNT på 2. Resultaterne kommer fra ét studie (n=156), hvor fusidin-creme blev appliceret 3 gange dagligt i 7 dage.

Det samme Cochrane-review fandt, at mupirocin 2% havde en statistisk signifikant og klinisk relevant effekt på impetigo i form af bedring af hudforandringen/remission i forhold til placebo

(RR 2,18 [1,58; 3,00]), hvilket svarede til en NNT på 3. Metaanalysen er baseret på 3 studier (n=173), hvor behandlingsvarigheden varierede fra 7 dage til ”indtil bedring”, og mupirocin var blevet appliceret 3 gange dagligt i to studier og én gang dagligt i et studie.

En metaanalyse af 4 studier (n=440) i samme Cochrane-review sammenligner mupirocin 2% med fusidin 2%. Reviewet fandt en sammenlignelig effekt af mupirocin og fusidin ved vurdering af remission og/eller bedring af de impetigo-relaterede hudforandringer (RR på 1,03 [0,95; 1,11]). Mupirocin blev appliceret to til tre gange dagligt, og fusidin tre gange dagligt i de vurderede studier. Behandlingslængden varierede fra 6 til 8 dage i studierne.

Bivirkninger

Cochrane-reviewet finder et studie, der sammenlignede fusidin 2% med placebo, hvor 9% (n=7/76) i gruppen behandlet med fusidin oplevede bivirkninger, mens 24% (n=19/80) i placebo-gruppen rapporterede bivirkninger i form af hudreaktioner på applikationsstedet. Ingen af studierne, der sammenlignede mupirocin 2% med placebo, rapporterede kutane bivirkninger.

Flere studier i Cochrane-reviewet vurderede bivirkninger ved behandling med fusidin eller mupirocin. 3 ud af 4 studier, der sammenligner mupirocin 2% med fusidin 2%, rapporterede en sammenlignelig forekomst af milde kutane bivirkninger (fx let kløe eller brændende fornemmelse) i grupperne. Ved behandling med mupirocin oplevede 3% (n=10/368) af deltagerne milde kutane bivirkninger, og ved behandling med fusidin oplevede 2% (n=4/242) milde kutane bivirkninger. I det fjerde studie oplevede ingen deltagere bivirkninger, hverken i fusidin- eller mupirocin-grupperne.

Vedrørende resistensudvikling

Fusidin-resistens er almindeligt på globalt plan, hvilket kan skyldes øget forbrug af præparater til topikal anvendelse (3). Tal fra Danmap-rapporten fra 2015 (4) viser, at resistens til fusidin også har været stigende i Danmark de sidste ti år. Forekomsten af resistens i isolater fra tilfælde med *S. aureus*-bakteriæmi har haft en stabil øgning fra 10% i 2005 til 16% i 2015 ifølge samme rapport. Det anbefales derfor, at der vises tilbageholdenhed ved brug af fusidin.

Mupirocin-resistens er også almindelig på verdensplan (5). Resistens til mupirocin er foreløbig sjældent forekommende i Danmark (<1% i undersøgte isolater ifølge Danmap-rapporten fra 2015). En potentiel øgning i forekomsten af resistens vil dog føre til store udfordringer i forbindelse med eradikering af methicillinresistente staphylococcus aureus (MRSA), da mupirocin er en af hjørnestenene i behandlingen (6). Det anbefales derfor, at mupirocin ikke anvendes til topikal behandling af impetigo.

Relevante kontraindikationer

Allergi over for indholdsstoffer og langvarig behandling af kronisk inficerede hudarealer.

Relevante interaktioner

Ingen relevante.

Relevante patientværdier og patientpræferencer

Mindre børn med impetigo må først komme i institution, når sårene er tørret ind, og sårskorperne er faldet af. Sårene kan smitte, selvom behandling er opstartet. Børn i skolealderen kan komme i skole og institution, hvis sårene kan dækkes til, og hvis sårene ikke er meget udbredte (1). Specielt i forhold til mindre børn kan der være et stærkt ønske fra forældrenes side om at iværksætte antibiotisk behandling i håb om at afkorte karenstiden i forhold til institution. Et ønske som for den enkelte ofte vil opveje den øgede risiko for resistensudvikling.

Sammenfatning og rekommandationer

Fusidin og mupirocin er begge præparater med god effekt over for stafylokokker og streptokokker, og behandlingerne har få, ikke alvorlige bivirkninger. Brug af fusidin topikalt øger risikoen for resistensudvikling og rekommanderes derfor kun til brug i særlige tilfælde. Det er Sundhedsstyrelsens vurdering, at den eventuelt forkortede sygdomsvarighed ikke opvejer den øget risiko for resistensudvikling. Fusidin kan dog i særlige tilfælde bruges til behandling af impetigo ved behandlingssvigt ved relevant antiseptisk behandling, og såfremt læsionerne fortsat er få og afgrænsede, således at der ikke er indikation for systemisk behandling.

Det anbefales, at hudforandringerne podes, når patienten henvender sig første gang for at afgøre resistens og følsomhed i forhold til eventuel senere behandling med antibiotika, hvis behandling med antiseptika er utilstrækkelig. Ved større og udbredte læsioner vil der ofte være indikation for systemisk behandling.

Mupirocinresistens er foreløbig ikke udbredt i Danmark, men da mupirocin bør forbeholdes MRSA-eradikering, rekommanderes mupirocin ikke til topikal behandling af impetigo.

Antibiotiske topikale lægemidler		
Lægemiddel	Vurderet dosis	Kommentarer
Rekommanderet i særlige tilfælde		
Fusidin 20 mg/g (2%) creme, salve	2-3 gange dagligt i 7-10 dage	Udvikling af resistens er et stigende problem, og udbredt brug vil bidrage til denne udvikling
Ikke rekommanderet		
Mupirocin, 20 mg/g (2%) creme, salve	2-3 gange dagligt i 7-14 dage	Udvikling af resistens over for mupirocin vil medføre store udfordringer ved MRSA-eradikering. Mupirocin bør forbeholdes dette formål
MRSA: methicillin resistente staphylococcus aureus		

Relevante danske behandlingsvejledninger

Flere regioner har udarbejdet antibiotikavejledninger til primærsektoren:

[Region Hovedstaden](#)

[Region Sjælland](#)

[Region Nordjylland](#)

Ændringslog

Baggrundsnotatet er publiceret den 3. oktober 2017.

Forfattere

Udarbejdet af IRF med deltagelse af følgende eksterne specialister:

- Niels Erik Møller (Dansk Selskab for Almen Medicin)
- Jesper Lillesø (Dansk Selskab for Almen Medicin)
- Lars Erik Bryld (Dansk Dermatologisk Selskab)
- Uffe Koppelhus (Dansk Dermatologisk Selskab)

Habilitetserklæringer kan findes [her](#).

Juridiske forhold

Den Nationale Rekommandationsliste (NRL) udarbejdet af IRF i Sundhedsstyrelsen kan bruges af fagpersoner, når de skal træffe beslutninger om præparatvalg inden for en velafgrænset lægemiddelgruppe i specifikke kliniske situationer. NRL klassificeres som faglig rådgivning, hvilket indebærer, at relevante fagpersoner anbefales at følge anbefalingerne. NRL er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for lægemiddelvalg. I visse tilfælde kan et lægemiddel, som enten er ”rekommanderet i særlige tilfælde” eller ”ikke rekommanderet” være at foretrække, fordi det passer bedre til patientens situation.

Referencer

1. Sundhedsstyrelsen. Smitsomme sygdomme hos børn og unge – vejledning om forebyggelse i dagsinstitutioner, skoler m.v. (2013)
2. Koning, S. et al. Interventions for impetigo. Cochrane database Syst. Rev. 1, CD003261 (2012).
3. Mitra, A., Mohanraj, M. & Shah, M. High levels of fusidic acid-resistant *Staphylococcus aureus* despite restrictions on antibiotic use. *Clin. Exp. Dermatol.* 34, 136–139 (2009).

4. DANMAP 2015 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark.
5. Simor, A. E. et al. Mupirocin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in Canadian hospitals. *Antimicrob. Agents Chemother.* 51, 3880–3886 (2007).
6. Coates, T., Bax, R. & Coates, A. Nasal decolonization of *Staphylococcus aureus* with mupirocin: strengths, weaknesses and future prospects. *J. Antimicrob. Chemother.* 64, 9–15 (2009).

Ordliste

MRSA	Methicillin resistente staphylococcus aureus
NNH	Number needed to harm
NNT	Number needed to treat
RR	Relativ risiko

Bilag 1: Fokuserede spørgsmål

Hvad er et fokuseret spørgsmål?

IRF og specialistgruppen identificerer for hvert baggrundsnotat samtlige lægemidler med indikation for sygdommen, og hvor behandlingen med lægemidlet forventes at kunne iværksættes i almen praksis. Lægemidlerne opdeles i grupper efter deres virkningsmekanisme. ATC-klassifikationssystemet kan understøtte denne gruppering. IRF og specialistgruppen formulerer ét fokuseret spørgsmål per lægemiddelgruppe.

De fokuserede spørgsmål beskriver patientgruppen og lægemiddelgruppen og formuleres i en sætning fx ”Er opioider ligeværdige ved behandling af patienter med kroniske smerter med indikation for behandling med opioid?”. Til hvert fokuseret spørgsmål angives hvilke lægemidler og hvilken dosis, der ønskes vurderet. Efterfølgende vælges de outcomes, som skal danne grundlag for rekommandationerne. De valgte outcomes er relevante for klinikerens såvel som for patienten og omfatter både effekt og bivirkninger. For hvert outcome fastlægges ved hvilke tidspunkter eller tidsintervaller, det valgte outcome bliver vurderet. IRF udfører en litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlaget for hvert fokuseret spørgsmål.

Rekommandationerne gives med udgangspunkt i en sammenfatning og vurdering af følgende domæner for hvert enkelt fokuserede spørgsmål: effekt og bivirkninger, kontraindikationer, interaktioner, patientværdier og –præferencer.

Læs mere om metoden for den Nationale Rekommandationsliste på irf.dk.

Non-steroide antiinflammatoriske midler til ansigt og hårbund

- 1) Er lokalbehandling med non-steroide antiinflammatoriske midler rekommanderet til behandling af immunkompetente patienter med aktiniske keratoser i ansigt og hårbund?

Interventioner:

Lægemiddel	Vurderet dosis
Mupirocin, 20 mg/g (2%) creme, salve	2-3 gange dagligt i 7-14 dage
Fusidin 20 mg/g (2%) creme, salve	2-3 gange dagligt i 7-10 dage

Outcomes:	Tidspunkt	Mindste kliniske relevante forskel
Bedring af hudforandringen	Efter behandling	Ingen synlig infektion
Hudreaktioner på applikationsstedet	Under behandling	Synlige hudforandringer
Resistensudvikling	-	-

Bilag 2: Litteratursøgning og udvælgelse af evidensgrundlag

Guidelines

NICE:

søgeord: impetigo, fusidin, mupirocin

- Ingen relevante

Cochrane: (reviews)

søgeord: impetigo,

- 1 resultat: Interventions for impetigo, 2012

Litteratursøgning

Søgning: Cochrane[Title/Abstract] OR CENTRAL[Title/Abstract] OR MEDLINE[Title/Abstract] OR EMBASE[Title/Abstract] OR pubmed[Title/Abstract] OR search*[Title/Abstract] OR “systematic review”[Title/Abstract] OR meta-analysis[Title/Abstract] OR metaanalysis[Title/Abstract] OR “network meta-analysis”[Title/Abstract] OR “Comparative effectiveness”[Title/Abstract] OR “Indirect comparison”[Title/Abstract] OR “mixed treatment comparison”[Title/Abstract] OR guideline*[Title/Abstract]

-AND fusidin AND resistance (last 10 years)

-AND fucidin AND resistance (last 10 years)

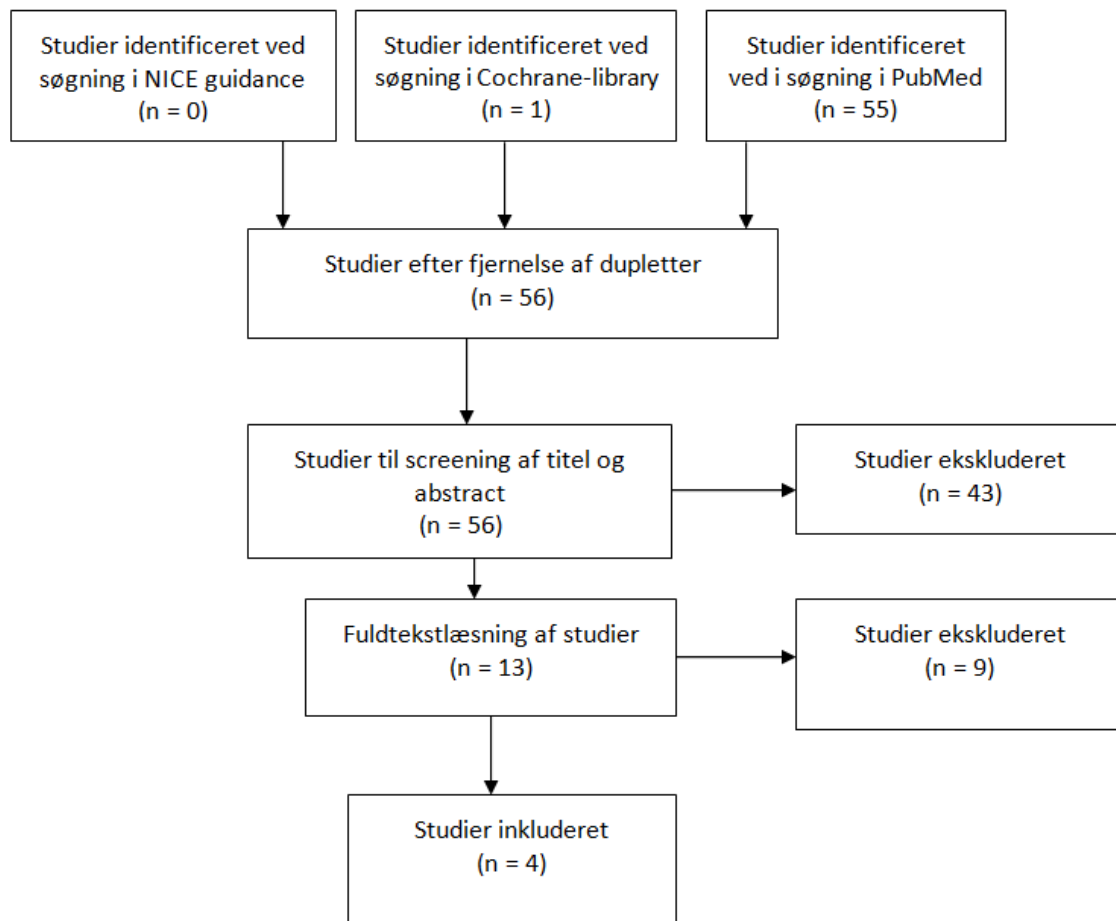
-AND fusidic acid AND resistance (last 10 years)

-AND mupirocin AND resistance (last 10 years)

55 resultater

Søgningen er foretaget den 14. august 2016.

Flowdiagram



Danmap-rapporten blev inkluderet efter forslag fra specialistgruppen og Statens Serum Institut.