

27. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM et al. The BCL-2 inhibitor ABT-199 (GDC-0199) is active and well-tolerated in ultra high-risk relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Haematologica* 2013;98:abstract S1146.
28. Zent CS, LaPlant BR, Johnston PB et al. The treatment of recurrent/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL) with everolimus results in clinical responses and mobilization of CLL cells into the circulation. *Cancer* 2010;116:2201-7.
29. Ferrajoli A, Falchi L, O'Brien S et al. Combination of ofatumumab and lenalidomide in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of a phase II trial. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2012;120:720.
30. Fischer K, Busch R, Engelke A et al. Head-o-head comparison of obinutuzumab (GA101) plus chlorambucil (Clb) versus rituximab plus Clb in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) and co-existing medical conditions (comorbidities): final stage 2 results of The CLL11 Trial. *Blood* 2013;122:6.

## Lokal antiinflammatorisk behandling af seboroisk dermatitis – en gennemgang af et Cochranereview

Linnea Thorlacius, Jacob Pontoppidan Thyssen, Claus Zachariae & Marianne Hald

Seboroisk dermatitis (SD), også kaldet skæleksem, er en inflammatorisk hudlidelse, der er lokaliseret til de seboroiske områder. SD er karakteriseret ved diffust afgrænsede, rødlige, skællende og fedtede forandringer, som i hårbunden kan være kløende. Typiske lokalisationer er næsefløje (**Figur 1**), nasolabialfurer, øjenbryn, glabella, hårbund og over sternum [1]. Sygdommen har ofte et kronisk forløb med konstante eller tilbagevendende symptomer. Hos immunkompetente voksne er prævalensen 1-3%. Hudlidelsen er hyppigere og ofte mere udbredt hos immunsupprimerede personer [2].

Årsagen til SD er ikke endeligt klarlagt, men der indgår et samspil mellem endogene og miljømæssige faktorer. Den lipofile gærsvamp *Malassezia*, som er en

del af den normale hudflora, skønnes at spille en ætiologisk rolle. Koloniseringen er sparsom hos små børn, men stiger i puberteten og er mest udtalt i de seboroiske områder. Formentlig er der tale om en inflammatorisk proces, der hos prædisponerede personer udløses af svampens nedbrydningsprodukter [1].

På baggrund af relationen til *Malassezia* er behandlingen af SD primært baseret på topikale antimykotiske midler. Der kan suppleres med antiinflammatoriske præparater i form af lokalsteroider eller topikale calcineurininhibitorer (CI) (pimecrolimus og tacrolimus).

I en nyligt publiceret Cochraneanalyse har man set på effekten af behandlingen af SD i ansigt og hårbund ved anvendelsen af forskellige topikale antiinflammatoriske præparater [3]. I analysen var inkluderet 36 randomiserede kontrollerede studier med i alt 2.706 deltagere. Man undersøgte virkningen af svage og stærke lokalsteroider (31 studier) samt CI (syv studier). I analysen sammenlignede man medikamentene med placebo, lokal antimykotisk behandling, herunder azoler (ketoconazol og miconazol) og zinkpyrithion. Desuden var der inkluderet studier, hvor man sammenlignede medikamentene indbyrdes.

De primære effektparametre var symptomfrihed og reduktion af rødme, afskalning og kløe samt rapporterede bivirkninger. Korte studier blev defineret som værende af under fire ugers varighed.

Baseret på tre korte studier fandt man, at lokalsteroider var mere effektive end placebo til at opnå symptomfrihed (*number needed to treat* (NNT) = 4; 95% konfidens-interval (KI): 3-6). Dette blev understøttet af et enkelt længerevarende studie på 12 uger (NNT: 3; 95% KI: 1-11). Lokalsteroider var mere effektive end placebo til at reducere rødme, afskalning

### EVIDENSBASERET MEDICIN

Hud- og allergi-afdelingen,  
Gentofte Hospital

Ugeskr Læger  
2015;177:V10140526

FIGUR 1

Seboroisk dermatitis ved næsefløj.





## ABSTRACT

**Topical anti-inflammatory agents for seborrhoeic dermatitis of the face or scalp**

Helena Kastarinen<sup>1</sup>, Tuija Oksanen<sup>1</sup>, Enembe O Okokon<sup>2</sup>, Vesa V Kiviniemi<sup>3</sup>, Kristiina Airola<sup>4</sup>, Johanna Jyrkkä<sup>1</sup>, Tuomas Oravilahi<sup>1</sup>, Piia K Rannanheimo<sup>1</sup>, Jos H Verbeek<sup>5</sup>

1) *Assessment of Pharmacotherapies, Finnish Medicines Agency Fimea, Fimea, Finland.* 2) *Department of Community Medicine, University of Calabar Teaching Hospital, Calabar, Nigeria.* 3) *Assessment of Pharmacotherapies, Finnish Medicines Agency, Kuopio, Finland.* 4) *Assessment of Medicinal Products, Finnish Medicines Agency Fimea, Fimea, Finland.* 5) *Cochrane Occupational Safety and Health Review Group, Finnish Institute of Occupational Health, Kuopio, Finland*  
 Contact address: Helena Kastarinen, Assessment of Pharmacotherapies, Finnish Medicines Agency Fimea, P.O. Box 55, Fimea, 00034, Finland. [helena.kastarinen@fimnet.fi](mailto:helena.kastarinen@fimnet.fi).

Editorial group: Cochrane Skin Group.

Publication status and date: New, published in Issue 5, 2014.

Review content assessed as up-to-date: 18 September 2013.

Citation: Kastarinen H, Oksanen T, Okokon EO, Kiviniemi VV, Airola K, Jyrkkä J, Oravilahi T, Rannanheimo PK, Verbeek JH.

Topical anti-inflammatory agents for seborrhoeic dermatitis of the face or scalp.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 5. Art. No.: CD009446.

DOI: 10.1002/14651858.CD009446.pub2.

Copyright © 2014 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

**BACKGROUND**

Seborrhoeic dermatitis is a chronic inflammatory skin disorder affecting primarily the skin of the scalp, face, chest, and intertriginous areas, causing scaling and redness of the skin. Current treatment options include antifungal, anti-inflammatory, and keratolytic agents, as well as phototherapy.

**OBJECTIVES**

To assess the effects of topical pharmacological interventions with established anti-inflammatory action for seborrhoeic dermatitis occurring in adolescents and adults.

**SEARCH METHODS**

We searched the following databases up to September 2013: the Cochrane Skin-Group Specialised Register, CENTRAL in The Cochrane Library (2013, Issue 9), MEDLINE (from 1946), Embase (from 1974), LILACS (from 1982), and the GREAT database. We searched five trials databases and checked the reference lists of included studies for further references to relevant randomised controlled trials (RCTs).

**SELECTION CRITERIA**

We included RCTs in adults or adolescents (> 16 years) with diagnosed seborrhoeic dermatitis of the scalp or face, comparing topical anti-inflammatory treatments (steroids, calcineurin inhibitors, and lithium salts) with other treatments.

**DATA COLLECTION AND ANALYSIS**

Pairs of authors independently assessed eligibility for inclusion, extracted data, and evaluated the risk of bias. We performed meta-analyses if feasible.

**MAIN RESULTS**

We included 36 RCTs (2706 participants), of which 31 examined topical steroids; seven, calcineurin inhibitors; and three, lithium salts. The comparative interventions included placebo, azoles, calcipotriol, a non-steroidal anti-inflammatory compound, and zinc, as well as different anti-inflammatory treatments compared against each other. Our outcomes of interest were total clearance of symptoms, erythema, scaling or pruritus scores, and adverse effects. The risk of bias in studies was most frequently classified as unclear, due to unclear reporting of methods.

Steroid treatment resulted in total clearance more often than placebo in short-term trials (four weeks or less) (relative risk (RR) 3.76, 95% confidence interval (CI) 1.22 to 11.56, three RCTs, 313 participants) and in one long-term trial (lasting 12 weeks). Steroids were also more effective in reducing erythema, scaling, and pruritus. Adverse effects were similar in both groups.

There may be no difference between steroids and calcineurin inhibitors in total clearance in the short-term (RR 1.08, 95% CI 0.88 to 1.32, two RCTs, 60 participants, low-quality evidence). Steroids and calcineurin inhibitors were found comparable in all other assessed efficacy outcomes as well (five RCTs, 237 participants). Adverse events were less common in the steroid group compared with the calcineurin group in the short-term (RR 0.22, 95% CI 0.05 to 0.89, two RCTs, 60 participants).

There were comparable rates of total clearance in the steroid and azole groups (RR 1.11, 95% CI 0.94 to 1.32, eight RCTs, 464 participants, moderate-quality evidence) as well as of adverse effects in the short-term, but less erythema or scaling with steroids.

We found mild (class I and II) and strong (class III and IV) steroids comparable in the assessed outcomes, including adverse events. The only exception was total clearance in long-term use, which occurred more often with a mild steroid (RR 0.79, 95% CI 0.63 to 0.98, one RCT, 117 participants, low-quality evidence).

In one study, calcineurin inhibitor was more effective than placebo in reducing erythema and scaling, but there were similar rates in total clearance or adverse events for short-term treatment. In another study, calcineurin inhibitor was comparable with azole when erythema, scaling, or adverse effects were measured for longer-term treatment.

Lithium was more effective than placebo with regard to total clearance (RR 8.59, 95% CI 2.08 to 35.52, one RCT, 129 participants) with a comparable safety profile. Compared with azole, lithium resulted in total clearance more often (RR 1.79, 95% CI 1.10 to 2.90 in short-term treatment, one RCT, 288 participants, low-quality evidence).

**AUTHORS' CONCLUSIONS**

Topical steroids are an effective treatment for seborrhoeic dermatitis of the face and scalp in adolescents and adults, with no differences between mild and strong steroids in the short-term. There is some evidence of the benefit of topical calcineurin inhibitor or lithium salt treatment. Treatment with azoles seems as effective as steroids concerning short-term total clearance, but in other outcomes, strong steroids were more effective. Calcineurin inhibitor and azole treatment appeared comparable. Lithium salts were more effective than azoles in producing total clearance. Steroids are similarly effective to calcineurin inhibitors but with less adverse effects. Most of the included studies were small and short, lasting four weeks or less. Future trials should be appropriately blinded; include more than 200 to 300 participants; and compare steroids to calcineurin inhibitors or lithium salts, and calcineurin inhibitors to azoles or lithium salts. The follow-up time should be at least one year, and quality of life should be addressed. There is also a need for the development of well-validated outcome measures.

og kløe. Der blev ikke beskrevet bivirkninger i form af steroidatrofi.

I de ovenfor nævnte sammenligninger mellem lokalsteroider og placebo indgik der primært stærktvir-

kende lokalsteroider. Forfatterne fandt dog, baseret på tre sammenlignende studier, at svagt- og stærktvirkende lokalsteroider var lige effektive i forhold til alle effektparametre.

Ved sammenligning med azolholdige præparater var lokalsteroider lige så effektive mht. at opnå symptomfrihed. Stærke lokalsteroider var dog mere effektive end svage til at reducere rødme og kløe. Sammenlignet med lokalsteroider var pimecrolimus lige så effektivt til at opnå symptomfrihed, og baseret på fire studier (tre med pimecrolimus og et med tacrolimus) fandt man, at præparaterne var ligeværdige i forhold til de øvrige effektparametre. De hyppigste bivirkninger var rødme eller en brændende fornemmelse, hvilket var hyppigere ved brug af pimecrolimus end ved lokalsteroider (relativ risiko (RR): 0,22; 95% KI: 0,05-0,89).

Man fandt ét placebokontrolleret studie med pimecrolimus (n = 96). Der var ingen signifikant forskel i forhold til at opnå symptomfrihed (RR: 1,41; 95% KI: 0,81-2,48), men man fandt, at pimecrolimus var mere effektivt end placebo til at reducere rødme og afskalning. I et mindre studie (n = 38) fandt man, at effekten af pimecrolimus vurderet på rødme og afskalning ikke adskilte sig fra effekten af topikal ketoconazol.

Forfatterne konkluderede, at behandling med lokalsteroider er en effektiv behandling af SD. Sammenlignet med azoler er lokalsteroid lige så effektivt til at opnå symptomfrihed, men specielt stærke lokalsteroider er overlegne på de øvrige effektparametre. Studier tyder på en gavnlig effekt af CI, men de gav flere bivirkninger end lokalsteroiderne.

## DISKUSSION

Cochraneanalysen omhandler en væsentlig problemstilling vedrørende behandlingen af SD, som er en hyppig hudlidelse. Analysen omfatter antiinflammatoriske præparater, mens der i forhold til antimykotisk lokalbehandling henvises til en tidligere Cochraneanalyse [4]. Ved opslag i The Cochrane Collaboration database er det dog fortsat kun protokollen, der er publiceret i 2009, der er tilgængelig.

De fleste studier, der indgik i Cochraneanalysen, var små. Metodemæssigt giver dette anledning til problemer i form af manglende styrke til at påvise en effektforskel, hvilket forfatterne da også selv har påpeget. Da SD er en kronisk recidiverende sygdom, er vedligeholdelsesbehandling ofte nødvendig. De fleste studier var af kort varighed (< 4 uger), og dermed er det recidivprofylaktiske aspekt af behandlingen inklusive risikoen for bivirkninger ved længere tids anvendelse ikke belyst. Hudatrofi, akne og rosacea er velkendte bivirkninger ved langvarig steroidbehandling. Alternativt kan CI anvendes. Ifølge analysen synes disse præparaterne at have effekt, dog er studierne få og forholdsvis små. Som beskrevet i analysen får nogle patienter ved behandling med CI bivirknin-

ger i form af en brændende fornemmelse på huden. Fænomenet er velkendt, men kortvarigt og forsvinder som regel ved længere tids brug. I januar 2006 udsendte FDA en *black box*-advarsel vedrørende CI. Begrundelsen var manglen på langtidsstudier af deres sikkerhed og en potentiel malignitetsrisiko (lymfomer og hudkræft), men relevansen af advarslen er omdiskuteret [5]. Mistanken var baseret på dyrestudier og på den kliniske erfaring med systemisk behandling af organtransplanterede patienter med CI. De seneste år er der inden for området foretaget flere epidemiologiske og kliniske studier, hvor man ikke har kunnet påvise en sammenhæng mellem brug af topikale CI og øget risiko for lymfom [6].

Der foreligger flere kliniske studier inklusive studier af vedligeholdelsesbehandling, hvor man har dokumenteret effekten af topikale antimykotika på SD [7]. Således er evidensen tidligere blevet vurderet som god [7]. Der mangler fortsat gode studier, der omhandler kombinationsbehandling med antimykotika og antiinflammatoriske midler.

Konklusivt skønnes resultaterne af det gennemgæede Cochranereview ikke at ændre på de nuværende retningslinjer for behandlingen af SD [8]. Det anbefales, at lokal antimykotisk behandling er primærbehandlingen. Der kan anvendes en antimykotisk shampoo, f.eks. ketoconazol, ciclopiroxolamin eller zinkpyrithion to gange ugentligt og derefter én gang om ugen som profylaktisk behandling. Til SD i ansigtet kan ketoconazolcreme anvendes 1-2 gange dagligt efterfulgt af profylaktisk behandling to gange om ugen. Lokalsteroider eller CI kan anvendes som supplerende behandling 1-2 gange om dagen, til der er opnået effekt [8].

**KORRESPONDANCE:** Linnea Thorlacius, Hud- og allergiafdelingen, Gentofte Hospital, Niels Andersens Vej 65, 2900 Hellerup. E-mail: linneath@gmail.com

**ANTAGET:** 14. april 2015

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

1. Gupta AK, Bluhm R. Seborrheic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2004;18:13-26.
2. Gupta AK, Bluhm R, Cooper EA et al. Seborrheic dermatitis. *Dermatol Clin* 2003;21:401-12.
3. Kastarinen H, Oksanen T, Okokon EO et al. Topical anti-inflammatory agents for seborrheic dermatitis of the face or scalp. *The Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD009446.
4. Okokon EO, Oyo-Ita A, Chosidow O. Interventions for seborrheic dermatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD008138.
5. Thaci D, Salgo R. The topical calcineurin inhibitor pimecrolimus in atopic dermatitis: a safety update. *Acta Dermatovenerol* 2007;16:58-60.
6. Siegfried EC, Jaworski JC, Hebert AA. Topical calcineurin inhibitors and lymphoma risk: evidence update with implications for daily practice. *Am J Clin Dermatol* 2013;14:163-78.
7. Hald M, Arendrup MC, Svejgaard EL et al. Evidence-based Danish guidelines for the treatment of Malassezia-related skin diseases. *Acta Dermatovenerol* 2015;95:12-9.
8. Saunte DML, Hald M, Lindskov R et al. Guidelines for superficiele svampeinfektioner. Dansk Dermatologisk Selskab guidelines og retningslinier. 2012. [www.dds.nu/wp-content/uploads/2012/08/Guidelines-for-superficiele-svampeinfektioner\\_version-2.pdf](http://www.dds.nu/wp-content/uploads/2012/08/Guidelines-for-superficiele-svampeinfektioner_version-2.pdf) (5. sep 2014).