

Afslutningsrapport til Arbejds miljøforskningsfonden, projekt nr. 20185100823

## **Håndeksem, bakterier og hudens barrierefunktion**

Af Line Brok Nørreslet, Niels Ebbenhøj og Tove Agner

Dermato-venerologisk afdeling og Arbejds- og Miljømedicinsk afdeling, Bispebjerg Hospital,  
Bispebjerg bakke 23, 2400 København NV

## Forord

Forskningsprojektet ”Håndeksem, bakterier og hudens barrierefunktion” blev gennemført i perioden 2019-2021 som et ph.d.-projekt udgået fra Dermatologisk afdeling og Arbejds- og Miljømedicinsk afdeling, Bispebjerg Hospital. Projektets formål var at undersøge hvilke bakterier patienter med håndeksem bærer, samt hvordan de potentielt dårlige bakterier, de ’gule Stafylokokker’, påvirkes af konkrete forebyggende tiltag mod håndeksem.

Projektet blev gennemført i perioden 01.01.19 – 31.08.21 af læge Line Brok Nørreslet. Vejledere har været Professor, dr. med, overlæge Tove Agner (dermatologisk afdeling), dr. med, overlæge Niels Erik Ebbenhøj (Arbejds- og Miljømedicinsk afdeling) og Professor, MSc Paal Skytt Andersen (Bakterier, svampe og parasitter, Statens Serum Institut). Ph.d., sygeplejerske Jette Holt og ph.d., overlæge Anne Kjerulf (Central enhed for infektionshygiejne, Statens Serum Institut) har bidraget med sparring i dele af projektet. Initialt blev en følgegruppe fra KL etableret, men grundet pandemien med tilhørende ændrede arbejdsgange kom dette dog i baggrunden.

Arbejds- og Miljøforskningsfonden har været hovedsponsor for projektet og takkes for deres til bevilling på kr. 1.745.700 kr. Projektet har derudover modtaget støtte fra Augustinusfonden, Aage Bangs Fonden samt forskningspuljer fra Bispebjerg- og Frederiksberg Hospital.

## Indholdsfortegnelse

Dansk resume .....	1
Baggrund .....	1
Metode .....	1
Resultater .....	2
Konklusion .....	2
English summary.....	3
Background.....	3
Methods .....	3
Results .....	4
Conclusion .....	4
Baggrund for projektet .....	5
Projektets formål, metode og udførelse .....	6
Formål.....	6
Metode og udførelse .....	6
Resultater fra studierne.....	11
Håndeksem er hyppigt koloniseret med <i>S. aureus</i> .....	14
Den samme subtype af <i>S. aureus</i> koloniserer patienterne over tid.....	15
Håndeksemets mikrobiom er i ubalance.....	16
Stafylokokker opformerer ved brug af okkluderende handsker .....	16
Stafylokokker reduceres ved brug af alkoholdesinfektion .....	17
Konklusion og perspektivering .....	18
Publikationer og produkter fra projektet .....	20
Referencer .....	21

## Dansk resume

### Baggrund

Arbejdsbetinget håndeksem er den hyppigst anerkendte arbejdsbetingede sygdom i Danmark. Sygdommen bliver ofte kronisk, og den dårlige prognose påvirker både livskvalitet for det enkelte individ negativt, og øger summen af offentlige ydelser. Derfor er forebyggelse og helbredelse af sygdommen essentiel. Traditionelt har fokus på forebyggelse af håndeksem været at undgå eller minimere eksponeringer for allergifremkaldende og lokalirriterende emner, herunder vådt arbejde. 50-70% af patienterne med håndeksem er koloniseret med *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), også kaldet 'gule stafylokokker'. Hvorvidt hudens bakterier, herunder særligt *S. aureus*, påvirker debuten, sværhedsgraden og kroniciteten af håndeksem er yderst sparsomt undersøgt. Huden er tæt koloniseret med en række forskellige gode og dårlige, levende og døde bakterier, svampe og parasitter, hvilket tilsammen betegnes hudens mikrobiom. Sammensætningen af mikrobiomet hos hvert individ er unik. Forskningen indtil nu tyder dog på, at forskellige sygdomme, heriblandt atopisk eksem (børneeksem), deler nogle specifikke karakteristika mht. hudmikrobiomet.

Forbyggende tiltag vedrørende håndeksem omfatter bl.a. at håndvask erstattes af hånddesinfektionsmidler, som forventeligt burde reducere mængden af patogene bakterier uden at påvirke hudens barrierefunktion negativt, samt brug af handsker, som gennem okklusion kan tænkes at facilitere bakterievækst. Effekten af disse tiltag på bakteriefloraen på hænder hos patienter med håndeksem er dog hidtil ukendt.

Gennem klinisk-eksperimentelle studier, var formålet med projektet at undersøge:

1. *S. aureus*' og hudmikrobiomet's variation over tid og sammenhæng med sværhedsgraden af håndeksem (artikel I-III)
2. Hvordan brugen af handsker hhv. alkoholdesinfektion påvirker mængden af *S. aureus* ved patienter med håndeksem (artikel IV)

### Metode

I det første studie blev voksne patienter med kronisk håndeksem fortrinsvist rekrutteret fra Dermatologisk afdeling, Bispebjerg Hospital, Danmark. Raske forsøgsparticipanter blev desuden inkluderet til sammenligning. Hud- (hånd) og næseprøver (forreste næsekavitet) blev

indsamlet fra patienter og kontroller ved fem besøg over tre uger. Prøverne blev dyrket for tilstedeværelsen af *S. aureus* (artikel I), typebestemt mht. *S. aureus* subtype (artikel II) og analyseret mht. mikrobiomet ved at benytte 16S rRNA sekvensering (artikel III).

I det andet studie blev mængden af *S. aureus* før og efter 4 times handskebrug hhv. 4 ml. alkoholdesinfektion undersøgt blandt voksne med kronisk moderat-til-svær håndeksem (artikel IV).

## Resultater

Mere end halvdelen af patienterne med håndeksem var koloniserede med *S. aureus* i begge studier, og langt størstedelen (78%) af de koloniserede patienter havde samme *S. aureus* subtype over tid. Hudmikrobiomet for patienterne viste tydelige forskelle fra de raske kontrollers, inklusiv reduceret bakteriel diversitet og højere forekomst af den relative mængde af *S. aureus*. Sværhedsgraden af håndeksem var stærkt relateret til *S. aureus* kolonisering og den observerede mikrobielle dysbiose (ubalance). Desuden var atopisk eksem også associeret med øget forekomst af *S. aureus* kolonisering ved håndeksem.

Handskebrug i 4 timer øgede markant mængden af *S. aureus*, hvorimod alkoholdesinfektion reducerede mængden, om end flere patienter ikke opnåede komplet elimination af *S. aureus*.

## Konklusion

Dette projekt bidrager til forståelsen af, at *S. aureus* sandsynligvis har en betydningsfuld rolle for det kroniske og forværrede forløb af håndeksem blandt mange patienter. Samlet set viser resultaterne en stærk sammenhæng mellem håndeksem og *S. aureus* kolonisering, om end kausaliteten forbliver hypotetisk. Den ødelagte hudbarriere, der ses ved håndeksem, faciliterer muligvis *S. aureus*' initiale binding og opretholder et favorabelt levemiljø eftersom den samme subtype af *S. aureus* blev observeret over tid. Fra et infektionshygiejnisk perspektiv udgør den hyppige *S. aureus* kolonisering blandt håndeksempatienter en åbenlys bekymring, og de anbefalede procedurer som handskebrug og alkoholdesinfektion lader til at påvirke mængden af *S. aureus* anderledes end tidligere vist ved personer uden håndeksem. Projektets resultater understøtter hypotesen om, at optimal behandling af håndeksem sandsynligvis

indebærer genopbyggelse og vedligeholdelse af en intakt hudbarriere, samt fremtidige, mere specifikke behandlinger til fjernelse af *S. aureus*.

## English summary

### Background

Occupational hand eczema is a common, heterogeneous disease. Hand eczema is the most frequently recognized occupational disease in Denmark. Irritants or allergens may elicit or worsen hand eczema; however, the disease often takes a chronic course despite of avoidance from these triggering factors. Therefore, prevention and management of hand eczema is crucial. To date, little attention has been paid to *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) and the skin microbiome in the context of hand eczema. The potential role of *S. aureus* in initiating, maintaining or aggravating hand eczema is sparsely explored.

The overall aim of this project was to evaluate hand eczema from a microbial perspective. We aimed to:

1. Identify the bacteria colonizing the skin of patients with hand eczema with a specific focus on *S. aureus*, its association factors, sub-types, and temporal variation (paper I-III)
2. Evaluate the effect on *S. aureus* colonization in hand eczema patients following commonly recommended procedures; occlusive glove wear and alcohol-based hand-rubs, respectively (paper IV)

### Methods

In study 1 adult patients with a chronic hand eczema diagnosis were recruited mainly from the Department of Dermatology, Bispebjerg Hospital, Denmark, and healthy controls were recruited from advertisement. Skin (hand) and nasal (anterior nares) samples were collected from patients and controls at five visits for three weeks. Samples were cultured for the presence of *S. aureus* (paper I), typed according to *spa*- and clonal complex (CC) type (paper II), and analyzed with respect to the microbiome composition using 16S rRNA sequencing (paper III).

Study 2 was an experimental study evaluating the impact of occlusive glove wear for two hours twice and four ml of alcohol-based hand-disinfection, respectively, on the density of *S. aureus* (paper IV).

All samples were collected using bacterial swabs, and disease severity was evaluated using the Hand Eczema Severity Index (HECSI) score.

## Results

The one-week prevalence of *S. aureus* on the hands of patients with hand eczema was 54%, compared with 2% of the controls. The same CC-type was found in 78% of colonized patients over time. The microbiome of patients with hand eczema showed differences compared with controls, including reduced bacterial diversity and dissimilar community structures.

Collectively, the HECSI score was strongly related with the presence of *S. aureus* but also with the degree of microbial dysbiosis.

The density of *S. aureus* significantly increased after occlusive glove wear and significantly decreased following alcohol-based hand-rubs, although complete eradication was not observed in all patients.

## Conclusion

This project highlights the high prevalence of *S. aureus* in hand eczema and adds to the perception, that *S. aureus* plays a central role in the perpetuating course of the disease. The results collectively document a strong link between *S. aureus* and hand eczema, although conclusions on the causality of this relationship remains speculative. The impaired skin barrier in hand eczema may facilitate initial attachment of *S. aureus* and provide favorable conditions for persistent colonization, as temporal stability of *S. aureus* strains was observed. The overabundance of *S. aureus* may suppress commensal bacteria in some patients with hand eczema.

From an infection prevention perspective, the colonization with *S. aureus* in hand eczema obviously poses a concern, and commonly recommended procedures including wearing occlusive gloves and the use of alcohol-based hand-rubs may influence the load of *S. aureus* differently in hand eczema compared with skin healthy hands. Therefore, the results from this

project imply that restoration of the skin barrier function and future advanced treatment strategies for specific decolonization of *S. aureus* may be essential.

## Baggrund for projektet

Arbejdsbetinget håndeksem er den hyppigste anerkendte arbejdsbetingede sygdom i Danmark (1, 2). Sygdommen bliver ofte kronisk (3) og rammer ofte yngre personer med mange års arbejdsliv foran sig (4). Sygdommens kronicitet resulterer i øget risiko for udstødelse fra arbejdsmarkedet, negativt påvirket livskvalitet for det enkelte individ og en stigning i offentlige ydelser.

Forebyggelse og helbredelse af sygdommen er derfor afgørende. Traditionelt set har fokus på forebyggelse af håndeksem været at undgå eller minimere eksponeringer for allergifremkaldende og lokalirriterende emner, herunder vådt arbejde. Vådt arbejde defineres som, at hænderne udsættes for vand > 2 timer dagligt, brug af beskyttelseshandsker > 2 timer dagligt eller hyppig eller intensiv håndvask (> 20 gange), hvilket er tilfældet indenfor en række erhverv, bl.a. i sundhedssektoren, madlavnings- og rengøringsbranchen. I disse brancher ses høj forekomst af håndeksem (5, 6). Trods dette fokus på forebyggelse, har det ikke lykkedes at nedbringe hyppigheden af håndeksem markant (7, 8). Ca. halvdelen af alle patienter med arbejdsbetinget håndeksem skifter erhverv (9, 10), hvilket bl.a. kan skyldes, at erhvervet forårsager eller forværrer eksemet, eller at erhvervet ikke kan varetages af en person med håndeksem. I begge situationer kan bakterier spille en væsentlig rolle.

Få tidligere studier har belyst emnet om håndeksem og bakterier. Blandt patienter med håndeksem er 50-70% koloniseret med *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), også kaldet 'gule stafylokokker' (11, 12). Sværhedsgraden af håndeksem er associeret med kolonisering, og selv om det er uafklaret, om koloniseringen er primær eller sekundær til svær eksem, må det antages at *S. aureus* er en forværende faktor for eksemet. I et infektionshygiejnisk perspektiv (13) kan bærertilstanden med *S. aureus* vanskeliggøre varetagelse af visse erhverv, som f.eks. plejesektoren med risiko for overførsel af stafylokokker til patienter, samt fødevarerektoren med risiko for kontaminering af fødevarer. Hvorvidt hudens bakterier, herunder særligt *S. aureus*, påvirker debuten og kroniciteten af håndeksem er yderst sparsomt undersøgt. Hudens mikrobiom er en betegnelse, der omfatter helheden af mikroorganismer på huden, dvs. både uskadelige mikroorganismer, symbiotiske mikroorganismer med mulig beskyttende effekt, og patogene (skadelige) mikroorganismer (14-18), hvor vi i aktuelle projekt har fokus på



bakterier. Det er den almindelige opfattelse, at det naturlige hudmikrobiom, som generelt har en stor diversitet, er med til at bevare et godt "hudmiljø" og kan have en beskyttende effekt mod kolonisering med opportunistisk patogene bakterier som eksempelvis *S. aureus* (19-21), men om dette også gælder for huden på hænderne vides ikke

I Danmark har vi gennem de sidste ti år på landsplan haft en ensartet rådgivning vedrørende forebyggelse af håndeksem ("gode råd om håndeksem" (22, 23)), hvilket er implementeret i forebyggende undervisning til personer i risikoerhverv (vådt arbejde) samt til patienter med håndeksem. Rådgivningen omfatter information om brug af (alkoholbaserede) hånddesinfektionsmidler til hænder som erstatning for håndvask, samt brug af beskyttelseshandsker. Effekten af anvendelse af desinfektionsmidler på hænderne kan forventes at reducere mængden af bakterier, og handskebrug kan teoretisk øge risikoen for opformering af bakterier på huden. Imidlertid er bakteriologiske effekter af disse generelt anbefalede forebyggende tiltag ikke undersøgt hos personer med håndeksem.

## Projektets formål, metode og udførelse

### Formål

Hovedformålet for projektet var at undersøge kronisk håndeksem fra en bakteriologisk vinkel.

Projektet var todelt:

1. At undersøge hud- og næsemikrobiomet ved patienter med håndeksem med særligt fokus på kolonisering med den potentielt skadelige *S. aureus*, variationen af *S. aureus*' subtyper over tid og associationerne til bl.a. eksemets sværhedsgrad (artikel I-III) (24, 25).
2. At evaluere effekten af okkluderende handsker hhv. alkoholdesinfektion på mængden af *S. aureus* hos patienter med moderat-til-svært håndeksem (artikel IV) (26).

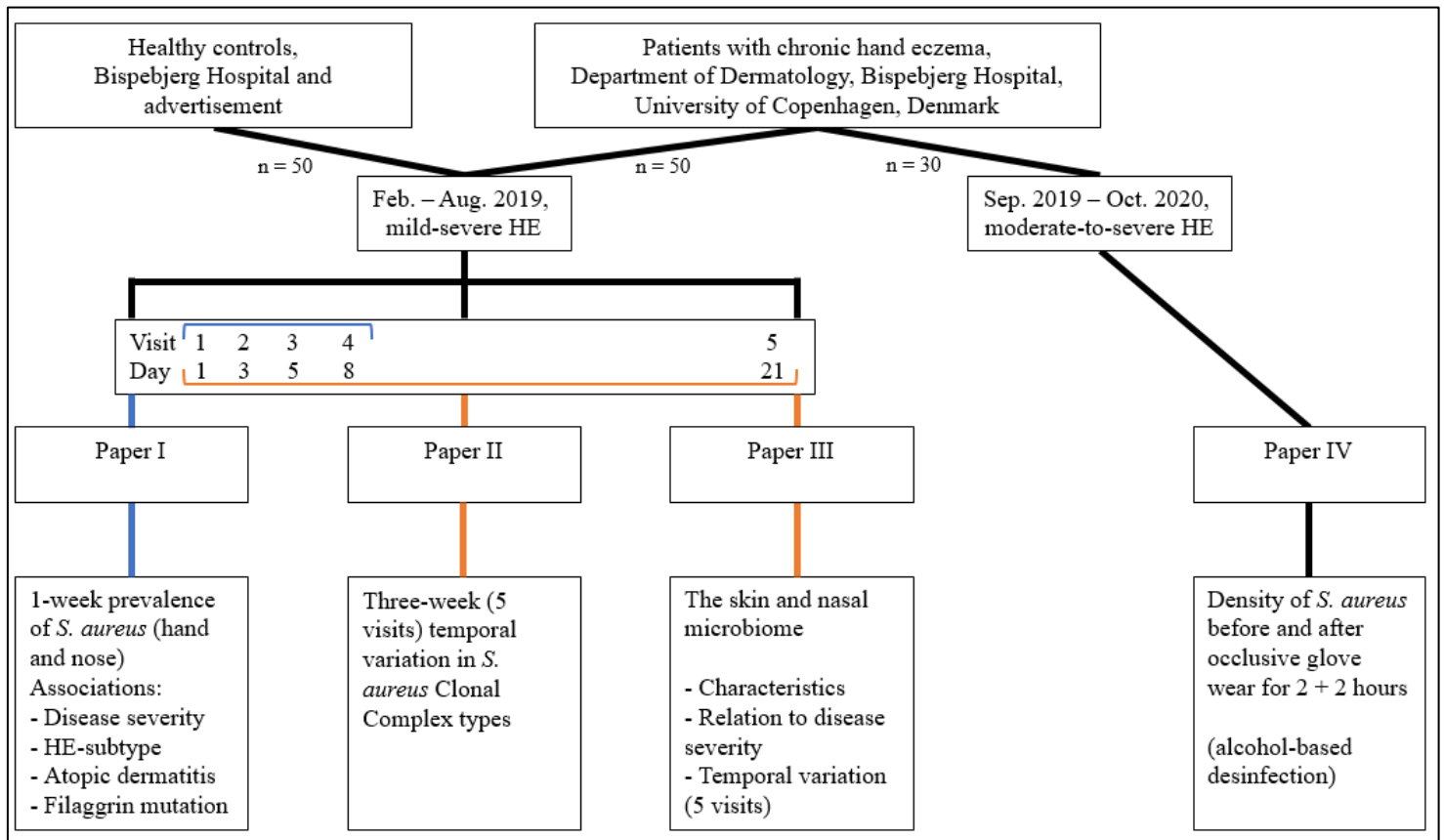
### Metode og udførelse

Projektet blev udført som en række observationelle, prospektive, kliniske-eksperimentelle studier på Bispebjerg Hospital. Patienter med kronisk håndeksem iht. definition i Guidelines (27), og raske kontroller blev rekrutteret hhv. fra Bispebjerg Hospitals hudambulatorium og gennem opslag. For at kunne undersøge sammenhængen mellem *S. aureus* kolonisering og

sværhedsgraden af håndeksem var alle patienter med mildt-til-svært håndeksem egnede til Studie 1. Dette fordrede desuden en generaliserbarhed af projektets resultater til alle patienter med håndeksem. I Studie 2 blev patienter med moderate-til-svært håndeksem inkluderet. Eksklusionskriterier omfattede konkurrerende aktive hudlidelser, antibiotikaforbrug seneste 2 uger, graviditet og amning. Der var ingen intervention i forhold til behandling af håndeksem, men mange patienter modtog behandlingen under observationsperioden.

Håndeksempatienter blev karakteriseret mht. subtype af eksem (27, 28), og eksemets sværhedsgrad blev evalueret ved Hand ECzema Severity Index (HECSI) (29). HECSI er et objektivi redskab, der tager højde for både udbredelsen af eksemet og sværhedsgraden af forskellige eksemkarakteristika (bl.a. blærer, rødme og revner), hvilket samlet resulterer i en score fra 0 (intet eksem) til 360 (sværeste eksem).

Skematisk oversigt over projektets studiedesign og formål kan ses i Figur 1.

**Figur 1.** Oversigt over projektets studiedesign og formål.

Forklaringer til figur. HE, håndeksem; filaggrin mutation, fejl i gen der koder for filaggrin, et protein i huden med betydning for hudens fugtighed; *S. aureus* clonal complex, en kategorisering af *S. aureus* subtyper.

**Studie 1** havde til formål at undersøge i) de levende Stafylokokker (artikel I-II), og ii) hudmikrobiomet (artikel III) på hænderne hos patienter med kronisk håndeksem sammenlignet med raske kontroller.

50 patienter med håndeksem samt 50 raske kontroller blev inkluderet i projektet og fulgt op med fem besøg i alt. Der blev taget en podning (en swab) til bakterietypning (dyrkning, undersøgelse af tilstedeværelsen af levende Stafylokokker og hvilken subtype af *S. aureus*), samt til mikrobiomanalyse fra eksemhud og håndryg med normal hud samt fra næse (30-32) ved inklusion, samt igen efter 2, 4, 7 og 21 dage.

Ved første og sidste besøg blev desuden målt hudens barrierefunktion ved TEWL-måling (transepidermalt vandtab, et udtryk for vandfordampningen gennem huden) (33) fra håndrygge. Variationer i håndmikrobiomet over tid for hudraske individer er hidtil yderst

sparsomt beskrevet i litteraturen (34), og er slet ikke tidligere beskrevet for håndeksempatienter. Opfølgningstidspunkterne var derfor valgt for at give indblik i individets variation over en 3-ugers periode, hvilket vi betragtede som en rimelig tidshorisont til at detektere eventuelle variationer, under hensyntagen til de bedste muligheder for den praktiske udførelse samt fastholdelse af flest mulige inkluderede forsøgsdeltagere.

Patienter og kontroller blev rekrutteret i perioden februar til august 2019.

**Studie 2** havde til formål at undersøge effekten af anvendelsen af i) okkluderende handsker, og ii) alkoholdesinfektion hos patienter med håndeksem (artikel IV).

Studiet var oprindeligt tiltænkt som to separate studier, men grundet rekrutteringsproblemer til det oprindelige studie omkring alkoholdesinfektion blev det endelige studie kombineret og effekten af alkoholdesinfektion blev målt i en subpopulation af patienterne. Rekrutteringsproblemer opstod eftersom patienter med kronisk håndeksem oplever ubehag ved brug af alkoholdesinfektion og ikke ønskede at deltage i et studie med gentagne eksponeringer for dette. Én eksponering for alkoholdesinfektion efter handskebrug ville en subpopulation af patienter derimod gerne deltage i.

30 patienter blev inkluderet i studiet til med handskeeksponering, hvoraf 17 efterfølgende deltog i eksponeringen med alkoholdesinfektion.

Interventionen med handsker var som følgende: Non-baktericide, pudder-fri, okkluderende vinyl handsker blev brugt i 2 timer på hånden med det sværeste eksem, efterfulgt af 30 min. uden handske og derpå endnu 2 timer med samme type handske.

Interventionen med alkoholdesinfektion var som følgende: 5 min. efter handskeinterventionen, blev patienterne instrueret i at påføre 4 ml. alkoholdesinfektion og gnide det ind i hænderne, og efter yderligere 5 min. var hænderne igen tørre.

Umiddelbart før og efter hver af interventionerne blev der foretaget bakterieopsamling med pødepind fra det værste eksem, samt fra ikke-eksem hud på hånden. Prøverne blev analyseret for tilstedeværelsen af *S. aureus* samt kvantificeret (colony forming units blev talt).

Patienterne blev rekrutteret i perioden september 2019 til oktober 2020.

## Resultater fra studierne

I studie 1 blev 50 patienter med håndeksem og 50 raske kontroller inkluderet og fulgt op med 100% deltagelse i alle besøg. I studie 2 blev 30 patienter med moderat-til-svært håndeksem inkluderet til interventionen med okkluderende handsker, hvoraf 17 efterfølgende også deltog i interventionen med alkoholdesinfektion. Basisdata fra begge studier fremgår af Tabel 1 hhv. Tabel 2, og Figur 2 viser en oversigt over resultaterne fra Studie 1. Nedenfor vil hvert hovedfund blive præsenteret.

**Tabel 1.** Basisdata for Studie 1.

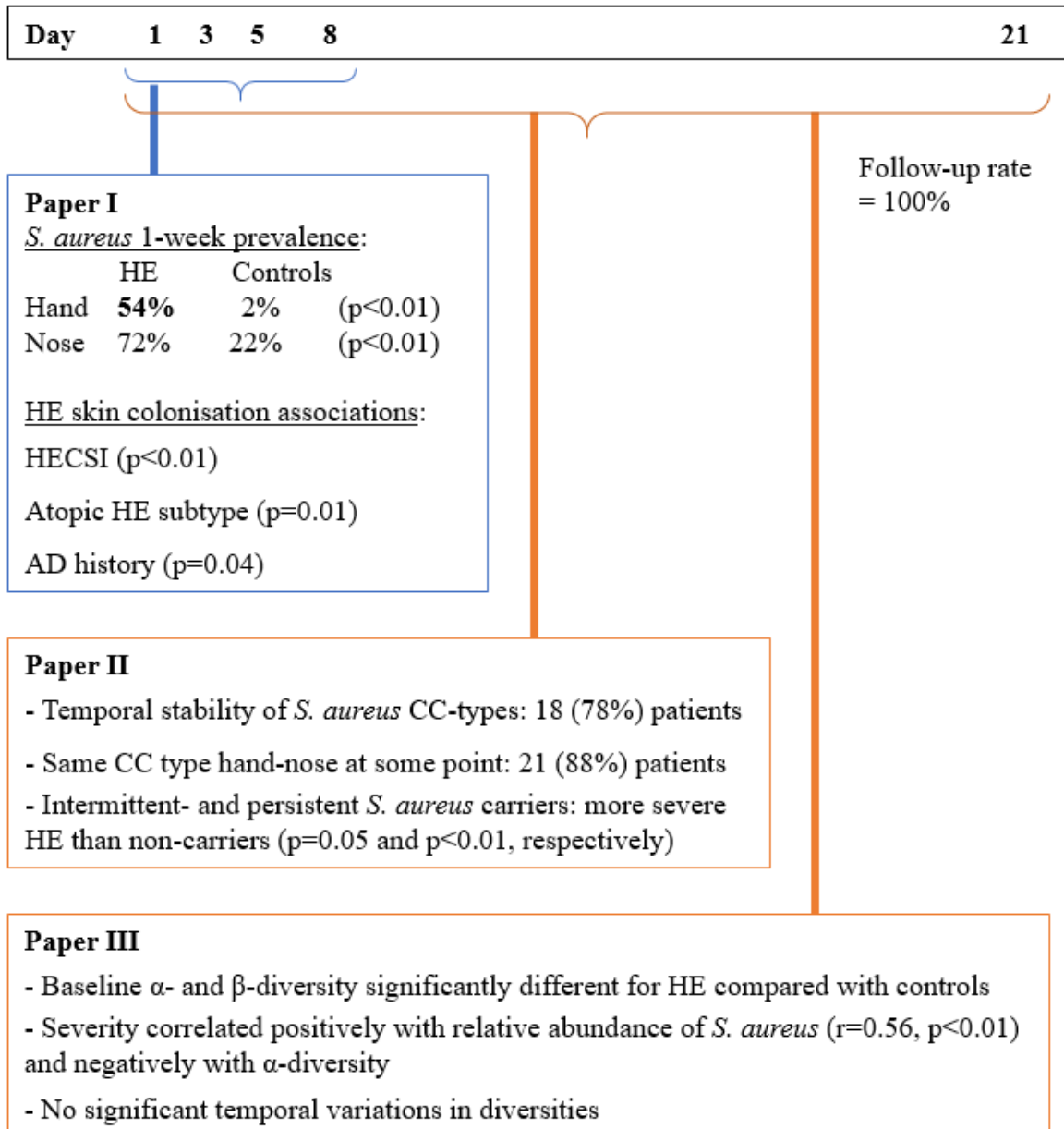
<b>Karakteristik</b>	<b>Patienter med håndeksem (n=50)</b>	<b>Raske kontroller (n=50)</b>
Alder, gennemsnit ( $\pm$ SD)	40.1 (11.7)	42.5 (12.6)
Køn, kvinde, n (%)	28 (56%)	41 (82%)
AD historik, n (%)	17 (34%)	4 (8%)
Filaggrin mutation, n (%)	8 (17%)	3 (6%)
HECSI visit 1, gennemsnit ( $\pm$ SD) <sup>†</sup>	22.1 (2.8)	-
HECSI visit 5, gennemsnit ( $\pm$ SD) <sup>†</sup>	10.6 (5.6)	-
<i>S. aureus</i> bærertilstand, hånden (eksemhud for patienter), n (%)		
Vedvarende ( <i>S. aureus</i> alle 5 besøg)	12 (24%)	0 (0%)
Intermitterende ( <i>S. aureus</i> ved 1-4 besøg)	15 (30%)	1 (2%)
Aldrig koloniseret ( <i>S. aureus</i> ved 0 besøg)	23 (46%)	49 (98%)

<sup>†</sup>Geometrisk gennemsnit

**Tabel 2.** Demografi, sværhedsgrad og håndeksemets subtype for patienterne i Studie 2.

<b>Karakteristik</b>	<b>Patienter med håndeksem (n=30)</b>
Alder, gennemsnit ( $\pm$ SD)	49.5 (13.0)
Køn, kvinde, n (%)	20 (66%)
AD historik, n (%)	11 (37%)
Filaggrin mutation, n (%)	8 (17%)
HECSI, gennemsnit ( $\pm$ SD), (range)	66.1 (29.8), (25;142)
Håndeksem subtype, n (%)	
Atopisk	9 (30%)
Ikke-atopisk	21 (70%)

**Figur 2.** Oversigt over resultater fra Studie 1. 50 patienter med håndeksem (HE) og 50 raske kontroller blev inkluderet og fulgt op med i alt 5 besøg over 3 uger. CC type, Clonal Complex type sv.t. en underinddeling af *S. aureus* subtype; HECSI, hand ECzema Severity Index sv.t. sværhedsgraden af håndeksemet.





### Håndeksem er hyppigt koloniseret med *S. aureus*

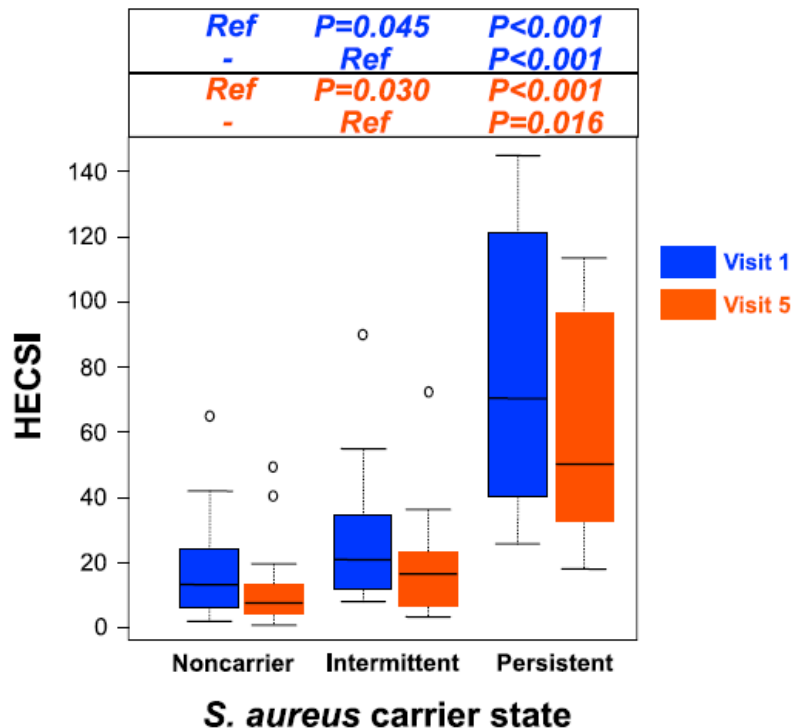
I begge studier fandt vi at mere end halvdelen af alle patienterne med håndeksem var koloniseret med Stafylokokker. I Studie 1 var 54% af alle patienterne koloniseret med *S. aureus* på hånden minimum én gang indenfor den første uge (artikel I), hvilket var signifikant hyppigere end de raske kontroller (2%) ( $p < 0.01$ ). I Studie 2 var 53% koloniseret med *S. aureus* (artikel IV).

Næsekolonisering med *S. aureus* var også hyppigere hos patienter med håndeksem ( $n=36$ , 72%) sammenlignet med kontroller ( $n=11$ , 22%), ( $p < 0.01$ ).

Gennemgående fandt vi en stærk sammenhæng mellem *S. aureus* kolonisering på hænderne ved patienter med håndeksem og sværhedsgraden af eksemet. 1-uges prævalensen af *S. aureus* på hænderne (artikel I) var signifikant associeret til stigende sværhedsgrad ( $p < 0.01$ ).

Ved at vurdere alle 5 besøg (artikel II), kunne graden af *S. aureus* kolonisering opdeles i 3 grupper: De patienter der vedvarende var koloniseret med *S. aureus*, dvs. *S. aureus* fundet på hånden ved alle 5 besøg (persistent carrier); patienter med intermitterende *S. aureus* kolonisering, dvs. *S. aureus* ved 1-4 besøg (intermittent carrier), og; patienter der aldrig var koloniseret med *S. aureus*, dvs. 0 besøg med *S. aureus* på hånden (non-carriers). Dette studie dokumenterede en positiv dosis-responsammenhæng mellem stigende koloniseringsgraden og sværhedsgrad (Figur 3).

**Figur 3.** Figur taget fra artikel II(25). Stigende sværhedsgrad (HECSI) ved hyppigere kolonisering med *S. aureus* på hånden. Resultater genfundet ved begge besøg.



En tillægsdiagnose med atopisk eksem var også stærk associeret til det at være koloniseret med *S. aureus* for patienterne med håndeksem (artikel I) ( $p < 0.01$ ). Derimod fandt vi ingen signifikant sammenhæng mellem filaggrinmutation og *S. aureus* kolonisering, ej heller TEWL (vandfordampningen) og *S. aureus* kolonisering.

#### Den samme subtype af *S. aureus* koloniserer patienterne over tid

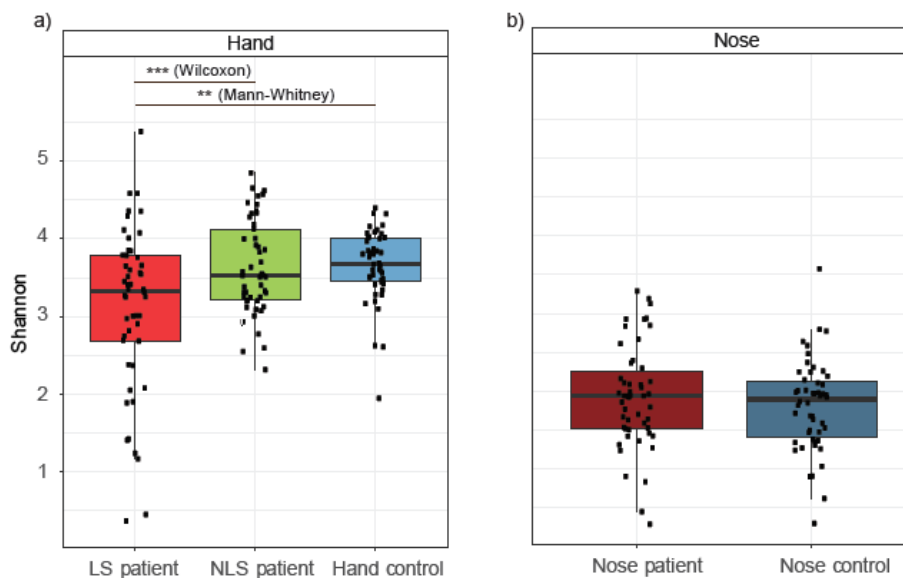
Til vurdering af hvorvidt hver patient var koloniseret med samme *S. aureus* over tid, fokuserede artikel II på patienter med  $\geq 2$  visits med *S. aureus*, hvilket sås hos 23 patienter (46%). Ud af disse 23 patienter havde størstedelen (78%) udelukkende den samme *S. aureus* subtype over tid, mens 22% skiftede mellem to subtyper af *S. aureus*.

Den samme *S. aureus* subtype koloniserede i mange tilfælde både patientens håndeksem og næse. I løbet af de 3 uger var 24 patienter koloniseret minimum én gang med *S. aureus* på håndeksem og i næsen, hvoraf 21 patienter havde samme *S. aureus* subtype begge steder.

### Håndeksemets mikrobiom er i ubalance

Ubalance i mikrobiomet kaldes dysbiose, hvilket kan indebære forskellige karakteristika. I artikel III fandt vi en ubalance i form af reduceret diversitet i bakterier (kaldet  $\alpha$ -diversitet), der koloniserede håndeksem sammenlignet med raske kontroller ( $p < 0.01$ ), hvorimod der ikke var forskel i næsemikrobiomet mellem patienter og kontroller (Figur 4). Den bakterielle diversitet var signifikant reduceret jo sværere håndeksemet var.

**Figur 4.** Den bakterielle diversitet a) på hænder og b) i næsen af patienter med håndeksem samt raske kontroller. LS (lesional skin, eksemhud), NLS (nonlesional skin, eksemfri håndryg).



### Stafylokokker opformeres ved brug af okkluderende handsker

30 patienter med moderat-til-svært håndeksem blev inkluderet. Inden interventionen med handsker var 16 patienter (53%) koloniserede med *S. aureus* på hånden. Efter interventionen var yderligere 3 patienter koloniserede med *S. aureus*, og vi antog at disse 3 patienter også havde haft *S. aureus* inden interventionen, dog i så lav koncentration, at det var under den nedre detektionsgrænse. Derfor blev de 3 patienter også inkluderet i den parrede analyse med en værdi på 1 CFU (colony forming unit) i stedet for 0. Efter handskeinterventionen var der en signifikant øget forekomst af *S. aureus* ( $p < 0.01$ ).

### Stafylokokker reduceres ved brug af alkoholdesinfektion

Umiddelbart i forlængelse af interventionen med handsker, var der en subpopulation af patienterne (n=17), der deltog i interventionen med alkoholdesinfektion. Af disse 17 patienter var 11 patienter (65%) koloniseret med *S. aureus* inden eksponering for alkoholdesinfektion. Efter én eksponering med 4 ml. alkoholdesinfektion blev mængden af *S. aureus* signifikant reduceret ( $p < 0.01$ ), men kun ved 4 patienter var *S. aureus* fuldkommen fjernet fra håndeksemet.

## Konklusion og perspektivering

Gennem kliniske eksperimentelle studier dokumenterer dette projekt en stærk sammenhæng mellem tilstedeværelse af håndeksem og kolonisering med de gule, potentielt skadelige stafylokokker. Mere end halvdelen af patienter med håndeksem er bærere af disse stafylokokker, og jo sværere håndeksemet er, des større er risikoen for tilstedeværelse af stafylokokkerne. Vores undersøgelser viser, at det er den samme undertype af stafylokokker, der er til stede over tid hos det enkelte individ. Ydermere, er patienterne med stafylokokker på hænderne også koloniseret med den præcis samme type af stafylokokker i næsen. Stafylokokkerne er altså ikke noget tilfældigt, forbipasserende der samles op og forsvinder nemt igen men derimod konstant til stede som en del af eksemsygdommen. Projektets resultater indikerer derfor stærkt, at der er en sammenhæng mellem gule stafylokokker og det kroniske forløb hos mange patienter med håndeksem. Dette projekt har dybdegående undersøgt håndeksem og bakterier, hvilket kan danne grundlag for en fremtidig bedre forståelse af sygdomsmekanismen bag det kroniske håndeksem og dermed nye overvejelser for behandling.

Ydermere har dette projekt belyst, at der foreligger en stor risiko for kontaminering med gule stafylokokker fra patienter med håndeksem til omgivelser i hjem og på arbejdsplads. Det udgør et stort problem for patienter, der varetager en række erhverv, såsom pleje- og sundhedssektoren, fødevarerindustrien og rengøringsbranchen. I disse erhverv er der netop en stor grad af vådt arbejde og en høj forekomst af håndeksem. Handsker kan forhindre, at bakterier spredes til omgivelser, men samtidig viser vores undersøgelse, at bakterier meget hurtigt opformerer sig under en okkluderende gummihandske. Disse handsker benyttes i mange erhverv, og også privat, og resultaterne fra dette projekt bør intensivere fokus på problematikken omkring brugen af handsker ved patienter med håndeksem. Udover at længerevarende brug af handsker kan være skadeligt for hudbarrieren i sig selv, belyses det her, at potentielt skadelige bakterier (stafylokokkerne) har gunstige vækstbetingelser hos patienter med håndeksem.

Det anbefales, at håndvask erstattes af alkoholdesinfektion i de tilfælde, hvor hænderne ikke er synligt snavsede. Samme anbefaling gælder for ansatte i pleje- og sundhedssektoren. Selvom det aktuelle projekt fandt en reduktion i mængden af *S. aureus* efter brugen af

alkoholdesinfektion hos patienter med moderat-til-svært håndeksem, var det kun nogle patienter der opnåede helt at slippe af med de gule stafylokokker. Dette kan skyldes, at alkoholdesinfektion gør ondt at applicere ved revner i huden og eksem, hvorfor indgnidningen muligvis bliver mindre effektiv.

På trods af at vores resultater på handske- og alkoholdesinfektionsbrug hviler på en lille population er disse resultater værd at overveje i fremtidige studier, der kan undersøge denne sammenhæng nærmere inkl. kortere eksponeringstid for handskebrug, brug af bomuldshandsker under okkluderende handsker og desinfektion af hænderne før handskebrug. Øget fokus bør rettes på disse anbefalinger og muligvis justeres for patienter med håndeksem. Dette projekt belyser hvorledes de gule stafylokokker er associeret til håndeksem og dets sværhedsgrad. Fremtidige behandlingsmuligheder for specifikt at hæmme vækst af stafylokokker vil potentielt kunne forbedre håndeksem, prognosen og dermed mulighederne for fastholdelse af patientens arbejde.

## Publikationer og produkter fra projektet

Publicerede peer-reviewede artikler i videnskabelige tidsskrifter

Nørreslet LB, Edslev SM, Andersen PS, Plum F, Holt J, Kjerulf A, et al. **Colonization with Staphylococcus aureus in patients with hand eczema: Prevalence and association with severity, atopic dermatitis, subtype and nasal colonization.**

Contact Dermatitis. 2020;83(6):442-9.

Nørreslet LB, Edslev SM, Clausen ML, Flachs EM, Ebbenhøj NE, Andersen PS, et al. **Hand eczema and temporal variation of Staphylococcus aureus clonal complexes: A prospective observational study.** J Am Acad Dermatol. 2021.

Nørreslet LB, Edslev SM, Flachs EM, Ebbenhøj NE, Andersen PS, Agner T. **Wearing Occlusive Gloves Increases the Density of Staphylococcus aureus in Patients with Hand Eczema.** Acta Derm Venereol. 2021;101(8):adv00515.

Kommende artikel i peer-reviewed internationalt videnskabeligt tidsskrift

Nørreslet LB, Lilje B, Ingham AC, Edslev SM, Clausen M-L, Plum F, Andersen PS, Agner T. **The skin microbiome in patients with hand eczema and healthy controls: a three-week prospective study**

PhD-afhandling indleveret til Københavns Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet:  
**‘Hand eczema and bacteria’**

## Referencer

1. Insurance LM. Labour Market Insurance; [cited 2018 08-13]. Available from: <https://www.aes.dk/da/Statistik/Arbejdsskader/Erhvervssygdomme-fordelt-pAa-diagnoser/2015.aspx>.
2. Vindenes HK, Svanes C, Lygre SHL, Hollund BE, Langhammer A, Bertelsen RJ. Prevalence of, and work-related risk factors for, hand eczema in a Norwegian general population (The HUNT Study). *Contact Dermatitis*. 2017;77(4):214-23.
3. Meding B, Lantto R, Lindahl G, Wrangsjö K, Bengtsson B. Occupational skin disease in Sweden--a 12-year follow-up. *Contact Dermatitis*. 2005;53(6):308-13.
4. Caroe TK, Ebbehøj N, Agner T. A survey of exposures related to recognized occupational contact dermatitis in Denmark in 2010. *Contact Dermatitis*. 2014;70(1):56-62.
5. Lund T, Flachs EM, Sørensen JA, Ebbehøj NE, Bonde JP, Agner T. A job-exposure matrix addressing hand exposure to wet work. *International archives of occupational and environmental health*. 2019;92(7):959-66.
6. Lund T, Petersen SB, Flachs EM, Ebbehøj NE, Bonde JP, Agner T. Risk of work-related hand eczema in relation to wet work exposure. *Scand J Work Environ Health*. 2020;46(4):437-45.
7. Quaade AS, Simonsen AB, Halling AS, Thyssen JP, Johansen JD. Prevalence, incidence and severity of hand eczema in the general population - a systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis*. 2021.
8. Thyssen JP, Johansen JD, Linneberg A, Menne T. The epidemiology of hand eczema in the general population--prevalence and main findings. *Contact Dermatitis*. 2010;62(2):75-87.
9. Caroe TK, Ebbehøj NE, Bonde JPE, Vejlstrop SG, Agner T. Job change facilitates healing in a cohort of patients with occupational hand eczema. *Br J Dermatol*. 2017.
10. Petersen AH, Johansen JD, Hald M. Hand eczema-prognosis and consequences: a 7-year follow-up study. *Br J Dermatol*. 2014;171(6):1428-33.
11. Haslund P, Bangsgaard N, Jarlov JO, Skov L, Skov R, Agner T. Staphylococcus aureus and hand eczema severity. *Br J Dermatol*. 2009;161(4):772-7.
12. Mernelius S, Carlsson E, Henricson J, Lofgren S, Lindgren PE, Ehrlich R, et al. Staphylococcus aureus colonization related to severity of hand eczema. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35(8):1355-61.
13. Infektionshygiejne Cef. SSI; 2018 [cited 2020]. Available from: <https://hygiejne.ssi.dk/NIRhaandhygiejne>.
14. Edmonds-Wilson SL, Nurinova NI, Zapka CA, Fierer N, Wilson M. Review of human hand microbiome research. *J Dermatol Sci*. 2015;80(1):3-12.



15. Findley K, Grice EA. The skin microbiome: a focus on pathogens and their association with skin disease. *PLoS Pathog.* 2014;10(10):e1004436.
16. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(3):143-55.
17. Schommer NN, Gallo RL. Structure and function of the human skin microbiome. *Trends Microbiol.* 2013;21(12):660-8.
18. SanMiguel A, Grice EA. Interactions between host factors and the skin microbiome. *Cell Mol Life Sci.* 2015;72(8):1499-515.
19. Nakatsuji T, Chen TH, Butcher AM, Trzoss LL, Nam SJ, Shirakawa KT, et al. A commensal strain of *Staphylococcus epidermidis* protects against skin neoplasia. *Sci Adv.* 2018;4(2):eaao4502.
20. SanMiguel AJ, Meisel JS, Horwinski J, Zheng Q, Bradley CW, Grice EA. Antiseptic Agents Elicit Short-Term, Personalized, and Body Site-Specific Shifts in Resident Skin Bacterial Communities. *J Invest Dermatol.* 2018.
21. Sullivan SB, Kamath S, McConville TH, Gray BT, Lowy FD, Gordon PG, et al. *Staphylococcus epidermidis* Protection Against *Staphylococcus aureus* Colonization in People Living With Human Immunodeficiency Virus in an Inner-City Outpatient Population: A Cross-Sectional Study. *Open Forum Infect Dis.* 2016;3(4):ofw234.
22. Agner T, Held E. Skin protection programmes. *Contact Dermatitis.* 2002;47(5):253-6.
23. : Videnscenter for allergi; [2018]. Available from: <https://www.videnscenterforallergi.dk/wp-content/uploads/10GodeRaadOmHudplejeVedHaandeksem.pdf>.
24. Nørreslet LB, Edslev SM, Andersen PS, Plum F, Holt J, Kjerulf A, et al. Colonisation with *Staphylococcus aureus* in patients with hand eczema: Prevalence and association with severity, atopic dermatitis, subtype and nasal colonisation. *Contact Dermatitis.* 2020.
25. Nørreslet LB, Edslev SM, Clausen ML, Flachs EM, Ebbenhøj NE, Andersen PS, et al. Hand eczema and temporal variation of *Staphylococcus aureus* clonal complexes: A prospective observational study. *J Am Acad Dermatol.* 2021.
26. Nørreslet LB, Edslev SM, Flachs EM, Ebbenhøj NE, Andersen PS, Agner T. Wearing Occlusive Gloves Increases the Density of *Staphylococcus aureus* in Patients with Hand Eczema. *Acta Derm Venereol.* 2021.
27. Diepgen TL, Andersen KE, Chosidow O, Coenraads PJ, Elsner P, English J, et al. Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;13(1):e1-22.

28. Agner T, Aalto-Korte K, Andersen KE, Foti C, Gimenez-Arnau A, Goncalo M, et al. Classification of hand eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(12):2417-22.
29. Held E, Skoet R, Johansen JD, Agner T. The hand eczema severity index (HECSI): a scoring system for clinical assessment of hand eczema. A study of inter- and intraobserver reliability. *Br J Dermatol.* 2005;152(2):302-7.
30. Clausen ML, Agner T, Lilje B, Edslev SM, Johannesen TB, Andersen PS. Association of Disease Severity With Skin Microbiome and Filaggrin Gene Mutations in Adult Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol.* 2018;154(3):293-300.
31. Clausen ML, Edslev SM, Andersen PS, Clemmensen K, Kroghfelt KA, Agner T. Staphylococcus aureus colonization in atopic eczema and its association with filaggrin gene mutations. *Br J Dermatol.* 2017;177(5):1394-400.
32. Clausen ML, Edslev SM, Norreslet LB, Sorensen JA, Andersen PS, Agner T. Temporal Variation of Staphylococcus aureus clonal complexes in Atopic Dermatitis - a follow up study. *Br J Dermatol.* 2018.
33. Technology C. [cited 2018. Available from: <http://www.cortex.dk/dermatology/skinlab-combo/>.
34. Caporaso JG, Lauber CL, Costello EK, Berg-Lyons D, Gonzalez A, Stombaugh J, et al. Moving pictures of the human microbiome. *Genome Biol.* 2011;12(5):R50.
35. Nilsson E, Henning C, Hjørleifsson ML. Density of the microflora in hand eczema before and after topical treatment with a potent corticosteroid. *J Am Acad Dermatol.* 1986;15(2 Pt 1):192-7.
36. Tauber M, Berard E, Lourari S, Questel E, Redoules D, Paul C, et al. Latent class analysis categorizes chronic hand eczema patients according to skin barrier impairment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019.