



Erysipelas og cellulitis - rationel antibiotisk strategi



Udarbejdet af:
Thomas Kirk Østergaard og
Hasse Skibsted Clemmensen
Vejleder: Flemming Bro

Indholdsfortegnelse

Indholdsfortegnelse	2
Indledning	3
Incidens	3
Definition og diagnose	3
Ætiologi	3
Resistens og antibiotika	4
Opgavens formål	6
Metode	6
Resultater	8
Tarshis et al.	9
Hepburn et al.	10
Bernard et al.	11
Leman et al.	12
R. Daniel et al.	13
Bernard et al.	14
Diskussion	15
Konklusion	16
Forslag til rationel antibiotisk behandling	17
Forslag til fremtidig forskning	18
Referenceliste	19

Indledning

Incidens

Erysipelas er en forholdsvis hyppigt forekommende sygdom i såvel praksis som på hospitalerne. Der findes ingen danske tal for hyppigheden, men i udenlandske studier anføres bredt interval af incidensrater fra 2 tilfælde pr. 1000 personår (1,12) til 25 tilfælde pr. 1000 personår (16). Der er således tale om en sygdom, som de fleste klinikere vil møde i deres daglige virke både i primær og sekundær sektoren.

Definition og diagnose

På trods af hyppigheden er der i international litteratur stor diskrepans i definitionen af sygdommen og særligt afgrænsningen i forhold til cellulitis (12). I mange studier defineres erysipelas som en overfladisk variant af cellulitis, der hovedsageligt inddrager overfladiske dermale strukturer (1,2,4,7,8). Andre steder, særligt i europæisk litteratur, bruges ordene erysipelas og cellulitis som kliniske synonyme (5,6,15). Én artikel anfører at erysipelas af nogle klinikere opfattes som cellulitis lokaliseret til ansigtet (12), mens et amerikansk studie definerer erysipelas som en komplikation til cellulitis (16).

Der synes dog at være konsensus omkring, at diagnosen erysipelas stilles på det kliniske billede: et ømt, indureret og ofte let eleveret højrødt erythem, der er skarpt afgrænset fra den omkringliggende hud. Erysipelas er i 67 - 83 % af tilfældene lokaliseret til underekstremiteterne (1,3,4,6,8,12). Derimod er der i litteraturen ikke enighed omkring om febrilia indgår som en del af diagnosen; flere internationale studier (3,19) angiver febrilia som et obligat diagnostisk kriterium. Dette står i stærk kontrast til studier, der konkluderer at feber kun ses hos 22 - 71 % (4,12) med et klinisk billede, der i øvrigt er foreneligt med erysipelas. Mistanken om erysipelas kan forstærkes ved ledsagende positive parakliniske fund. Flere studier har dog påvist, at dette ikke er et obligat fund. Ved erysipelas ses crp-forhøjelse hos 75 - 95 %, leukocytose hos 35 -50 % og hypersedimentation hos 60-92 % (4,12).

Ætiologi

Der er i moderne litteratur ikke konsensus omkring det hyppigste bakteriologiske agens. Manglen på konsensus kan skyldes, at man har søgt at identificere den bakteriologiske ætiologi via forskellige metoder. Principielt kan man opnå information om ætiologi ved følgende metoder (12):

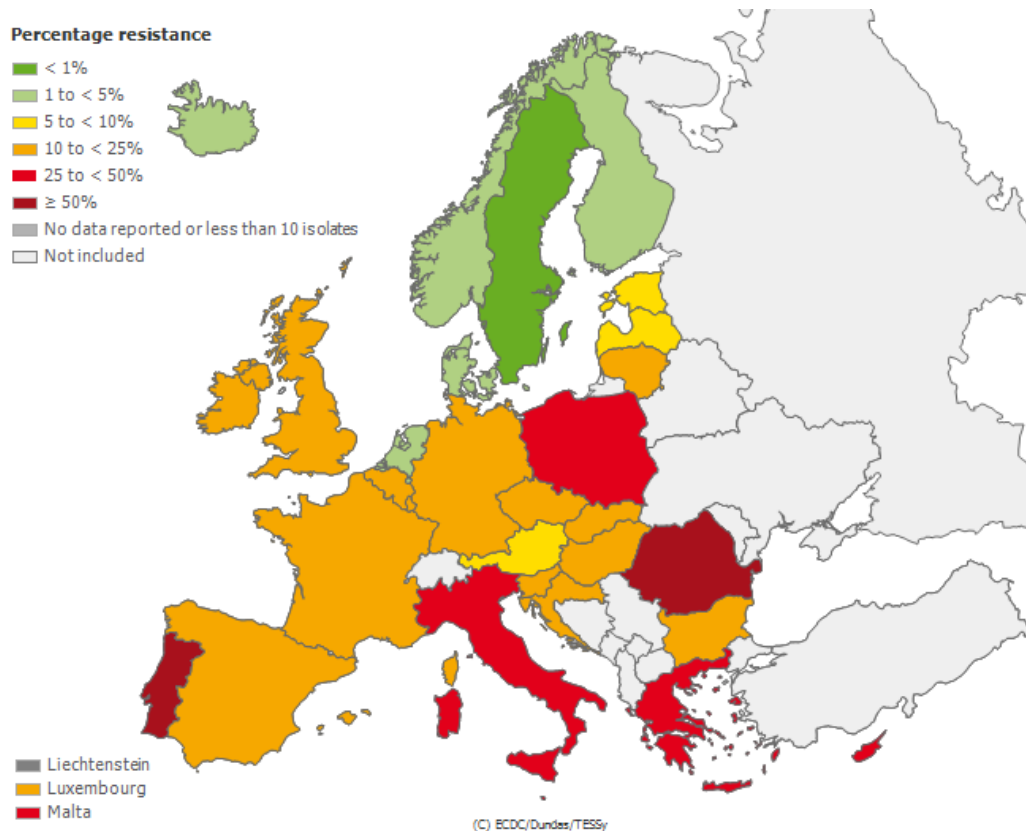
- Bloddyrkning; ledsagende bakteriæmi findes kun i ca. 5 % af tilfældene (2,6,12). Der er klar overvægt af forskellige streptokokker (gruppe A, B, C, F og G) og kun i mindre grad andre bakterier, herunder staphylokokker og gram negative bakterier. Ratioen mellem streptokokker og staphylokokker er 5:1.
- Stansebiopsi; positive fund ses i 20 - 33 % af tilfældene, og i tilfælde af positiv dyrkning er koncentrationen af bakterier som oftest meget lav. Det drejer sig hovedsageligt om streptokokker og staphylococcus aureus. Der findes i et fåtal af tilfældene andre bakterier (12).
- Nåleaspiration fra intakt væv; positive fund ses i 5-40 % af tilfældene. Her fremdyrkes hyppigst staphylokokker idet ratio mellem streptokokker og staphylokokker er ca. 1:2 (12).
- Podning fra indgangsporte; der findes ofte blandingsflora, hvis patologiske betydning er uvis. Der dyrkes nemlig kun i halvdelen af tilfældene samme mikroorganismer som ved dybere vævsundersøgelser (12).
- Serologi: ved antistof undersøgelse findes i 86 % af tilfældene tegn på nylig streptokok infektion (stigning i antistof titer) hos patienter med klinisk erysipelas. Også selvom man ved stansebiopsi enten ikke har kunnet dyrke nogle bakterier eller kun har fundet staphylokokker (17).
- Serologi kombineret med immunfluorescens farvning af streptokok antigener i stansebiopsier viser tegn på streptokok infektion i 88 % af tilfældene (12).

Der er altså stor forskel på, hvilke bakterier der påvises afhængigt af den anvendte mikrobiologiske test.

Resistens og antibiotika

I Danmark er over 85 % af alle staphylococcus aureus-stammer resistente overfor almindelig penicillin, hvorimod størstedelen af streptokokker er fuldt følsomme overfor penicillin (27). I Danmark er standardbehandlingen ved streptokok infektion derfor fortsat almindelig penicillin. Penicillinastabile penicilliner er ca. 10 gange mindre aktive end almindelig penicillin over for grampositive bakterier og er derfor kun indicerede ved infektioner forårsaget af penicillinaseproducerende staphylokokker, herunder staph. aureus (24). I Region Nord er forbruget af penicillinastabile penicilliner, særligt dicloxacillin, mere end fordoblet fra 1997 til 2008 (14). I udlandet er prævalensen af methicillin resistente staphylococcus aureus (MRSA) stærkt stigende, og i eksempelvis USA er størstedelen af de staph. aureus stammer, der

fremkalder hud- og bløddelsinfektioner nu methicillin resistente (2). Da MRSA-stammer pr. definition er resistente overfor alle penicillinase stabile penicilliner, bruges i Sydeuropæiske og oversøiske lande som udgangspunkt langt mere bredspektrede antibiotika, også i behandlingen af erysipelas. I Danmark er prævalensen af MRSA også stigende, men udgør dog fortsat kun <5 % af samtlige staph. aureus stammer (se figur 1).



Figur 1: Forekomst af Methicillin Resistente Staphylococcus Aureus (MRSA) i Europa i 2013

Traditionelt er erysipelas beskrevet som værende forårsaget af gruppe A streptokokker. Den anbefalede empiriske behandling i Danmark har gennem mange år derfor været penicillin V (som per oral behandling) eller G (ved behov for intravenøs behandling), evt. suppleret med penicillinase stabilt penicillin (dicloxacillin eller flucloxacillin) ved behandlingssvigt eller mistanke om komplicerende stafylokok infektion (25, 28, 30). I

ikke-skandinaviske europæiske lande er standard behandlingen nu mere bredspektrede penicilliner, enten flucloxacillin eller amoxicillin i kombination med clavulansyre (10).

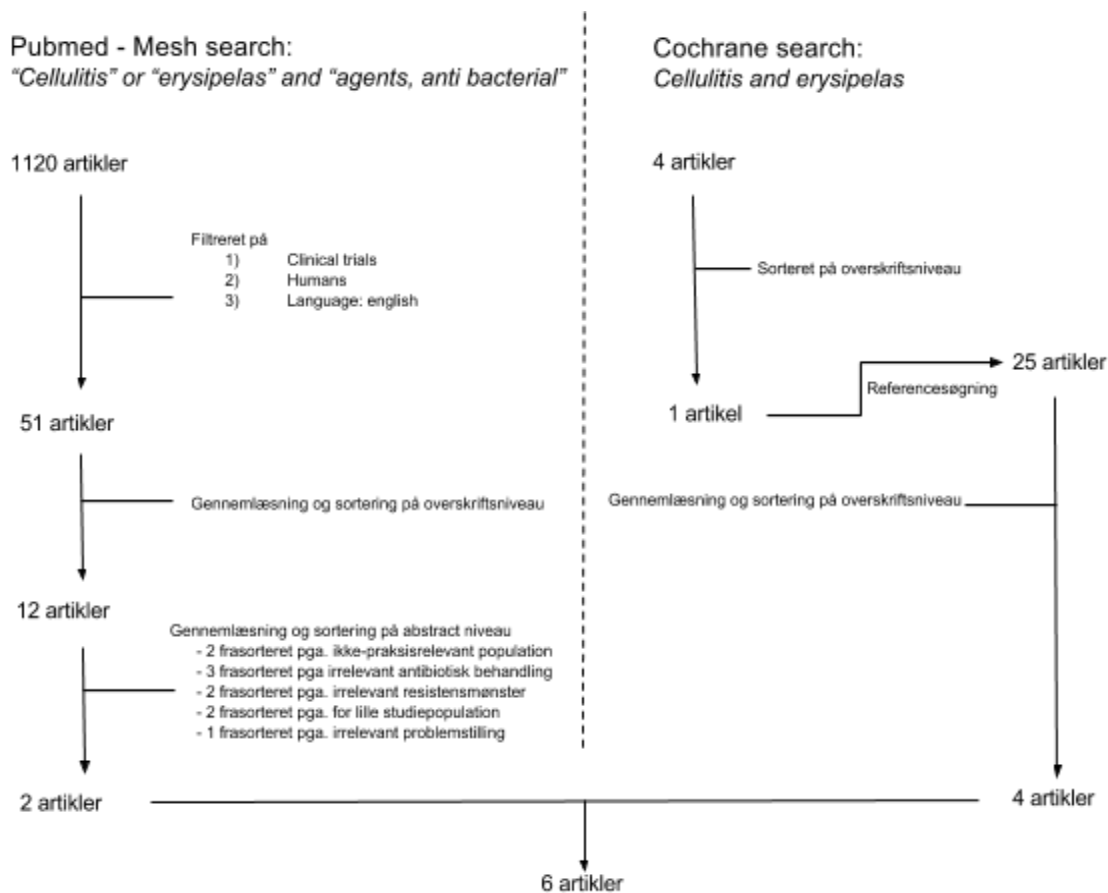
Opgavens formål

Formålet med denne opgave er at vurdere, hvorvidt den nuværende anbefalede antibiotiske behandling af erysipelas i almen praksis i Danmark er den mest rationelle.

Metode

Vores erfaring er, at man i klinisk praksis ikke skelner diagnostisk mellem de 2 sygdomsenheder erysipelas og cellulitis, hvorfor vi i denne opgave, ligesom forfatterne af et Cochrane review fra 2010, vælger at betragte de 2 sygdomme som forskellige præsentationer af samme sygdom med ens ætiologi og behandling (15). Et amerikansk studie har da også konkluderet, at man i antibiotiske behandlingsvejledninger ikke bør skelne mellem cellulitis og erysipelas, da ætiologien er ens (2)

Vi har søgt litteratur som anført i figur 2



Figur 2: Illustreret litteratursøgning

Primært foretog vi via Pubmed en Mesh-word søgning. Vi brugte Mesh-ordene "erysipelas" or "cellulitis" and "agents, anti bacterial". Vi filterede søgningen til kun at inkludere kliniske forsøg på mennesker og artiklerne skulle være på engelsk. Herefter foretog vi sortering på overskriftsniveau og efterfølgende sortering på abstractniveau af de artikler som var mest relevante.

Vi lagde vægt på antibiotisk relevans for danske forhold, studier af nyere dato, store studiepopulationer, optimale studiedesigns og studier baseret på en praksispopulation. Der stod hurtigt klart, at der ikke fandtes ét studie, der opfyldt alle kravene, hvorfor vi inddrog de studier som opfyldte flest muligt. Det gav blot 2 relevante artikler.

Efterfølgende foretog vi en søgning på Cochrane databasen med søgeordene “erysipelas or cellulitis”. Vi fandt et nyere cochrane review fra 2010. Ved referencesøgning og efterfølgende sortering på overskriftsniveau fandt vi yderligere 4 relevante artikler. Se figur 2.

Alt i alt udvalgte vi således 6 kliniske forsøg med fokus på antibiotisk behandling af erysipelas.

Til at opnå baggrundsviden søgte vi på Web of Science med søgeordene “erysipelas or cellulitis”. Vi fandt her en række review artikler og udvalgte her de nyeste og mest omfattende; i alt 16 artikler. Derudover har vi søgt på ugeskriftet.dk, og her fundet en enkelt relevant artikel (27) .

Vi har desuden søgt på SSI's hjemmeside og gennemlæst Danmap-rapporten fra 2013 (26). Vi har på irf.dk, pro.medicin.dk og lægehaandbogen.dk søgt på erysipelas og cellulitis og her fundet deres anbefalinger (24, 25, 28). Endeligt har vi læst medicinsk kompendium, 17. udgave, omkring cellulitis og erysipelas.

Vi har af vejleder Flemming Bro fået tilsendt 3 artikler omkring staph. aureus incidens og dicloxacillin forbrug. Vi har valgt at inkludere 1 af disse artikler.

Resultater

Vi har gennemgået 6 original artikler omhandlende den antibiotiske behandling af erysipelas. Disse artikler fremstår som de sammenlagt bedste kliniske studier, vurderet ud fra de ovenfor nævnte parametre.

Vi har analyseret alle artiklerne med samme strukturerede tilgang.

Forfatter: artikel	Tarshis et al.: Once-Daily Oral Gatifloxacin versus Oral Levofloxacin in treatment of uncomplicated skin and soft tissue infections: double-blind, multicenter, randomized study (USA, 2001)
Effektmål	<ul style="list-style-type: none"> • Primært: Klinisk respons 7 til 14 dage efter endt behandling. • Sekundært: Bakteriologisk respons og bivirkningssammenligning.
N / population	407 / Udefineret population
Metoder	Randomisering i 2 grupper til enten per oral gatifloxacin eller per oral levofloxacin x 1 dgl i 7-10 dage
Resultat	Primært: klinisk respons hos 91 % i gatifloxacin gruppen og 84 % i levofloxacin gruppen. Ingen signifikant forskel på behandlingsgrupperne (CI for forskel mellem grupperne [-2%;15%]). Sekundært: ingen signifikant forskel
Styrke	<ul style="list-style-type: none"> • Stor studiepopulation • Dobbeltblindet • Velbeskrevet randomiseringsprocedure • Benytter intention to treat analyse • Fyldigt redegjort for frafaldsårsager • Inkluderer bakteriologiske analyser før og efter behandling • Inkluderer bivirkningsprofil
Svaghed	<ul style="list-style-type: none"> • Dårligt defineret patientpopulation (hospitalspopulation?) • Dårligt defineret klinisk diagnose for de forskellige hudinfektioner • Dårligt defineret primært effektmål • Få patienter med erysipelas/cellulitis, ingen selvstændige resultater herfor • Sponsoreret af medicinalfirma

(23)

Forfatter: artikel	Hepburn et al.: Comparison of short-course (5 days) and standard (10 days) treatment for uncomplicated cellulitis (USA, 2004)
Effektmål	<ul style="list-style-type: none"> • Primært: Klinisk respons efter 14 dage, og manglende recidiv efter 28 dage. • Sekundært: Daglig klinisk respons score fra dag 1-10.
N / population	87 / blandet, primært praksispopulation
Metoder	5 dages behandling med per oral levofloxacin, herefter randomisering i 2 grupper til yderligere 5 dages per oral behandling med enten levofloxacin eller placebo.
Resultat	Primært: klinisk respons hos 98 % i både 5-dages og 10-dages gruppen. Ingen signifikant forskel på behandlingsgrupperne ($p > 0,05$, CI ikke angivet). Sekundært: ingen signifikant forskel på behandlingsgrupperne
Styrke	<ul style="list-style-type: none"> • Dobbeltblindet • Veldefineret population • Hovedsageligt praksispopulation • Velbeskrevet randomiseringsprocedure • Veldefineret klinisk diagnose • Veldefineret primært effektmål • Fyldigt redegjort for frafaldsårsager • Benytter både intention to treat og per protocol analyse • Inkluderer bivirkningsprofil • Uafhængigt af sponsorer
Svaghed	<ul style="list-style-type: none"> • Lille studiepopulation • Ingen mikrobiologisk data

(21)

Forfatter: artikel	Bernard et al.: Oral pristinamycin versus standard penicillin regimen to treat erysipelas in adults: randomised non-inferiority open trial (Frankrig, 2002)
Effektmål	<ul style="list-style-type: none"> • Primært: Klinisk respons i per protocol population efter 25-45 dage. • Sekundært: Klinisk respons i intention to treat population dag 14-17 og dag 25-45.
N / population	289 / hospitalspopulation
Metoder	Randomisering i 2 grupper til per oral pristinamycin eller intravenøs (skift til per oral når afebril) benzylpenicillin i 14 dage.
Resultat	Primært: klinisk respons hos 81 % i pristinamycin gruppen og 67 % i penicillin gruppen. Pristinamycin mindst lige så effektivt som penicillin. Sekundært: Pristinamycin mindst lige så effektivt som penicillin.
Styrke	<ul style="list-style-type: none"> • Stor studiepopulation • Velbeskrevet randomiseringsprocedure • Veldefineret klinisk diagnose • Veldefineret primært effektmål • Benytter både per protocol og intention to treat analyse • Fyldigt redegjort for frafaldsårsager • Inkluderer bivirkningsprofil
Svaghed	<ul style="list-style-type: none"> • Ingen blinding • Hospitalspopulation • Mangelfulde mikrobiologiske data • Sponsoreret af medicinalfirma

(19)

Forfatter: artikel	Leman et al.: Flucloxacillin alone or combined with benzylpenicillin to treat lower limb cellulitis: a randomised controlled trial (Australien, 2005)
Effektmål	<ul style="list-style-type: none"> • Primært: Antal doser påkrævet for at opnå klinisk respons • Sekundært: Klinisk respons
N / population	81 / hospitalspopulation
Metoder	Randomisering i 2 grupper til enten intravenøs flucloxacillin + benzylpenicillin eller intravenøs flucloxacillin + NaCl i 5 dage. Herefter skift til per oral antibiotika i samme stofgruppe, men ingen opfølgning efter udskrivelse
Resultat	Primært: 8,47 doser i kombinationsgruppen og 8,71 doser i monoterapi gruppen. Ingen signifikant forskel på behandlingsgrupperne (CI på forskel [-2,48;2,01], p = 0,83). Sekundært: ingen signifikant forskel
Styrke	<ul style="list-style-type: none"> • Velbeskrevet randomiseringsprocedure • Dobbeltblindet • Veldefineret primært effektmål • Inkluderer mikrobiologiske data • Uafhængigt af sponsorer
Svaghed	<ul style="list-style-type: none"> • Lille studiepopulation • Dårlig defineret klinisk diagnose • Ingen follow up / bivirkningsprofil

(22)

Forfatter: artikel	R. Daniel et al.: Azithromycin, erythromycin and cloxacillin in treatment of infections of skin and associated soft tissues. (UK, 1991)
Effektmål	<ul style="list-style-type: none"> • Primært: Klinisk respons hhv dag 6-11 og 4-9 • Sekundært: Bivirkningssammenligning, mikrobiologisk og biokemisk respons
N / population	A) 308 / hospitalspopulation ; B) 323 / hospitalspopulation
Metoder	2 selvstændige studier. A) per oral azithromycin x1 dagligt i 6 dage vs per oral erythromycin x 4 dagligt i 7 dage. B) per oral azithromycin x1 i 5 dage vs per oral cloxacillin x 4 dagligt i 7 dage
Resultat	<p>A) Primært: Klinisk respons hos 74 % i azithromycin gruppen og 75 % i erythromycin gruppen. Ingen signifikant forskel på behandlingsgrupperne ($p = 1$). Sekundært: Ingen signifikant forskel på behandlingsgrupperne</p> <p>B) Primært: Klinisk respons hos 60 % i azithromycin gruppen og 47 % i cloxacillin gruppen. Ingen signifikant forskel på behandlingsgrupperne ($p = 0,3$) Sekundært: Ingen signifikant forskel på behandlingsgrupperne</p>
Styrke	<ul style="list-style-type: none"> • Stor studiepopulation • Inkluderer mikrobiologiske data
Svagthed	<ul style="list-style-type: none"> • Dårligt beskrevet randomiseringsprocedure • Dårligt defineret primært effektmål • Dårlig follow up • Ingen blinding • Skævhed i population (hovedsageligt mænd) • Ingen selvstændig klinisk definition for erysipelas / cellulitis • Ingen selvstændige data for erysipelas / cellulitis • Ikke redegjort for frafaldsårsager • Interessekonflikter ikke angivet • Hospitalspopulation

(20)

Forfatter: artikel	Bernard et al.: Roxithromycin versus penicillin in the treatment of erysipelas in adults: a comparative study (Frankrig, 1992)
Effektmål	<ul style="list-style-type: none"> • Primært: Klinisk respons • Sekundært: Mikrobiologisk- og biokemisk respons
N / population	69 / hospitalspopulation
Metoder	Randomisering i 2 grupper til enten per oral roxithromycin eller penicillin (initielt intravenøst og efterflg. per oralt). Behandling stoppet når afebril i mindst 10 dage
Resultat	Primært: klinisk respons i roxithromycin gruppen 84 % og i penicillin gruppen 76 %. Ingen signifikant forskel på behandlingsgrupperne (p = 0,43). Sekundært: Ingen signifikant forskel på behandlingsgrupperne.
Styrke	<ul style="list-style-type: none"> • Veldefineret klinisk diagnose • Fyldigt redegjort for frafaldsårsager • Inkluderer bivirkningsprofil • Inkluderer mikrobiologiske data
Svaghed	<ul style="list-style-type: none"> • Lille studiepopulation • Ingen blinding • Dårligt beskrevet randomiseringsprocedure • Dårligt defineret primært effektmål • Ingen blinding • Interessekonflikter ikke angivet • Hospitalspopulation

(18)

Diskussion

I denne litteraturgennemgang havde vi som tidligere anført gerne set større, randomiserede studier baseret på en praksispopulation med sammenligning mellem de i Danmark mest benyttede antibiotiske behandlingsregimer i per oral formulering. Det stod hurtigt klart, at et sådan studie ikke fandtes.

I gennemgangen af originalartikler på området fandtes en påfaldende mangel på ensartet og stringent tilgang til emnet, hvilket det relativt lave antal udvalgte artikler afspejler. Mange studier sammenlignede som anført bredspektrede behandlingsregimer uden at gøre fyldigt rede for, hvorfor det netop var disse stoffer, der var valgt. Samtidig undlod forfatterne af de enkelte studier ofte at tolke deres resultater sufficient ind i den etablerede viden på området. Det kunne være fordelagtigt, hvis de forskellige studier konsekvent valgte at sammenligne nyere antibiotika enten direkte overfor eller i tillæg til standardbehandlingen, nemlig penicillin. Dette ville gøre resultaterne mere sammenlignelige med andre studier og fordre en mere evidensbaseret tilgang til behandlingen af erysipelas.

Vi fandt 2 studier, der sammenlignede standard behandling (penicillin) med mere bredspektrede stoffer; makrolider (18, 19). Der fandtes i disse studier ikke evidens for, at bredspektret antibiotisk behandling er mere effektivt end smalspektret behandling med penicillin. Dette på trods af, at de ledsagende mikrobiologiske data, opnået ved nålebiopsi, kun i hhv 47% og 25% påviste streptokokker tolket som mikrobiologisk agens.

2 studier (20, 23) sammenlignede forskellige behandlinger med bredspektrede antibiotika og påviste som ventet ingen signifikant forskel. 1 af disse studier sammenlignede bredspektrede stoffer med nogenlunde samme virkningsspektrum, men hvor det ene stof (azithromycin) kun skulle administreres 1-2 gange dagligt og med kortere samlet behandlingsvarighed (20). Dermed måtte man forvente højere compliance i denne gruppe. Her fandtes heller ingen signifikant forskel mellem behandlingsgrupperne.

Vi fandt et enkelt studie, der sammenlignede monoterapi med flucloxacillin med kombinationsterapi med penicillin og flucloxacillin (22). Til trods for at vi som anført i indledningen farmakodynamisk havde forventet, at penicillin ville være mere effektivt imod streptokokker, og at kombinationsterapien derfor ville være mere effektiv, fandt man ingen klinisk forskel. I Danmark tillægger man ved behandlingssvigt med penicillin typisk et penicillinastabil penicillin. Dette studie kunne tyde på at penicillin behandlingen ikke

behøver at fortsætte, når der tillægges penicillinasestabilt penicillin. Et studie der undersøger denne, for danske forhold relevante problemstilling, er ikke udført.

Vi fandt ét meget fint studie, der sammenlignede effekt af behandling med levofloxacin (et fluorquinolon) med forskellig behandlingsvarighed (21). Der fandtes her ikke forskel i behandlingseffekt mellem 5 og 10 dage per oral behandling. Levofloxacin har en halveringstid, der er sammenlignelig med penicillin, hvorfor resultaterne må formodes at kunne overføres til behandling med penicillin. Disse resultater taler for, at symptomatologien og de kliniske fund ved erysipelas i høj grad afspejler den ledsagende inflammation og ikke blot den primære bakterielle infektion (se nedenfor).

Konklusion

Samlet må vi efter litteraturgennemgangen konkludere:

1. At der ikke findes evidens for at man opnår signifikant øget klinisk respons ved brug af bredspektret antibiotisk behandling i forhold til almindelig penicillin
2. At man måske kan nøjes med kortere behandlingsvarighed end man hidtil har troet
3. At formodet mere optimal compliance ikke har vist et signifikant bedre behandlingsrespons, hvilket taler for en betydelig inflammatorisk komponent
4. At man på det foreliggende ikke med sikkerhed kan anbefale kombinationsbehandling med penicillin og penicillinasestabilt penicillin
5. At der ikke er evidens for forskelle i bivirkningsprofil mellem de i studierne anvendte antibiotika

De studier, der inkluderer mikrobiologiske data, påviser agens ved hjælp af podning, nåleaspiration eller stansebiopsi. Vi har tidligere omtalt, at man ved inddragelse af serologiske undersøgelser og immunfluorescens teknikker kan påvise betydeligt flere streptokokudløste infektioner end med de vanlige undersøgelser. Dette bekræfter den traditionelle opfattelse af, at langt størstedelen af erysipelas tilfældene er forårsaget af streptokokker.

Endvidere stemmer det fint overens med vores kliniske erfaring: at langt størstedelen af patienter med erysipelas har god effekt af behandling med penicillin.

I mange kliniske studier har man, som udtryk for prøvetagnings bias, fået en overrepræsentation af staphylokokudløste tilfælde. Nogle studier har bl.a. på denne baggrund

konkluderet, at staph. aureus er hyppigste udløsende agens (11). Dette har formentligt været en medvirkende faktor til at man i udlandet er overgået til at behandle med nyere og (ofte unødigt) bredspektrede antibiotika. Vores gennemgang af litteraturen taler umiddelbart imod denne tilgang, da staphylokokkers patologiske betydning er uvis, selv hvis de påvises ved gængse mikrobiologiske tests.

Vores erfaring er, at mange klinikere har tendens til at benytte antibiotika virksomme overfor staphylokokker, hvis der sv.t. erythemet er en hudlæsion. Der er dog ikke klar evidens for denne strategi, da man som anført ved sammenligning af stansebiopsier og podninger fra hudlæsioner kun finder overensstemmelse i det bakteriologiske billede i under halvdelen af tilfældene. I øvrigt er billedet som oftest polymikrobielt ved podninger fra hudlæsioner (13). Man kan således ikke konkludere, at den/de bakterie(r) der findes ved podning fra hudlæsioner er udløsende agens for erysipelas. Trods dette rekommanderer flere studier, at man ved tegn på brudt hudbarriere i sin behandling bør inkludere stoffer, der er aktive mod staphylokokker (1,5), men dette synes altså ikke evidensbaseret. Det er generelt iøjnefaldende, at forskellige landes nationale retningslinjer, hvis de eksisterer, kun sjældent baserer sig på evidensbaseret viden om bakteriologisk agens og antibiotiske resistensforhold (10). Ingen studier har taget stilling til antibiotikahygijne.

I studierne er der set samme behandlingsrespons for forskellige antibiotikaregimer og endda med forskellig behandlingsvarighed. Det faktum at man ved mikrobiologisk undersøgelse kun finder bakterier i begrænset koncentration, og at valg antibiotika og varighed af behandling blot ser ud til at spille en mindre rolle, bestyrker mistanken om, at der er en betydelig inflammatorisk komponent i symptom-billedet. Dette bekræftes yderligere af 2 studier (31, 32), der finder gunstig effekt af tillæg af hhv. prednisolon og NSAID bedømt på symptomvarighed. I Danmark anbefales i øvrigt kompressionsbehandling som supplement til antibiotika. Med vores viden om den betydelige inflammatoriske komponent med ledsagende ødem virker dette rationelt.

Forslag til rationel antibiotisk behandling

Under hensynstagen til principper om antibiotisk hygiejne kunne en rationel tilgang til behandling af erysipelas i dansk almen praksis derfor være følgende:

Efter klinisk diagnose, evt. med ledsagende crp-måling, iværksættes behandling med per oral phenoxymetylpenicillin i standard dosis i 5-7 dage. Ved behandlingssvigt, efter få dage,

skiftes til per oral behandling med flucloxacillin eller dicloxacillin. Tilstedeværelse af ledsagende hudlæsioner og/eller fund af staphylokokker i hud/sårpodning bør som udgangspunkt ikke ændre på valg af den initiale behandling. Podning har begrænset værdi i diagnostik og behandling af erysipelas og det bør derfor kun foretages på specielle indikationer.

Ved tegn på abscedering må man mistænke primær staphylokok infektion og initial behandling er penicillinasestabilt penicillin.

Forslag til fremtidig forskning

Yderligere studier baseret på praksispopulationer er dog nødvendige for at understøtte denne konklusion. Særligt kunne vi ønske os studier, hvor patienter efter ensartet klinisk diagnosticering randomiseres til per oral behandling med:

- flucloxacillin/dicloxacillin eller klassisk penicillin
- kombinationsterapi med flucloxacillin/dicloxacillin + penicillin eller monoterapi med penicillin
- penicillin med kort (3-5 dage) eller lang (7-10 dage) behandlingsvarighed
- penicillin eller placebo. Dette for at undersøge om den inflammatoriske komponent er så dominerende, at den bakterielle komponent evt. er selvlimiterende og dermed ikke behandlingskrævende. Et sådan studie vil dog naturligvis have visse videnskabetiske udfordringer

Endvidere kunne man forestille sig studier, der undersøgte effekten af antiinflammatoriske medikamina (NSAID, systemisk eller lokal steroid behandling), enten i sammenligning med placebo eller som tillæg til antibiotika.

Referenceliste

- 1) Philippe Bernard: "*Management of common bacterial infections of the skin*"
Current Opinion in Infectious Diseases 2008, 21:122–128
- 2) Craig G. Gunderson et al: "*A systematic review of bacteremias in cellulitis and erysipelas*"
Journal of Infection (2012) 64, 148e155
- 3) Christina Jorup-Ronstrom et al: "*Epidemiological, Bacteriological and Complicating Features of Erysipelas*"
Scand J Infect Dis 18: 519-524. 1986
- 4) Konstantin Krasagakis et al: "*Analysis of epidemiology, clinical features and management of erysipelas*"
International Journal of Dermatology 2010
- 5) Marion Gabillot-Carre et al: "*Acute bacterial skin infections and cellulitis*"
Curr Opin Infect Dis 20:118–123. 2007
- 6) P.M. Roger et al: "*Cutaneous infections, good use of antibiotics and diagnostic accuracy*"
Médecine et maladies infectieuses 42 (2012) 495–500
- 7) Andrew D Morris: "*Cellulitis and erysipelas*"
Clinical Evidence 2008;01:1708
- 8) M.-R. Perelló-Alzamora et al: "*Clinical and epidemiological characteristics of adult patients hospitalized for erysipelas and cellulitis*"
Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2012) 31:2147–2152
- 9) Michael R. Jacobs et al: "*Oral h-lactams applied to uncomplicated infections of skin and skin structures*"
Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 57 (2007) 55S – 65S
- 10) Evelin Bijnen et al: "*Evidence-based primary care treatment guidelines for skin infections in Europe: a comparative analysis*"
European journal of general practice, 2014, Early online: 1-7.
- 11) S. Chira et al: "*Staphylococcus aureus is the most identified cause of cellulitis: a systematic review*"
Epidemiol. Infect. (2010), 138, 313-317.
- 12) Jan V. Hirschmann et al: "*Lower limb cellulitis and its mimics - Part I. Lower limb cellulitis*"
J Am Acad Dermatol 2012
- 13) Edward W. Hook et al: "*Microbiologic Evaluation of Cutaneous Cellulitis in Adults*"
Arch Intern Med 1986;146:295-297
- 14) M. Dalager-Pedersen et al: "*Staphylococcus aureus skin and soft tissue infections in primary healthcare in Denmark: a 12-year population-based study*"
Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2011) 30:951–956
- 15) Kilburn SA et al: "*Interventions for cellulitis and erysipelas*"
2010 The Cochrane Collaboration.
- 16) S. M. Ellis Simonsen al: "*Cellulitis incidence in a defined population*"

- Epidemiol. Infect. (2006), 134, 293–299.
- 17) B. Eriksson et al.: *“Erysipelas: Clinical and Bacteriologic Spectrum and Serological Aspects”*
Clinical Infectious Diseases 1996; 23:1091-8
 - 18) P. Bernard et al: *“Roxithromycin versus penicillin in the treatment of erysipelas in adults: a comparative study”*
Br J Dermatol 1992 127:155-9.
 - 19) Bernard P et al: *“Oral pristinamycin versus standard penicillin regimen to treat erysipelas in adults: randomised, non-inferiority, open trial”*
BMJ 2002;325:864-6.
 - 20) Daniel et. al: *“Azithromycin, erythromycin and cloxacillin in treatment of infections of skin and soft tissues”*
The journal of International Medical research 1991; 19: 433-445
 - 21) Matthew J. Hepburn et al: *“Comparison of Short-Course (5 Days) and Standard (10 Days) Treatment for Uncomplicated Cellulitis”*
Arch Intern Med. 2004;164:1669-1674
 - 22) P. Leman et al: *“Flucloxacillin alone or combined with benzylpenicillin to treat lower limb cellulitis: a randomised controlled trial”*
Emerg Med J 2005;22:342–346.
 - 23) Gary A. Tarshis et al: *“Once-daily oral gatifloxacin versus oral levofloxacin in treatment of uncomplicated skin and soft tissue infections double-blind, multicenter, randomized study”*
Antimicrobial agents and chemotherapy Aug. 2001, p. 2358–2362 Vol. 45, No. 8
 - 24) <http://pro.medicin.dk>
 - 25) <http://www.irf.dk>
 - 26) <http://www.danmap.org/~media/Projekt%20sites/Danmap/DANMAP%20reports/DANMAP%202013/DANMAP%202013.ashx>
 - 27) <http://ugeskriftet.dk/>;
Gahrn Hansen et al.: *“Infektioner med Staphylococcus aureus - klinik og behandling”*
Ugeskr Læger 2002;164:3759-63
 - 28) <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/>
 - 29) http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/map_reports.aspx
 - 30) *Medicinsk kompendium*, 17-udgave
 - 31) Bergkvist P-I et al: *“Antibiotic and prednisolone therapy of erysipelas: a randomized, double blind, placebo-controlled study”*
Scand J Infect Dis 1997;29:377-82.
 - 32) Dall L. Peterson et al: *“Rapid resolution of cellulitis in patients managed with combination antibiotic and anti-inflammatory therapy”*
Cutis 2005;75:177-80.