

Rationel antibiotikabehandling af erysipelas hos voksne i almen praksis.

Forskningsstræningsopgave som led i
hoveduddannelsen i almen medicin

Marts 2016

Lise Broch og Anna Hjerrild Grau

Introduktion:

Erysipelas er en infektion i dermis og øverste del af subcutis, der medfører en akut udviklet, smertefuld, højrrød, varm og skarpt afgrænset hævelse af det afficerede område. Der kan forekomme bulla-dannelse [1, 2, 3, 4]. Infektionen er ofte ledsaget af feber og almen påvirkning som dog kan mangle i milde tilfælde [3, 5, 6, 7]. Erysipelas kan være svært at afgrænse fra cellulitis, der er en dybereliggende infektion. Her er tegnene på inflammation mest udtalt centralt og afgrænsningen til normal hud mere diffus [1, 3, 8, 9, 10, 11]. Begrebet "erysipelas" bruges primært i de nordiske lande. I øvrig international litteratur bruges oftere begrebet "cellulitis" om såvel den "nordiske" erysipelas og cellulitis [12, 13].

Erysipelas findes typisk ensidigt på underekstremiteterne (75-90 % af tilfældene), men kan også ses andre steder, eksempelvis i ansigtet (2,5-20 %) [1, 3, 4, 5, 7, 12].

Der foreligger ikke data for incidens eller prævalens i Danmark. I Sverige angives incidensen af erysipelas til at være 2,5/1000/år [12]. Andre udenlandske studier angiver incidensværdier på 0,14-2,5/1000 pr. år, men der er forskel på hvilke patienter, der inkluderes, eksempelvis om det både er patienter med erysipelas og cellulitis [14]. Hovedparten af patienterne behandles i almen praksis, men omkring 7-10 % indlægges [12,14]. De indlagte patienter andrager til gengæld 83 % af omkostningerne ved behandlingen [14].

Risikofaktorer for at udvikle erysipelas, eller få problemer med recidiverende infektion, afhænger af lokaliseringen. På underekstremiteterne er det særligt venøs insufficiens, lymfødem, overvægt og brudt hudbarriere, som eksempelvis ses ved fodsvamp eller sårddannelser, der disponerer [1, 2, 3, 4, 5, 8, 12, 15]. Behandles prædisponerende faktorer ikke, kan det give anledning til recidiverende infektion, hvilket ses i 12-30 % af tilfældene [4, 5, 7, 16].

Komplikationer til erysipelas er hovedsageligt udvikling af cellulitis, nekrotiserende fasciitis eller abscesdannelse. Ved affektion i ansigtet kan ses sinustrombose og meningitis. Et enkelt review har vist øget mortalitetsrate ved udvikling af bullae [17], men i øvrigt er erysipelas sjældent fatal [1], ligesom der kun i få tilfælde udvikles sepsis [1, 16].

Komplikationer ses primært hos patienter med prædisponerende faktorer såsom diabetes, levercirrhose, alkoholmisbrug eller malignitet [16].

Erysipelas forårsages i 80 % af tilfældene af en brudt hudbarriere, der danner indgangsport for bakterier. Der er overvejelser om, hvorvidt der kan ske hæmatogen spredning af streptokokker fra slimhinder i svælget eller via lymfesystemet fra det anogenitale område [11, 12].

Gennemgår man litteraturen, er særligt de nordiske forfattere enige om, at erysipelas primært skyldes betahæmolytiske streptokokker (BHS) gruppe A (GAS), sjældnere gruppe B (GBS), C (GCS) eller G (GGS). Derimod er bakteriologien mere uforudsigelig ved cellulitis og kan bl.a. også omfatte stafylokokker [1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 11, 12]. Grundet lav sensitivitet ved mikrobiologiske metoder er det svært at bestemme den eksakte bakterie, hvorfor den bakteriologiske agens ikke er entydigt identificeret [9]. Eksempelvis er bloddyrkningerne kun positive i 5 % af

tilfældene, selv ved højfebrile patienter [9, 10, 11]. Ved finnålsaspiration og hudbioptering findes ligeledes lav sensitivitet på 5-40 % [10, 11, 15, 18]. Podninger fra sår og hud viser bakterievækst i 14-81 % af tilfældene [7, 9, 10, 16]. Grunden til det store spænd kan her skyldes forskel i studierne metoder: Om der er podet fra sår eller intakt hud og hvorvidt, der er givet antibiotika forud for podningen.

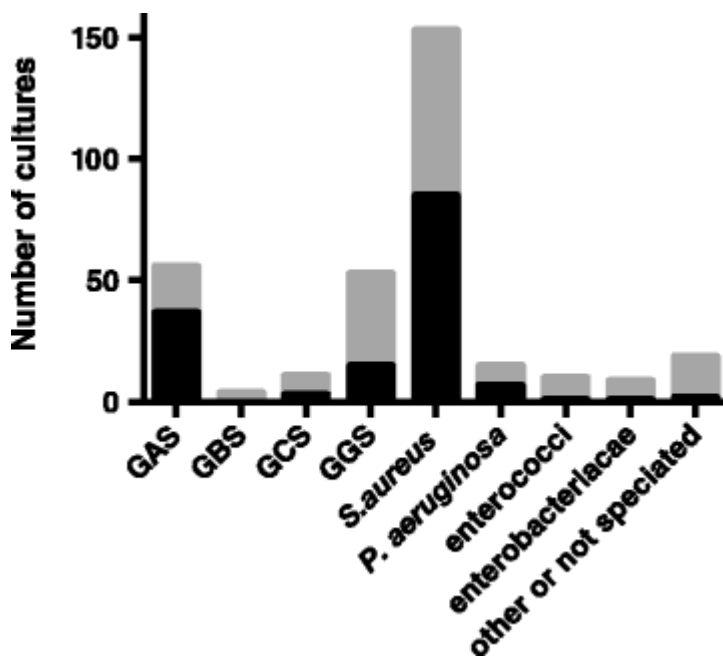


Fig. 1. Antallet af hudpodninger og sårkulturer, der er positive for forskellige mulige patogener er angivet. Den sorte del af søjlen repræsenterer monokulturer af den respektive patogene bakterie. Den grå del af søjlen repræsenterer kulturer, hvor mere end én bakterieart blev identificeret [9].

Ofte findes stafylokokker i podningerne, se fig. 1. Imidlertid kan *Staphylococcus Aureus* (SA) og andre bakterier være en del af den normale hudflora, særligt hos patienter med eksem [3, 4, 7, 9, 12, 16]. Der er uenighed i litteraturen, om hvorvidt SA som enkeltstående bakterie kan forårsage klassisk erysipelas [5, 9,12, 18]. Derimod ses bakterien oftere ved cellulitis. Det er som anført svært klinisk at skelne de to sygdomme fra hinanden og dermed afgøre hvilken bakterie, der mest sandsynligt er den primært patogene [3, 7, 9, 10, 11, 12].

Grundet de anførte udfordringer i identifikationen af den patogene bakterie, er man i klinikken nødsaget til at opstarte behandling på empirisk grundlag. Det er vores oplevelse både fra almen praksis og sygehusafdelinger, at der er diskrepans mellem retningslinjerne, hvor førstevalgsbehandlingen er Penicillin, og daglig klinisk praksis, hvor det er vores oplevelse, at man ofte bruger penicillinastabile penicilliner [1, 2, 19, 20].

Vi ønsker derfor at undersøge, om der er evidens for, at Penicillin V (PCV) er sufficient til behandling af erysipelas hos voksne i almen praksis i Danmark.

Metode:

Vi har valgt at belyse ovenstående forskningsspørgsmål ved gennemgang af den eksisterende litteratur på området. Vi søgte på 2 databaser, Pubmed og Embase i perioden fra 16-11-15 til 02-12-15. Indledningsvis søgte vi efter studier omhandlende danske forhold i almen praksis. Da vi ikke fandt artikler af relevans, udvidede vi vores søgning til at omfatte behandling i sygehusregi og inkluderede litteratur fra de øvrige nordiske lande. Materialet var fortsat for sparsomt til at belyse forskningsspørgsmålet, hvorfor vi foretog en bredere søgning på databaserne efter øvrige internationale studier. Herudover gennemgik vi de fundne artiklers referencelister. Med baggrund heri valgte vi også at inddrage artikler omhandlende patienter med cellulitis. Vi fokuserede på studier, der evaluerede effekten af antibiotika, der også bruges i Danmark, primært PCV og penicillinastabil penicillin. Studier, der anvendte mere bredspektret antibiotika, frasorterede vi. Vi frasorterede ligeledes artikler, der omhandlede børn, og artikler som ikke var skrevet på engelsk, dansk, svensk eller norsk.

I udvælgelsesprocessen har vi taget udgangspunkt i artiklernes overskrifter. Fandt vi overskriften relevant, læste vi abstractet og udvalgte artikler herudfra.

Resultater:

Søgning på Pubmed

Emneord	Fundne artikler	Udvalgte artikler til læsning
Erysipelas + Denmark	14	1
Erysipelas + Sweden	45	6
Erysipelas + Norway	6	0
Erysipelas + Finland	10	0
Erysipelas +Iceland	0	0

Emneord	Fundne artikler	Udvalgte artikler til læsning
Erysipelas +antibiotic	519	12 (3 gengangere i forhold til erysipelas +Sweden)

Søgning på Embase

Emneord	Fundne artikler	Udvalgte artikler til læsning
Erysipelas + Denmark	55	0

Erysipelas + Sweden	122	1
Erysipelas + Norway	42	0
Erysipelas + Finland	41	0
Erysipelas +Iceland	0	0

Emneord	Fundne artikler	Udvalgte artikler til læsning
Erysipelas + antibiotic	757	Ingen relevante nye artikler

Således fandt vi ved databasesøgningen 17 artikler. Ved gennemgang af artiklernes referencelister fandt vi yderligere 17 artikler til gennemlæsning.

Herudover har vi søgt på Ugeskrift for Læger og Månedsskrift for Praktisk Lægegering, hvor vi fandt yderligere 1 artikel [3].

I alt fandt vi 35 artikler, som vi har læst igennem, heraf et Cochrane review [25] og et systematisk review [26]. I vores gennemgang udvalgte vi tre artikler [6, 13, 21]. Disse er studier, der omhandler behandling af erysipelas, som udgangspunkt med relativt smalspektrede antibiotika. Alle øvrige interventionsstudier brugte betydeligt mere bredspektrede antibiotika, heraf en del, som ikke bruges i Danmark, hvorfor vi som tidligere anført har frasortet dem. Desværre fandt vi ingen danske studier. Derudover fandt vi 23 artikler, som var af relevans for vores opgave, disse er brugt som baggrundslitteratur.

Supplerende har vi søgt på IRF [20], pro.medicin.dk[19], Norsk Legemiddelhåndbok [22], E-dok Region Midtjylland [2], og Lægehåndbogen [23]. Endvidere har vi fået informationer fra "Medicinsk Kompendium"[1] og "Klinisk Dermatologi og Venerologi"[8]. Endelig har vi fundet rapporter fra de danske og svenske sundhedsmyndigheder, som omhandler antibiotikaforbrug og resistensforhold [12, 24]. Kun lægehåndbogen og e-dok anførte referencer, men ved gennemgang af disse fandt vi ingen nye relevante artikler.

Gennemgang af de tre studier:

Studierne inkluderer i alt 506 voksne patienter i sygehusregi. Der er i studierne forskellige inklusions- og eksklusionskriterier, se bilag. Jorup et al. [6] og Bishara et al. [21] undersøger begge patienter med erysipelas med ledsagende febrilia uanset lokalisering. Leman et al. [13] inkluderer patienter med cellulitisaffektion, der overstiger en diameter på 10 cm på underekstremiteten. Blandt Lemans patienter vil der, jf. det tidligere skrevne om den manglende distinktion mellem erysipelas og cellulitis i angelsaksiske lande, også være patienter med erysipelas. Leman inkluderer også patienter uden febrilia.

Ekklusionskriterierne er forskellige i de tre studier, se bilag. Jorups kriterier medfører, at 75 % af patienterne ekskluderes fra undersøgelsen. Hos Bishara og Leman ekskluderes henholdsvis 7 % og 18 % af patienterne.

Ligeledes er designet, interventionen og hvilket outcome, der evalueres på forskellige.

Jorup et al. måler i et randomiseret kontrolleret studie på omkostningseffektivitet i forbindelse med peroral (p.o.) og intravenøs (i.v.) antibiotikabehandling af erysipelas, herunder varighed af indlæggelse og sygemelding. Endvidere undersøges, hvor længe patienterne skal behandles, for at opnå et fald i temperatur.

Leman et al. vurderer i et dobbeltblindet randomiseret studie effekten af monoterapi med Flucloxacillin i.v. sammenlignet med kombinationsbehandling af Flucloxacillin + Benzylpenicillin i.v. hos patienter med cellulitis. Outcome er her, hvor mange antibiotika-doser, der skal til for at opnå givne reduktioner i hudaffektionen, feberfrihed, mindsket smerte og subjektiv bedring.

Bishara et al. gennemgår i et retrospektivt studie, hvilke antibiotika, der er blevet anvendt til behandling af erysipelas og effekten heraf. Der tages ikke højde for administrationsvejen, der både kan være i.v., intramuskulært (i.m.) og p.o.

Sammenfattende finder Jorup et al. det mest omkostningseffektivt, men også klinisk forsvarligt, at give p.o. antibiotika-behandling i forhold til i.v. De forholder sig kun til administrationsformen og går ikke dybere ned i valget af antibiotikum. Leman et al. finder at effekten af i.v. monoterapi med Flucloxacillin er non-inferior til kombinationsbehandling med Flucloxacillin og Benzylpenicillin i.v. ved behandling af cellulitis. Bishara et al. finder kortere indlæggelsesvarighed hos de patienter, der behandles med Penicillin i forhold til andre typer antibiotika, hvorfor de anbefaler brugen heraf.

Diskussion:

Der er sparsom evidens for, hvad der er den bedste behandling af erysipelas/cellulitis [25, 26, 27]. Dette understreges ved vores litteraturgennemgang, hvor vi kun finder få studier vedrørende behandlingen af erysipelas/cellulitis. De studier, vi fandt, der muligvis kunne belyse vore forskningsspørgsmål er ikke enige om "best-practice" for behandling af erysipelas.

Jorup et al. undersøger primært forskelle i udgifter ved hhv. p.o. og i.v. behandling, men ikke som sådan hvilket antibiotika, der er at foretrække. Endvidere har studiet en stor procentdel af patienter, der ekskluderes allerede inden behandling på sygehuset iværksættes. Vi kender ikke karakteristika for disse patienter – gjorde der sig særlige forhold gældende for de, der blev ekskluderet og ville inddragelse af også disse patienter have ændret forskningsresultaterne? De kan dels have været mindre syge, da de havde en temperatur under 38,5° C rektalt, men nogle af de, der blev valgt fra, kan også have været mere komplicerede tilfælde, idet de krævede indlæggelse trods forudgående antibiotikabehandling. Man kan derfor diskutere, hvorvidt studiets resultater, kan overføres til almen praksis og den

patientpopulation, vi ser her. Endvidere opgøres ikke, om der er forskel i outcome hos de, der behandles med PCV-monoterapi i forhold til kombinationsbehandling. De konkluderer, at p.o. behandling er lige så godt som i.v., men præsenterer ikke beregninger, der understøtter dette.

Lemans studie sammenligner direkte to behandlingsformer, hvilket også har været vores ønske. Dog tager de udgangspunkt i Flucloxacillin og ikke Penicillin. Til gengæld er det to præparater, som også anvendes i Danmark. Herudover gives der i.v.-behandling, hvilket muligvis kan have givet et andet behandlingsrespons end p.o.-behandling. En af svaghederne ved Lemans studie er, at det inddrager patienter med cellulitis, og der derfor kan være tale om patienter med en anden bakteriologisk årsag, end den der ses ved klassisk erysipelas, som vi ønsker at undersøge. Lemans inddrager patienter, der ikke er febrile. Flere forskere angiver febrilia som obligat kriterium, men det er vores erfaring, at flere af de patienter med erysipelas, vi ser i praksis, kommer til vurdering så tidligt i deres sygdomsforløb, at de endnu ikke har udviklet feber eller er betydende alment påvirket. En stor mangel ved dette studie er efter vores opfattelse, at de kun evaluerer patienterne i ca. 2 døgn, og vi ikke har informationer om, hvordan det går dem efter udskrivelse.

Bishara et al. konkluderer, at Penicillin formentlig er førstevalg til behandling af erysipelas, men argumentationen herfor er ikke overbevisende. Studiet er retrospektivt og bruger indlæggelsesvarigheden som mål for behandlingseffekten, man kan stille spørgsmålstejn ved om dette er et velegnet surrogatmål. Vi har ingen demografiske data eller oplysninger om sygdomsbyrden på de patienter, der fik Penicillin, og ved derfor ikke om deres sygdom var mildere, og de derfor à priori ville have størst sandsynlig for et kort indlæggelsesforløb. Vi ved ikke hvilke mulige andre antibiotika, patienterne er behandlet med igennem forløbet - kun det antibiotikum, de har fået i længst tid. Vi ved således, ikke om patienterne kan være skiftet fra Penicillin til et andet antibiotikum grundet behandlingssvigt eller omvendt. Desuden konstateres det, at der oftere gives et andet antibiotikum end Penicillin til patienter, der indlægges på dermatologisk afdeling eller i studiets anden periode, uden anden begrundelse end at det kan være med baggrund i lægernes frygt for toksisk shock syndrom. De adresserer ej heller, at antallet af patienter, der bliver indlagt i forsøgsperioden med erysipelas, stiger kraftigt.

Således kan vi ikke med baggrund i vores gennemgang af studierne med sikkerhed konkludere, om PCV er sufficient til behandling af erysipelas, hvorfor vi fandt det nødvendigt at inddrage yderligere litteratur. Vi må konstatere, at vi ikke direkte ud fra de fundne studier er i stand til at besvare vores forskningsspørgsmål, da ingen af de fundne studier undersøger netop det, vi ønsker at afdække.

Gennemgang af danske retningslinjer:

I danske retningslinjer [1, 2, 3, 19, 20] anbefales at give penicillin p.o., eksempelvis i en dosering på 660 mg x 3 dagligt – 800 mg x 4 dagligt [2, 19]. Ved behandlingssvigt anbefales at tillægge Dicloxacillin [19]. I andre retningslinjer [8,20] anbefales også brug af Dicloxacillin hos diabetikere, ved erysipelas udgående fra sår eller ved abscesdannelse, da SA ofte her kan være medvirkende årsag [8, 20, 23].

Under indlæggelse anbefales Benzylpenicillin 0,6-1,2 g x 4 dagligt i.v. evt. kombineret med Dicloxacillin 1 g x 4 dagligt i.v. ved alment påvirkede patienter eller mistanke om blandingsinfektion med SA [2].

Ved penicillinallergi kan bruges et makrolid såsom Clarithromycin [19].

En mangel ved disse kliniske retningslinjer er sparsomme eller helt fraværende referencer til studier, der underbygger anbefalingerne. Imidlertid har vi en del litteratur der underbygger teorien, om at erysipelas forårsages af betahæmolytiske streptokokker [1, 2, 3, 7, 8, 9, 11, 12]. Hvorvidt stafylokokker er en del af patogenesen er som anført omdiskuteret.

Med baggrund i mikrobiologien vil det empiriske oplagte førstevalg være Penicillin. Ifølge en opgørelse fra Statens Seruminstitut omkring brugen af antibiotika og forekomsten af antibiotikaresistens i Danmark [24], er alle de undersøgte isolater af streptokokker følsomme overfor penicillin. GAS har gennem 60 år bevaret følsomheden overfor Penicillin [27]. Derimod er der fundet makrolidresistens hos 0,7-22 % af betahæmolytiske streptokokker[24].

Ser vi på SA-bakteriæmier, rapporteres der i Danmark om nogenlunde stationære resistensprocenter for Penicillin i årene 2005-2014 - omkring 77 %. Derimod findes der let stigende resistens overfor makrolider fra 3 til 8 %. Der opgøres resistensprocenter for Methicillin, men ikke for øvrige smalspektrede betalactamase-resistente penicilliner såsom Dicloxacillin eller Flucloxacillin. Resistensen varierer mellem 0,6 % i 2007 og 2,9 % i 2014, hvor der ses en kraftig stigning i forhold til tidligere [24].

Internationalt er resistensproblematikken mere udtalt, særligt i forhold til SA, hvilket betyder, at mange af de antibiotika, der anbefales, er betydeligt mere bredspektrede end de præparater, vi primært anvender i Danmark [28].

Table 8.3. Resistance (%) in isolates from *S. aureus* bacteraemia cases, Denmark

DANMAP 2014

Antimicrobial agent	2005 %	2006 %	2007 %	2008 %	2009 %	2010 %	2011 %	2012 %	2013 %	2014 %
Methicillin	1.6	1.4	0.6	1.3	1.6	1.4	1.4	1.2	1.7	2.9
Penicillin	78	80	78	77	77	75	77	74	76	77
Erythromycin	5	5	4	5	7	5	7	6	7	8
Clindamycin	4	4	3	4	6	4	6	6	6	8
Tetracycline	3	3	2	3	2	3	2	2	3	5
Fusidic acid	10	10	9	9	9	13	13	14	15	15
Rifampicin	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	0	<1
Norfloxacin	3	2	1	2	2	3	4	4	5	6
Kanamycin	2	1	<1	1	1	1	<1	1	2	2
Linezolid	nt	nt	nt	0	0	0	0	0	0	0
Mupirocin	0	0	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
Trimethoprim-sulfamethoxazole	nt	nt	nt	nt	nt	nt	<1	1	1	1

Note: nt = not tested. In web annex table A8.1 the distribution of MICs and resistance for all tested antimicrobial agents are shown.

Figur 2. Resistensmønster for SA fundet i bloddyrkninger i Danmark [24].

Således kan man sætte spørgsmålstegn ved, om PCV er sufficient til behandling af erysipelas, i de tilfælde, hvor man har en formodning om, at SA spiller en betydende rolle.

Kan man med baggrund i mistanke om SA infektion i så fald blot behandle med oxacillin-præparater? Som udgangspunkt nej, idet disse præparater har betydelig dårligere effekt end betalactamase følsomme penicilliner på de penicillinfølsomme SA og streptokokker [22]. Over for stafylokokker, som ikke producerer penicillinase, er Dicloxacillins relative virkning i forhold til Benzylpenicillin kun 30-50 % [19]. Der er dog lidt modstridende holdninger til dette. Leman noterer sig, at mange klinikere ikke anerkender at Flucloxacillin også har virkning på streptokokker, hvilket understøttes af Quirke, der anfører, at højdosis Flucloxacillin også slår streptokokker ned [13,27]. Til gengæld anfører STRAMA [12], at det ikke er sjældent at patienter i Oxacillin-behandling som monoterapi indlægges højfebrile grundet behandlingssvigt. De danske retningslinjer anbefaler da også altid kombinationsbehandling ved mistanke om SA [1, 2, 3, 8, 19, 20]. Som tidligere anført bør man også mistænke involvering af SA og evt. tillæg af penicillinasestabil penicillin hos diabetikere, hos patienter med sår og abscesser, men også ved affektion af ansigtet og højfebrilia [2, 4, 6, 8, 11, 16, 20, 29].

Der er forskellige holdninger til, hvor længe antibiotika-behandling skal vare. De ukomplicerede tilfælde, der responderer hurtigt på behandling, kan muligvis nøjes med 5 dage [28] omend størstedelen af litteraturen anbefaler behandling i 7-20 døgn alt afhængig af sværhedsgraden og eventuelle komplikationer [2, 6, 7, 12, 30].

Behandling med 3 daglige doser PCV vurderes at give tilstrækkelige PCV-koncentrationer i vævet til at bekæmpe streptokokinfektion. Derfor synes det rimeligt at vælge dette doseringsinterval ved p.o. behandling [15]. Dog skal det bemærkes, at dette studie benytter en dosering på 1-3 g PCV 3 gange dagligt afhængig af patientens vægt, mod de 660 mg x 3 - 800 mg x 4, der anbefales i Danmark [2, 19]. I Sverige bruges generelt meget store doser Penicillin i behandlingen af erysipelas [6, 16, 30]. Det svenske studie, som vi tidligere har inddraget, bruger døgndoser på 3,2- 4,8 gram Penicillin p.o. og 9-12 gram i.v. alt efter patientens vægt [6]. Dette giver en begrænsning i overførbareheden til

danske forhold (www.pro.medicin.dk anbefaler 4,8 g/døgn i.v.). Vi ved reelt ikke, om responset ville være anderledes ved den lavere dosering, der anbefales i Danmark.

En generel svaghed er at flertallet af de studier, der er lavet, omhandler patienter indlagt på sygehus til primært i.v.-behandling, og derfor kan konklusionerne være svære at overføre til p.o.-behandling i almen praksis.

Konklusion:

Med baggrund i vores litteraturstudie har vi ikke entydigt kunnet besvare vores forskningsspørgsmål. Der er kun ganske lidt litteratur, der specifikt undersøger behandling af erysipelas med Penicillin. Dette har overrasket os set i lyset af, at der i Danmark er ret klare anbefalinger for antibiotikabehandling af erysipelas. Imidlertid bakkes kun ganske få af disse anbefalinger op af studier eller reel evidens på området.

Imidlertid er der evidens for, at erysipelas langt overvejende skyldes infektion med betahæmolytiske streptokokker, og da disse altid er følsomme for Penicillin, vil det være det logiske førstevalg ved klassisk ukompliceret erysipelas. Dog er det svært at skelne mellem den klassiske erysipelas og dybereliggende infektion i form af cellulitis, hvor der typisk er et større spektrum af bakterier involveret, og hvor det anbefales at tillægge f.eks. penicillinasestabilt penicillin.

Gennemgår man litteraturen gælder dette også ved behandlingen af patientgrupper, der har særlige disponerende eller komplicerende faktorer.

Der er fundet fordele ved at behandle med p.o. antibiotika ved ukomplicerede tilfælde, frem for i.v., både af hensyn til behandlingseffekt, patientkomfort og samfundsøkonomiske årsager.

Perspektivering:

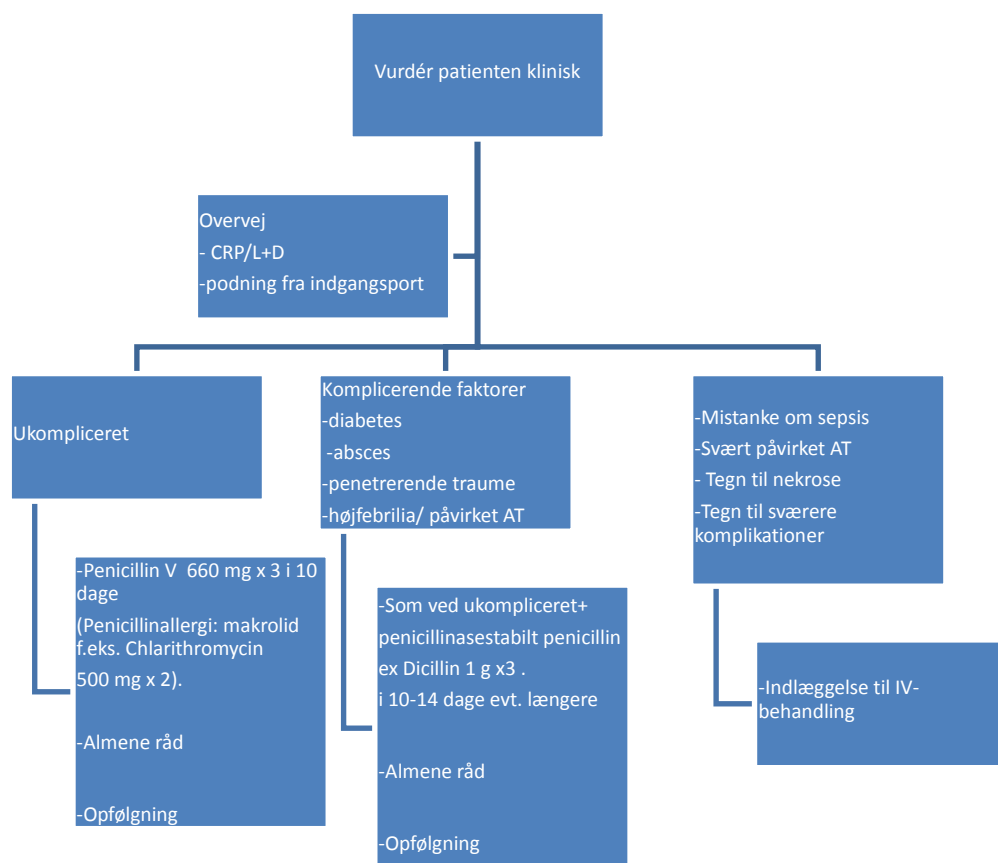
Som anført er der sparsom evidens for, hvilken antibiotikabehandling, der bør anbefales ved erysipelas, og det er vores oplevelse i klinikken, at der er en tendens til at behandle med penicillinasestabilt penicillin frem for PCV. Der kan være situationer, hvor det er fuldt ud indiceret at tillægge Flucloxacillin, men det bør ikke ske pr. automatik for "en god ordens skyld". Vi finder, at der er behov for yderligere forskning på området, for at belyse hvorvidt PCV er sufficient til behandling af erysipelas. Der mangler studier, der evaluerer p.o. behandling med Penicillin i primær sektoren og særligt sammenligner effekten heraf med penicillinasestabilt penicillin enten som monoterapi eller tillægsbehandling.

Quirke et al. [27] sætter spørgsmålstegn ved, om årsagen til den sparsomme viden på området er, at der er tale om relativt billig medicin, hvor der måske ikke er den store gevinst ved at skyde penge i større undersøgelser. Men ud over overvejelser omkring medicinomkostninger i sundhedsvæsenet er forskning på området også af betydning med tanke på den tiltagende resistensudvikling, der registreres. I Danmark er der siden 2005 sket et fald i forbruget af

smalspekterede penicilliner og stigning i præparater som Amoxicillin med Clavulansyre og penicillinase stabile penicilliner og i samme periode noteres der stigende resistens eks. for SA [24]. For at bremse denne udvikling er det vigtigt at vi, som læger, anvender så smalspektret antibiotika som muligt.

Vores anbefalinger:

Med baggrund i vores litteraturstudie er vi kommet frem til følgende forslag til håndtering af erysipelas i almen praksis i Danmark:



Podning kan overvejes i de tilfælde, hvor man mener, at der er en relevant indgangsport, men der er ikke enighed om evidensen af denne anbefaling [7, 28]. CRP kan være af værdi ved differentialdiagnostiske overvejelser eller til monitorering af forløbet. Indtegnning af det afficerede område kan også være af hjælp ved den kliniske vurdering af behandlingsresponsen.

I tillæg til den iværksatte antibiotiske behandling bør patienten gives almene råd om sårhygiejne, immobilisering og elevation af den afficerede legemsdel de første dage. Ved erysipelas svt. underekstremiteter anbefales brug af støttestrømper, som minimum den første måned. Endelig er sanering eller behandling af mulige indgangsporte obligat [2, 7, 8, 12, 28].

Ved manglende respons på den iværksatte behandling (som udgangspunkt manglende bedring efter 48 timer) eller ved forværring overvejes kombinationsbehandling eller indlæggelse. Indlæggelse bør dog reserveres de patienter, hvor der er betydeligt komplicerende faktorer eller klart behandlingssvigt [6]. Endvidere må det overvejes om diagnosen er korrekt eller der kunne være tale om differentialdiagnoser såsom DVT, stasedermatitis eller lignende. Endelig må det vurderes, om der kunne være abscesdannelse, som skal dræneres kirurgisk [7].

Det skal bemærkes, at rødme og hævelse kan bestå i op til 1 måned, hvilket ikke må fejltolkes som recidiv eller behandlingssvigt [12].

Litteraturliste:

1. Medicinsk kompendium, s. 747-48, 17. udgave, 2009. Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck A/S.
2. www.e-dok.rm.dk. 1.16.2 Erysipelas. Gældende fra 9/1 2013, Århus Universitetshospital, Infektionsmedicinsk afd. Q.
3. Svejgaard EL, Bruun B. Bakterielle infektioner i huden. Månedsskrift for praktisk Lægegering, maj 1997, 75. årgang.
4. Bernard P. Management of common bacterial infections of the skin. *Curr Opin Infect Dis.* 2008 Apr; 21(2):122-8.
5. Inghammar M, Rasmussen M, Linder A. Recurrent erysipelas--risk factors and clinical presentation. *BMC Infect Dis.* 2014 May 18;14:270.
6. Jorup-Rönström C, Britton S, Gavlevik A, Gunnarsson K, Redman AC. The course, costs and complications of oral versus intravenous penicillin therapy of erysipelas. *Infection.* 1984 Nov-Dec; 12(6):390-4.
7. Bonnetblanc JM, Bédane C. Erysipelas: recognition and management. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(3):157-63.
8. *Klinisk Dermatologi og Venerologi*, 3. udgave, 1. oplag., Munksgaard Danmark, 2010.
9. Bläckberg A, Trelle K, Rasmussen M. Erysipelas, a large retrospective study of aetiology and clinical presentation. *BMC Infect Dis.* 2015 Sep 30;15:402
10. Eriksson B, Jorup-Rönström C, Karkkonen K, Sjöblom AC, Holm SE. Erysipelas: clinical and bacteriologic spectrum and serological aspects. *Clin Infect Dis.* 1996 Nov;23(5):1091-8.
11. Bisno AL, Stevens DL. Streptococcal infections of skin and soft tissues. *N Engl J Med.* 1996 Jan 25;334(4):240-5.
12. www.strama.se.
13. Leman P, Mukherjee D. Flucloxacillin alone or combined with benzylpenicillin to treat lower limb cellulitis: a randomised controlled trial. *Emerg Med J.* 2005 May;22(5):342-6.
14. Goettsch WG, Bouwes Bavinck JN, Herings RM. Burden of illness of bacterial cellulitis and erysipelas of the leg in the Netherlands. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006 Aug;20(7):834-9.
15. Sjöblom AC, Bruchfeld J, Eriksson B, Jorup-Rönström C, Karkkonen K, Malmberg AS, Lindqvist M. Skin concentrations of phenoxymethylpenicillin in patients with erysipelas. *Infection.* 1992 Jan-Feb;20(1):30-3.
16. Jorup-Rönström C. Epidemiological, bacteriological and complicating features of erysipelas. *Scand J Infect Dis.* 1986;18(6):519-24.
17. Frimodt-Møller N, Nielsen HU, Kolmos HJ. Beta-hemolytic Streptococcal Bacteremia: A Review of 241 cases. *Scand J Infect Dis.* 2009; 34(7), 483-86.
18. Sunderkötter C, Becker K. Frequent bacterial skin and soft tissue infections: diagnostic signs and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015 Jun;13(6):501-24
19. www.pro.medicin.dk
20. www.irf.dk
21. Bishara J, Golan-Cohen A, Robenshtok E, Leibovici L, Pitlik S. Antibiotic use in patients with erysipelas: a retrospective study. *Isr Med Assoc J.* 2001 Oct;3(10):722-4.

22. www.legemiddelhandboka.no
23. www.lægehåndbogen.dk
24. DANMAP 2014 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. www.danmap.org
25. Kilburn SA, Featherstone P, Higgins B, Brindle R. Interventions for cellulitis and erysipelas. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jun 16;(6)
26. Morris AD. Cellulitis and erysipelas. *BMJ Clin Evid.* 2008 Jan 2;2008
27. Quirke M, O'Sullivan R, McCabe A, Ahmed J, Wakai A. Are two penicillins better than one? A systematic review of oral flucloxacillin and penicillin V versus oral flucloxacillin alone for the emergency department treatment of cellulitis. *Eur J Emerg Med.* 2014 Jun;21(3):170-4.
28. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJ, Gorbach SL, Hirschmann JV, Kaplan EL, Montoya JG, Wade JC; Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis.* 2005 Nov 15;41(10):1373-406.
29. Bailey E, Kroshinsky D. Cellulitis: diagnosis and management. *Dermatol Ther.* 2011 Mar-Apr;24(2):229-39.
30. van Bijnen EM, Paget J, den Heijer CD, Stobberingh EE, Bruggeman CA, Schellevis FG; APRES study team. Evidence-based primary care treatment guidelines for skin infections in Europe: a comparative analysis. *Eur J Gen Pract.* 2014 Dec;20(4):294-300.

Bilag:

Forfattere.	Jorup et al. [6].	Leman et al. [13].	Bishara et al. [21].
Titel.	The Course, Costs and Complications of Oral Versus Intravenous Penicillin Therapy of Erysipelas.	Flucloxacillin alone or combined with Benzylpenicillin to treat lower limb cellulitis: a randomised controlled trial.	Antibiotic Use in Patients with Erysipelas: A Retrospective Study.
Publikationsår.	1984.	2005.	2001.
Oprindelsesland.	Sverige.	Australien eller England, dette er uklart.	Israel.
Studietype.	Randomiseret studie, ikke-blindet.	RCT, dobbeltblindet.	Retrospektivt studie.
Studiepopulation.	60 patienter (ptt.). 233 ptt. blev indlagt i perioden 10. april 1981 – 10. april 1983. 73 ptt. opfyldte kriterierne for randomisering, men 13 ptt. blev ekskluderet efter randomiseringen grundet sepsis (7), komplicerende infektion (2) eller behandlingssvigt (4).	81 ptt. behandlet på sygehus i perioden september 2001- marts 2003. Initialt 99 rekrutterede ptt., frafaldet skyldtes penicillinallergi (5), tilbagekaldelse af samtykke til deltagelse (3) eller behov for direkte indlæggelse på specialafdeling (3). Endelig var der 7 ptt. som blev lost-to-follow-up.	365 ptt. indlagt på sygehus imellem oktober 1993 og december 1996.
Er der betydende forskel i demografi og karakteristika i øvrigt mellem de randomiserede grupper.	De ptt., der blev randomiseret til p.o.-behandling havde eksempelvis længere sygdomsvarighed forud for indlæggelse, var yngre og fik oftere kombinationsbehandling (tabel 2 i [6]).	Lille forskel i diameteren af hudaffektionen, størst i den gruppe, der modtager kombinationsbehandling. Det er dog forsøgt at tage højde for dette i den statistiske analyse.	Ingen oplysninger om forskelle på ptt., alt efter hvilken type antibiotika, de modtog.
Definition af infektionen.	Erysipelas i form af rød, indureret, spredende plamage af cellulit med skarp afgrænsning og ledsagende febrilia.	Cellulitis- defineret som en superficielt spredende infektion i huden med ledsagende lokal rødme, ømhed, varme og hævelse. De inddrager ptt. som muligvis andetsteds ville være klassificeret som havende erysipelas.	Erysipelas defineres som febril tilstand med akut indsættende tydeligt markeret varmt, ømt og erythematøst område.
Lokalisation af infektion.	Ingen data.	Underekstremitet (uni-/bilateral).	Ben, arm, ansigt, truncus.
Inklusionskriterier.	Erysipelas med ledsagende febrilia.	Cellulitis med diameter > 100 mm i diameter.	Erysipelas med ledsagende febrilia.
Eksklusionskriterier.	<ul style="list-style-type: none"> • Temperatur (Tp) < 38,5 °C rektalt (49 ptt.). • Tidligere antibiotisk behandling af aktuelle hudinfektion (76 ptt.). • Mistænkt eller verificeret komplicerende infektion såsom sepsis 	<ul style="list-style-type: none"> • Allergi overfor antibiotika brugt i studiet (5 ptt.). • Lever-/nyreinsufficiens. • Tilfældigt målt kapillær-glucose >13 mmol/L. • Akut opstået komorbiditet svt. 	Toksisk Shock Syndrom eller bulløs erysipelas (25 ptt.).

	<p>eller septisk artrit (19 ptt.).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fluktuation som tegn på abscesdannelse (6 ptt.). • Gangræn (7 ptt.). • Diarré/opkastninger (0 ptt.). • Børn under 15 år (1 ptt.). <p>Endelig blev ptt. ekskluderet, såfremt de oplevede forværring efter 2 døgn eller manglende bedring efter 3 døgn (2 ptt. fra hver gruppe).</p>	<p>underekstremiteten såsom dyb venetrombose.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Manglende evne til at kommunikere mundtligt/skriftligt på engelsk. <p>Kun allergi gav anledning til eksklusion på baggrund af ovenstående kriterier ifølge artiklen.</p>	
Outcome.	<ul style="list-style-type: none"> • Tid til fald af Tp til $\leq 37,5$ °C rektalt på to konsekutive målinger (Tp målt x 2 dagligt) • Indlæggelsesvarighed • Varighed af sygemelding for ptt. tilknyttet arbejdsmarkedet. <p>Derudover</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluering af bivirkninger såsom diarré, flebit og eksanthen. • Omkostninger ved behandling, såsom medicin- og utensiludgifter, prisen for hospitalsopholdet herunder beregning af forskellen i tid brugt på hhv. i.v.- og p.o.- administration. <p>Endvidere udgifter til sygefraværsgodtgørelse.</p>	<p>Primært:</p> <p>Nødvendigt antal antibiotikadoser for at opnå</p> <p>a) Reduktion i diameteren af hudinfektionen til <100 mm (diameter ved inklusion 100-200 mm) eller < 50 % af den initiale diameter (diameter ved inklusion > 200 mm).</p> <p>b) Feberfrihed hos initialt febrile ptt.</p> <p>Sekundært:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Graden af reduktion i feber. • Graden af reduktion af infektionens diameter. • Ændring i visuel analog score (VAS) til bedømmelse af smerte under behandlingen. • Overordnet patientvurdering (subjektiv bedring /forværring/ingen ændring). • Vurdering af behandlingssvigt dvs. hudaffektionen tiltaget i diameter mere end 24 timer efter behandlingsopstart (5 ptt.). 	<ul style="list-style-type: none"> • Hvilken type antibiotika, der blev brugt til behandling af erysipelas. • Hvilke faktorer, der påvirkede valget af antibiotika. • Behandlingseffekten hos de, der blev behandlet med Penicillin, og de der blev behandlet med andre typer antibiotika.
Setting	Infektionsmedicinsk afdeling	Emergency observation ward.	Ptt. indlagt primært på medicinsk eller dermatologisk afdeling. 1 % på andre afd.

<p>Behandling</p>	<p>Min. 10 dages behandling. I.v.-behandling blev ændret til p.o, når Tp ved to konsekutive målinger var faldet til $\leq 37,5$ °C rektalt. Ved tilstedeværelse af ansigtsaffektion eller sår blev der på mistanke om co-infektion med SA suppleret med Isoxazolylpenicillin. Behandlingen bestod hhv. af p.o. og i.v. Penicillin. Clindamycin blev brugt til penicillinallergikere. Der blev givet forskellige døgn doser alt efter patientens vægt (tabel 1 i [6]).</p>	<p>Flucloxacillin 1 g i.v. x 4 dagligt suppleret med enten Gruppe 1: Benzylpenicillin 1,2 g x 4 i.v. (formodentlig, antal doseringer fremgår ikke eksplicit) eller Gruppe 2: Saltvand Efter udskrivelse var behandlingen Flucloxacillin 500 mg x 4 p.o. kombineret med PCV 500 mg x 4 dagligt for gruppe 1. Gruppe 2 modtog ikke placebo-tabletter efter udskrivelsen. Ved behandlingssvigt (tiltagende rødme) blev ptt. skiftet til Amoxicillin med Clavulansyre 1,2 gram x 3 i.v. dagligt (5 ptt. i alt – 3 der fik kombibehandling og 2 der fik Flucloxacillin som monoterapi).</p>	<p>Penicillin 45 % (79 % i.v., 17 % i.m., 4 % p.o.). Amoxicillin-Clavulansyre 24 %. Clindamycin 7 %. Oxacillin 6%. Cefuroxim 4 %. Erythromycin 3 %. Cefazolin 3 %. Fusidinsyre 2 %. Ciprofloxacin 1 %. Ampicillin 1 %. Ceftriaxon, Cefotaxim, Ofloxacin, Gentamycin og Vancomycin androg samlet 3 %.</p>
<p>Randomisering</p>	<p>Hver 2. konsekutivt indlagte patient af hvert køn blev randomiseret til at modtage p.o.- behandling. De øvrige ptt. fik i.v.-behandling.</p>	<p>Dobbeltblindet, randomiseret via computergenereret sekvens. Bedømmelsen af outcome blev fortaget en gang dagligt af læger, der var uvidende om hvilken behandling, ptt. var allokeret til.</p>	<p>Ikke relevant for dette studie.</p>
<p>Svagheder</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ikke-blindet undersøgelse. • 75 % af ptt. blev ekskluderet fra studiet. • Vi har ingen data på de ptt., der blev ekskluderet f.eks. grundet forudgående antibiotika-behandling. Var det ptt, som var forsøgt behandlet med p.o. Penicillin, men ikke responderet herpå, og hvor i.v.-behandling måske ville have været mere effektiv? • De to randomiserede grupper er ikke helt sammenlignelige. Forfatterne forsøger dog at tage højde for dette 	<ul style="list-style-type: none"> • Vi ved ikke med sikkerhed om studiet er udført i Australien eller England. • Forskel i mellem de to grupper mht. til diameteren af hudaffektionen – forsøger dog statistisk tage højde herfor. • Ptt. blev kun fulgt i lidt over 2 døgn, gennemsnitlig indlæggelsesvarighed var godt 2 døgn, andre studier har fundet en gennemsnitlig indlæggelsesvarighed på 5-9 dage. Man kan stille spørgsmål ved om ptt. i dette studie mindre syge end generelt. • Det vælges allerede efter 24 timer at ændre behandlingen ved tiltagende 	<ul style="list-style-type: none"> • Der angives signifikant kortere indlæggelsesvarighed i Penicillingruppen med en p-værdi på 0,004. Vi har dog ikke data til at kunne efterprøve dette. • Effekten af behandlingen med de forskellige typer antibiotika vurderes kun på varigheden af hospitalsindlæggelsen og mortalitetsraten (som var 0). • 45 % af ptt. fik Penicillin. Det fremgår imidlertid ikke, om de, der fik anden antibiotikabehandling, forinden havde fået Penicillin. • Ingen data til vurdering af karakteristika på de ptt. , der fik hhv.

	<p>ved statistiske beregninger og konkluderer at det er uden betydning.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Flere i p.o.-gruppen modtager kombinationsbehandling. • Den kortere indlæggelsestid i p.o.-gruppen kan skyldes, at de bruger en dag hos ptt. i i.v.-behandling til at vurdere, om det er forsvarligt at overgå til tabletbehandling. • Forskelligt hvor længe ptt. er fulgt efter udskrivelse (2-4 måneder). Ikke angivet noget omkring frafald efter udskrivelse. • De konkluderer, at p.o.-behandling er ligeværdig med i.v.-behandling, men præsenterer ikke beregninger, der understøtter dette. • I sit systematiske review angiver Morris[26], at der er meget lav evidensgrad, sparsomme data, inkomplet rapportering af resultater, quasi-randomisering og usikre metoder til måling af outcome. 	<p>rødme. Disse ptt. er der ikke fulgt op på, hvorfor vi ikke kender karakteristika for gruppen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Man har ikke fulgt ptt. til symptomfrihed/fuld remission. • Der er ikke redegjort for alle ptt. i angivelser af outcome (Tabel 3 i [13]). • Ikke taget højde for forskel i bivirkninger ved behandlingerne. • Morris vurderer, at evidensgraden af dette studie er lav og hæfter sig ved, at der ikke er lavet intention-to-treat analyse, og at der er sparsomme data. 	<p>Penicillin eller andre typer antibiotika.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ikke RCT. • Usikkert, om forfatterne har identificeret alle relevante cases.
<p>Konklusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Oral antibiotikabehandling er ikke i.v.-behandling underlegen til behandling af ukompliceret erysipelas. Der er altså ifølge dette studie ingen fordele ved at give i.v.-behandling. • Oral antibiotikabehandling er associeret med kortere indlæggelsestid. • Komplikationsraterne er sammenlignelige. • I.v.-behandling er betydeligt mere omkostningstung (x15) end p.o. • I.v.-behandling gør ptt. mindre mobile og sygeliggørelsen er større. 	<p>Ingen forskel i effekten af behandling af cellulitis med monoterapi med Flucloxacillin i.v. sammenlignet med kombinationsbehandling med Flucloxacillin-Benzylpenicillin i.v. Forfatterne anbefaler derfor monoterapi med Flucloxacillin.</p>	<p>Faktorer, der var associeret med behandling med anden type antibiotika end Penicillin var</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indlæggelse i dermatologisk regi eller i anden halvdel af studieperioden. • Tilstedeværelse af prædisponerende faktorer såsom svampeinfektion, diabetes, ødem, ar, mastektomi, paralyse, traume, tidligere erysipelasinfektion eller antibiotikaproylakse. • Indlæggelsesvarigheden var signifikant kortere for de ptt., der fik Penicillin, derfor konkludere det, at der ikke er nogle fordele ved at behandle med andet antibiotikum end Penicillin.

