

# Nut van antibioticumprofylaxe bij patiënten met recidiverende cellulitis?

## Referentie

Dalal A, Eskin-Schwartz M, Mimouni D, et al. Interventions for the prevention of recurrent erysipelas and cellulitis. Cochrane Database Syst Rev 2017, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858.CD009758.pub2

## Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

## Klinische vraag

Is een profylactische behandeling (antibiotica of een andere behandeling) van recidiverende cellulitis (erysipelas of cellulitis) bij volwassenen nuttig in vergelijking met placebo of geen profylaxe op het vlak van werkzaamheid, veiligheid en antibioticumresistentie (bij behandeling met antibiotica)?

## Achtergrond

Erysipelas is een oppervlakkige huidinfectie (met lymfangitis). Cellulitis is een meer diepe huidinfectie. De differentiatie tussen beide huidziekten is zowel in de praktijk als in klinische studies echter niet altijd evident. Hier gebruiken we de term cellulitis voor zowel cellulitis als erysipelas (1). In retrospectieve studies bij patiënten gehospitaliseerd voor erysipelas bedroeg de frequentie van recidief 22% (2) en 35% (3). In een case-control onderzoek (2017) is bij patiënten met niet-purulente cellulitis voor een vroegere cellulitisepisode een odds ratio van 40,3 (95% BI van 22,6 tot 72,0) vastgesteld (4). De hier besproken systematische review van de Cochrane Collaboration (2017) onderzoekt de werkzaamheid van interventies voor de preventie van recidieven.

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review met meta-analyses

### Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Skin Group Specialised Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, Embase, LILACS
- 5 registratiedatabanken
- raadpleging van de referentielijsten van de geïncludeerde studies en van reviews, proceedings van dermatologieconferenties, en van BIOPSIS Previews (voor de grijze literatuur)
- contact met de auteurs van de geïncludeerde studies indien noodzakelijk (bij ontbrekende gegevens).

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's die het effect van eender welke behandeling evalueren voor de preventie van recidiverende cellulitis
- exclusiecriteria: RCT's bij patiënten met cellulitis als gevolg van lymfatische filariasis
- inclusie van 6 RCT's; interventieduur van 15 weken tot 18 maanden.

### Bestudeerde populatie

- 573 deelnemers in de 6 geïncludeerde RCT's; 32 tot 274 per studie
- patiëntkenmerken: gemiddelde leeftijd van 50 tot 70 jaar; meer vrouwen dan mannen (373/200); weinig episodes van cellulitis in de voorgeschiedenis (1 tot 4 per studie; meestal 2).

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: recidiverende cellulitis tijdens de preventieve behandeling en na de beëindiging van de profylaxe
- secundaire uitkomstmaten: frequentie van recidiverende cellulitis, tijd tot de volgende episode van cellulitis, hospitalisatie, kwaliteit van leven, ontwikkeling van antibioticumresistentie, ongewenste effecten, mortaliteit.

## Resultaten

\* preventieve behandeling van cellulitis van de onderste ledematen met antibiotica (5 RCT's): 1 RCT (n=32) met erythromycine en 4 (n=481) met penicilline; 3 RCT's vonden plaats in 1 centrum en 2 waren multicenter; patiënten werden gerekruteerd in het V.K., Zweden, Tunesië, Israël en Oostenrijk; preventieve behandeling met antibiotica gedurende 6 tot 18 maanden (met follow-up na de beëindiging van de preventieve behandeling in 2 RCT's)

- primaire uitkomstmaat voor antibioticumbehandeling versus geen behandeling of placebo:
  - risico van recidief: **RR** van 0,31 met 95% BI van 0,13 tot 0,72;  $I^2=43\%$  (matige heterogeniteit); **NNT** van 6 (95% BI van 5 tot 15); matige kwaliteit van de bewijskracht volgens **GRADE**
- secundaire uitkomstmaten voor antibioticumbehandeling versus geen behandeling of placebo:
  - frequentie van recidiverende cellulitis (aantal episoden per persoonsmaanden follow-up in de studie): RR van 0,44 met 95% BI van 0,22 tot 0,89;  $I^2=54\%$ ; matige kwaliteit van de bewijskracht volgens GRADE
  - tijd tot de volgende episode van cellulitis (2 RCT's): HR van 0,51 met 95% BI van 0,34 tot 0,78;  $I^2=0\%$ ; matige kwaliteit van de bewijskracht volgens GRADE
  - hospitalisatie en ongewenste effecten: geen statistisch significante verschillen; beperkte kwaliteit van de bewijskracht volgens GRADE
  - de aanvankelijke gunstige resultaten blijven niet behouden na de beëindiging van de preventieve behandeling
  - de resultaten zijn vooral gunstig voor patiënten met minstens 2 episoden van cellulitis van de onderste ledematen over een periode van 3 jaar
  - geen gegevens beschikbaar over antibioticaresistentie en kwaliteit van leven.

\* preventieve behandeling van cellulitis van de bovenste ledematen met selenium (1 RCT); interventieduur van 15 weken (n=60); de studie is uitgevoerd door 1 onderzoeker, heeft hoge of onduidelijke risico's van bias en de **externe validiteit** kan niet onderzocht worden.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een preventieve behandeling met antibiotica mogelijk effectief is voor recidiverende cellulitis van de onderste ledematen, in vergelijking met placebo of geen behandeling (matige kwaliteit van bewijskracht). Het preventieve effect van antibiotica lijkt echter te verdwijnen na de beëindiging van de behandeling (beperkte kwaliteit van bewijskracht). De antibioticumbehandeling gaat niet gepaard met ernstige ongewenste effecten en de ongewenste effecten gerelateerd aan de antibiotica zoals nausea en rash zijn van mineure aard (beperkte kwaliteit van bewijskracht). De evidentie is beperkt tot personen met minstens 2 episoden van cellulitis van de onderste ledematen over een periode van 3 jaar en geen enkele studie onderzocht andere gebruikelijke interventies zoals lymfoedeemreductie of aangepaste huidzorg. Er is nood aan meer grootschalige studies van goede methodologische kwaliteit met een lange follow-up en andere preventieve interventies.

## Financiering van de studie

National Institute for Health Research (NIHR), UK.

## Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

## Bespreking

### Methodologische beschouwingen

Twee auteurs selecteerden onafhankelijk van elkaar de studies, verwerkten de gegevens, evalueerden de risico's van bias en analyseerden de resultaten. Voor de evaluatie van de risico's van bias gebruikten ze de criteria die vermeld zijn in het Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (5): selectiebias (randomiseringsmethode, concealment of allocation), performance bias (blinding van deelnemers en behandelaars), detection bias (blinding van de evaluatie), attrition bias (onvolledige uitkomstdata), reporting bias (selectieve rapportering van uitkomsten), dezelfde patiëntkenmerken in de studie-armen, vroegtijdige stopzetting van de studie en andere vormen van bias (die niet in de andere domeinen aan bod komen). In 2 studies was het risico van bias gering en in 3 studies hoog omdat er geen sprake was van blinding. De auteurs vermelden dat ze bias door het niet publiceren van studies met een negatief resultaat, niet konden uitsluiten.

### Interpretatie van de resultaten

In de geïncludeerde studies stelden ervaren specialisten de diagnose van cellulitis. In de 2 studies (6,7) met 77% van de deelnemers opgenomen in de meta-analyse over het effect van antibiotica (penicilline V 2 maal 250 mg per dag), was de diagnose gebaseerd op duidelijk gedefinieerde criteria. Vier studies vonden plaats in een ziekenhuis, 1 in een tweedelijnscentrum en 1 in een particulier ziekenhuis. Door al deze elementen is de externe validiteit van de studie voor de huisartsenpraktijk en voor het effect van andere, al dan niet actueel aanbevolen antibiotica met een breder spectrum niet duidelijk.

De studiepopulatie met risicofactoren voor recidiverende cellulitis van de onderste ledematen is representatief voor de Europese bevolking. Talrijke studies wezen al op het belang van algemene (diabetes, obesitas, ...) of lokale (oedeem, ulcusexcoriatie) risicofactoren bij cellulitis, vooral bij cellulitis van de onderste ledematen (4).

Bij de beslissing om preventief antibiotica toe te dienen is het aantal recidieven waarschijnlijk belangrijk. De werkzaamheid van antibiotica is alleen aangetoond in 2 RCT's met patiënten die minstens 2 eerdere episodes van cellulitis hadden (7,8). We weten niets over het effect van een preventieve antibioticumbehandeling bij patiënten met meerdere recidieven of over het effect van een behandeling die langer duurt dan 18 maanden.

De antibiotica die gebruikt werden in de geïncludeerde studies komen niet overeen met de actuele aanbevelingen in onze regio's (1,9). Deze aanbevelingen houden enerzijds rekening met de moeilijkheid om op klinische basis een onderscheid te maken tussen een infectie door streptokokken of stafylokokken als etiologie, en anderzijds het risico van MRSA. De risico-batenverhouding (met inbegrip van antibioticaresistentie) van de breedspectrumantibiotica moet nog aangetoond worden.

In 2014 publiceerden Oh et al. een systematische review van dezelfde 5 RCT's die het effect van een preventieve antibioticumbehandeling onderzochten (10). Deze auteurs kwamen tot dezelfde besluiten als de hier besproken studie.

### Ongewenste effecten

Gastro-intestinale symptomen (nausea en diarree), huidrupties en buccale candidose komen in deze systematische review niet frequenter voor in de antibioticagroep dan in de placebogroep of de groep zonder interventie. Bij 77% van de populatie met een preventieve antibioticumbehandeling gaat het echter over penicilline V (oraal fenoxymethylpenicilline) aan een geringe dosis (2 x 400 000 IE per dag). In de studie met erythromycine stopten 3 patiënten met de behandeling wegens buikpijn en nausea. Het aandeel van de ongewenste effecten in de risico-batenverhouding moet nog onderzocht worden voor de andere antibiotica, rekening houdend met het risico van antibioticaresistentie.

### Antibioticaresistentie

Minerva wees bij de bespreking van een vroegere studie al op het belang van een vermindering in antibioticavoorschriften voor alle indicaties (11,12). Deze studie toonde aan dat minder antibiotica voorschrijven op het niveau van een huisartspraktijk leidde tot een vermindering van het aantal resistente E. coli en andere urinaire coliformen bij de betrokken populatie. Dit gunstige effect moeten we

vergelijken met de resistentietoename bij een frequenter gebruik van antibiotica op nationaal niveau (13,14).

De toename van antibioticaresistentie is niet onderzocht in de studies geïncorporeerd in de hier besproken systematische review en komt dus niet aan bod in deze analyse.

## Besluit van Minerva

Deze systematische review toont het nut aan van een profylactische antibioticumbehandeling (vooral penicilline V aan een geringe dosis van 2 x 400 000 IE per dag) gedurende hoogstens 18 maanden voor de preventie van recidiverende cellulitis van de onderste ledematen bij volwassenen met minstens 2 episodes van recidiverende cellulitis. Het voordeel verdwijnt bij de stopzetting van de preventieve behandeling. Verder onderzoek is nodig in studies in de ambulante praktijk, met een langere interventieduur en met specifieke aandacht voor antibioticaresistentie.

## Voor de praktijk

Als niet-medicamenteuze behandeling voor de preventie van recidiverende cellulitis raadt de NHG-Standaard 'Bacteriële huidinfecties' aan om de onderliggende risicofactoren te behandelen (1). Als medicamenteuze behandeling geeft de NHG-Standaard de volgende aanbevelingen die gebaseerd zijn op de meta-analyse van Oh et al. (2014) (10):

- overweeg bij recidiverende cellulitis (2 of meer infecties per jaar) bij volwassenen een behandeling met penicilline V 500 mg 1 maal per dag (of penicilline G 1 200 000 IE intramusculair 1 maal per 3 tot 4 weken) gedurende ten minste 6 maanden
- overweeg als alternatief flucloxacilline 500 mg 4 maal per dag gedurende 10 dagen bij de eerste tekenen van een recidief (bij penicilline-overgevoeligheid: clindamycine 600 mg 3 maal per dag) (Nvdr: deze keuze komt overeen met de aanbeveling van BAPCOC voor de behandeling van cellulitis (9))
- overweeg screening op dragerschap van (eventueel resistente) *Staphylococcus aureus* en overweeg behandeling bij bewezen dragerschap.

De analyse van de hier besproken systematische review van de Cochrane Collaboration toont aan dat deze keuzes eerder gebaseerd zijn op consensus dan op valide studies.

**Referenties** zie website