

# Richtlijn cellulitis en erysipelas van de onderste extremiteiten

---

*Multidisciplinaire evidence-based richtlijn, versie 30-11-2013*

## **Initiatief**

Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie

## **Deelnemende verenigingen/instanties:**

- Nederlands Huisartsen Genootschap
- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
- Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie

## **Ondersteuning**

- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
- PROVA

## **Financiering**

Deze richtlijn is tot stand gekomen met financiële steun vanuit het SKMS-programma.

## **Deze richtlijn is geautoriseerd door:**

- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie tijdens de ALV op 30 november 2013
- Het Nederlands Huisarts Genootschap

Colofon

© 2013, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)

Postbus 8552, 3503 RN Utrecht

Telefoon: 030-2823180

E-mail: [secretariaat@nvdv.nl](mailto:secretariaat@nvdv.nl)

**Alle rechten voorbehouden**

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de copyrighthouder. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de copyrighthouder aanvragen. Adres: zie boven.

## Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep.....	4
Inleiding methodologie .....	5
Samenvatting .....	7
Begripsbepaling .....	7
Risicofactoren .....	7
Diagnostiek .....	7
Therapie .....	8
Welke diagnostische interventies zijn er nodig om een fasciitis necroticans te kunnen uitsluiten? .....	9
Afspraken tussen eerste en tweede lijn .....	10
Flowchart diagnostiek en behandeling cellulitis en erysipelas.....	11
Inleiding .....	12
Begripsbepaling .....	12
Epidemiologie / kostenbeslag.....	12
Etiologie/pathogenese.....	12
Klinisch beeld .....	13
Risicofactoren.....	14
Risicofactoren voor het ontstaan van cellulitis en erysipelas.....	14
Risicofactoren voor een heviger beloop van de ziekte.....	16
Risicofactoren voor het recidiveren van cellulitis en erysipelas .....	18
Diagnostiek.....	19
Laboratoriumonderzoek.....	20
Microbiologisch onderzoek.....	20
Therapie.....	23
Antibiotische behandeling van cellulitis en erysipelas in de acute fase.....	23
Antibiotische behandeling bij recidiverende cellulitis en erysipelas.....	26
Compressietherapie .....	28
Welke diagnostische interventies zijn er nodig om een fasciitis necroticans te kunnen uitsluiten? .....	28
Inleiding.....	28
Prognose .....	28
Klinisch beeld .....	29
Diagnostiek .....	29
Therapie .....	34
Afspraken tussen eerste en tweede lijn.....	34
Bijlage 1. Literatuursearch en -selectie .....	39
Bijlage 2. Evidence tabellen.....	46
Bijlage 3. Gradering van bewijs .....	69
Bijlage 4. Afkortingenlijst .....	70

**Samenstelling van de werkgroep**

Dr. A.P.M. Lavrijsen	Dermatoloog, voorzitter werkgroep	Afdeling dermatologie LUMC, Leiden
Dr. R.J. Damstra	Dermatoloog	Afdeling dermatologie Ziekenhuis Nij Smellinghe, Drachten
Prof. J.T. van Dissel	Internist	Afdeling Infectieziekten LUMC, Leiden
Drs. L.W. Draijer	Huisarts	NHG, Utrecht
Dr. J.J.E. van Everdingen	Dermatoloog n.p, directeur NVDV	Bureau NVDV, Utrecht
Dr. P.M.N.Y.H. Go	Chirurg	St. Antonius ziekenhuis, Nieuwegein
Dr. D. Kwa	Arts-microbioloog	OLVG, Amsterdam
Dr. D.J. Komen	Dermatoloog	Westfriesgasthuis, Hoorn.
Drs. C.A.C. Prinsen	Klinisch epidemioloog	Bureau NVDV, Utrecht
Dr. K.D. Quint	Arts-assistent dermatologie	Afdeling Dermatologie, Leiden
Drs. M.K. Tuut	Klinisch epidemioloog	PROVA, Varsseveld
Drs. C. de Vries	Huisarts	NHG, Utrecht

## Inleiding methodologie

### Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen. De richtlijn geeft zorgverleners aanbevelingen over de diagnostiek behandeling van cellulitis en erysipelas, die er hopelijk toe bijdragen dat patiënten daardoor minder complicaties krijgen.

### Doelgroep

Cellulitis en erysipelas zijn bij uitstek multidisciplinair onderwerpen. Zo kunnen klinici zoals dermatologen, huisartsen, internisten en chirurgen geconfronteerd worden met aan cellulitis en erysipelas gerelateerde klachten en hulpvragen. Daarnaast is er specifieke diagnostische expertise aanwezig bij medisch microbiologen. Deze richtlijn is bestemd voor alle betrokken medische en verpleegkundige beroepsgroepen. Ook patiënten met recidiverende erysipelas kunnen hier hun voordeel mee doen.

### Aanleiding

Cellulitis en erysipelas worden vaak gezien in de huisartsenpraktijk. De incidentie wordt geschat op respectievelijk 19 en 3 per 1000 patiëntenbezoeken per jaar. In ons land worden ook ernstige infecties met Groep-A-streptokokken (GAS) gezien; 90% is in de open bevolking ontstaan. GAS is de verwekker van erysipelas. Er zijn patiënten bij wie erysipelas frequent recidiveert en een chronisch karakter heeft. De weefselschade die hierbij optreedt gaat met veel lichamelijke ongemakken gepaard en is het erg belastend. Daarnaast is cellulitis en erysipelas niet ongevaarlijk. Mogelijke complicaties zijn, glomerulonefritis en sepsis.

### Samenstelling van de werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd een multidisciplinaire werkgroep samengesteld met inbreng vanuit de dermatologie, de microbiologie, de interne geneeskunde, de chirurgie en de huisartsgeneeskunde. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en geen enkel lid ontving gunsten met het doel de richtlijnen te beïnvloeden. Dit werd vastgelegd in een daartoe opgestelde belangenverklaringen.

### Werkwijze van de werkgroep

De werkgroep startte in 2011. Vanuit het bureau van de NVDV werd een basistekst opgesteld aan de hand van buitenlandse richtlijnen en reviews uit de literatuur. Door de werkgroepleden zijn knelpunten geïnventariseerd. De knelpunten werden omgezet in uitgangsvragen, die de basis vormen van de richtlijn. De volgende uitgangsvragen zijn geformuleerd:

- Wat zijn de risicofactoren/predisponerende factoren op het ontstaan van cellulitis en erysipelas?
- Wat zijn voorspellers voor een ernstig beloop van cellulitis en erysipelas?
- Is er een relatie tussen de aanwezigheid van een primair lymfatische afvloedstoornis en een verhoogd risico op het ontstaan en het recidiveren van cellulitis en/of erysipelas?
- Welke waarde heeft laboratoriumonderzoek (bloedonderzoek) bij het stellen van de diagnose cellulitis en erysipelas?
- Welke waarde hebben een kweek van de porte d'entree, een aspiraaf of een huidbiopt bij patiënten met cellulitis en/of erysipelas bij het stellen van diagnose en bij het instellen van de initiële therapie?
- Welke antibiotica hebben de voorkeur, wanneer geeft men antibiotica intraveneus en hoe lang gaat men daarmee door bij de behandeling van cellulitis en erysipelas in de acute fase?
- Wat is de beste antibiotische behandeling van recidiverende cellulitis en erysipelas (in deze richtlijn arbitrair gedefinieerd als  $\geq 2$  infecties per jaar?)
- Wat is de waarde van compressietherapie bij erysipelas?
- Welke diagnostische interventies zijn er nodig om een fasciitis necroticans te kunnen uitsluiten?

Om de uitgangsvragen evidence-based te beantwoorden werden systematische zoekopdrachten en reference checking verricht. Een uitgebreide beschrijving van de literatuursearch en literatuurselectie is opgenomen in [bijlage 1](#). De gebruikte literatuur is samengevat in evidence tabellen, die zijn opgenomen in [bijlage 2](#). De gebruikte literatuur is daarnaast samengevat in de tekst van de hoofdstukken onder het kopje 'wetenschappelijke onderbouwing'. Elke

wetenschappelijke onderbouwing is afgesloten met één of meerdere conclusies. Deze conclusies en de daarvoor gebruikte literatuur zijn gegradueerd naar mate van bewijs. De indeling van mate van bewijs is opgenomen in [bijlage 3](#). Waar onvoldoende of geen wetenschappelijk bewijs aanwezig was, zijn consensusstukken opgesteld (dat geldt ook voor de meer algemene hoofdstukken, die niet aan een uitgangsvraag gekoppeld zijn). Naast wetenschappelijk bewijs zijn voor de beantwoording van de uitgangsvragen en het vaststellen van de aanbevelingen dikwijls andere aspecten van belang, zoals patiëntenvoorkeuren, beschikbaarheid van voorzieningen, professionele voorkeuren, klinische relevantie, veiligheid, kosten, ethische en juridische aspecten en zorgorganisatie. Deze argumenten staan in de hoofdstukken genoemd onder het kopje 'overige overwegingen'. De aanbevelingen zijn gebaseerd op de evidence, de overige overwegingen en discussie in de werkgroep. De aanbevelingen zijn niet gegradueerd (niet uitgewerkt volgens GRADE). Het volgen van deze procedure en het opstellen van de richtlijn in dit format heeft als doel de transparantie van de richtlijn te verhogen. Het biedt ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

### **Commentaar**

Na het vaststellen van de conceptrichtlijn door de werkgroep is deze in [...](#) ter commentaar rondgestuurd naar de verenigingen die in de werkgroep zijn vertegenwoordigd. Tevens werd men in staat gesteld om via websites van de desbetreffende verenigingen commentaar op de richtlijn te geven. De commentaren zijn in de definitieve versie van de richtlijn verwerkt.

### **Publicatie en implementatie**

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Een belangrijk onderdeel is in dit geval een samenvatting van de richtlijn in een handzaam formaat. De richtlijn wordt verspreid onder alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde en er zal in de specifieke vaktijdschriften aandacht worden besteed aan de richtlijn.

### **Juridische betekenis van richtlijnen**

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van gemiddelde patiënten, kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer bewust van de richtlijn wordt afgeweken, moet dit echter beargumenteerd, gedocumenteerd en waar nodig, in overleg met de patiënt worden gedaan.

### **Herziening**

Een richtlijn heeft alleen zeggingskracht als op continue basis onderhoud plaatsvindt, op grond van systematische monitoring van zowel de medisch wetenschappelijke literatuur als praktijkgegevens en door gebruikers van de richtlijn aangeleverde commentaren. Voor deze richtlijn is afgesproken één keer per jaar de literatuur te bekijken om nieuwe ontwikkelingen te volgen. De verantwoordelijkheid hiervoor ligt bij de NVDV. Bij essentiële ontwikkelingen kan besloten worden om de gehele richtlijnwerkgroep bij elkaar te roepen en tussentijdse elektronische amendementen te maken en deze onder de beroepsgroep(en) te verspreiden.

## Samenvatting

### Begripsbepaling

Cellulitis en erysipelas zijn diepe, via de lymfebanen voortschrijdende bacteriële ontstekingen van de huid en subcutis, die veelal gepaard gaan met koorts, pijn en algehele malaise. In veel artikelen wordt tussen deze aandoeningen geen onderscheid gemaakt en hebben de uitkomsten betrekking op beide aandoeningen, maar er zijn ook studies waar dit onderscheid wel wordt aangehouden. Voor zover dat van toepassing is dat in de tekst aangegeven. *Cellulitis* is een acute, subacute of chronische ontsteking van onderhuids vet- en bindweefsel, hoofdzakelijk veroorzaakt door bacteriën. *Erysipelas* (belroos, wondroos) is een acute bacteriële infectie van de dermis en de oppervlakkig gelegen subcutis met oppervlakkige lymfevaatjes, veroorzaakt door streptokokken, maar niet altijd als zodanig aantoonbaar. Omdat erysipelas en cellulitis veel overlap in de pathofysiologie en behandeling vertonen en een diagnostisch criterium voor het onderscheid tussen beide beelden ontbreekt, is ervoor gekozen erysipelas te beschouwen als een specifieke vorm van cellulitis. De richtlijn beperkt zich vooralsnog op pragmatische gronden tot cellulitis of erysipelas van de onderste extremiteiten. Necrotiserende fasciitis, een infectie met hoge morbiditeit en mortaliteit, is in het beginstadium hier moeilijk van te onderscheiden. Om die reden is de diagnostiek van necrotiserende fasciitis als apart onderdeel opgenomen in deze richtlijn.

### Risicofactoren

Lokale risicofactoren voor het ontstaan van cellulitis en erysipelas zijn: pre-existente verminderde lymfeafvoer, verminderde arteriële en veneuze circulatie, saphenectomie, in combinatie met: aandoeningen waarbij de huidbarrière is verstoord die gemakkelijk een porte d' entree vormen voor de aanwezige streptokokken en stafylokokken (zoals eczeem, intertrigo, dermatomycose, ulceraties en trauma). De enige systemische risicofactor is overgewicht. De hoogste odds ratio's worden gevonden bij pre-existente verminderde lymfeafvoer en een pre-existente huidlaesie. Dit pleit ervoor om bij patiënten met lymfoedeem met een verstoorde huidbarrière extra alert te zijn.

De laatste jaren is steeds meer inzicht gekomen dat bij erysipelas aan de benen bij een patiëntengroep zonder risicofactoren een etiologische rol moet worden toegekend aan een primaire lymf afvloedstoornis die door de infectie klinisch manifest wordt. Deze bevinding geeft steun aan het bestrijden van oedeem door middel van compressie. Zie verder onder therapie.

Risicofactoren voor een ernstiger verloop van cellulitis en erysipelas in, zijn vooral comorbiditeit, zoals diabetes, nier- en leverfunctiestoornissen, obesitas, granulopenie. Ook patiënten met hart- en longproblemen bij wie de vitale organen worden belast door de infectie, lopen een verhoogd risico.

Risicofactoren voor een ernstiger verloop van cellulitis en erysipelas in de vorm van meer lokale uitbreiding zijn oudere leeftijd, obesitas, langer durende symptomen voor opname, langer durende koorts, langer durende leukocytose, en slechtere respons op antibiotica.

Bij de afweging de patiënt thuis te behandelen of in het ziekenhuis spelen al deze factoren een rol. Het is van belang dit bijtijds te onderkennen en deze patiënten in de thuissituatie goed te instrueren en contact op te (laten) nemen bij verergering van het klinische beeld of indien inname van antibiotica niet lukt.

### Diagnostiek

De diagnose cellulitis en/of erysipelas geschiedt op basis van het klinische beeld. Alleen wanneer het klinisch beeld wordt gekenmerkt door een acuut begin, scherp begrensde roodheid met voelbare rand die progressief is en gepaard gaat met (hoge?) koorts, noemen we het erysipelas; in alle andere gevallen spreken we van cellulitis. Onderzoeken waarin de diagnostische waarde van klinische bevindingen zijn onderzocht zijn niet beschikbaar.

Bij een ongecompliceerde cellulitis en erysipelas heeft laboratoriumonderzoek geen aanvullende diagnostische waarde. Bij een gecompliceerde infectie (bijv. met een ernstig of afwijkend beloop) wordt oriënterend laboratoriumonderzoek wel aangeraden (ten behoeve van de inschatting van de ernst en de follow-up). Standaard serologisch onderzoek (AST, anti-DNAse B, anti-Hyaluranidase of Streptozyme antilichaambepaling) wordt niet aanbevolen.

Over het algemeen is er geen reden om bij cellulitis of erysipelas kweken af te nemen. Enerzijds omdat kweken relatief weinig oplevert, anderzijds omdat het geen invloed heeft op de behandeling. Er zijn echter situaties waarbij een kweek wel toegevoegde waarde heeft. Het gaat dan in eerste instantie om het aantonen van speciale verwekkers. Hieraan moet men denken bij recent bezoek aan de (sub)tropen (bijv. leishmaniasis, difterie ulcus, buruli ulcus) of cellulitis die gekoppeld is aan specifieke omstandigheden of beroepsuitoefening waarbij dan zeldzame verwekkers in beeld komen, zoals *Vibrio vulnificus*, *Aeromonas hydrophila* of *Erysipelothrix rhusiopathiae* (zie bij Inleiding diagnostiek). Ook bij bepaalde gastheerfactoren kan het verstandig zijn om voor de aanvang van de therapie kweken af te nemen. Het gaat hierbij met name om ernstig zieke patiënten met bijkomende aandoeningen die het beloop ongunstig beïnvloeden, zoals diabetes mellitus, alcoholische levercirrose, perifere vaatlijden en vooral bij immuungecompromitteerde patiënten (bijv. granulopenie na chemotherapie, HIV/aids, patiënten die middelen gebruiken zoals methotrexaat, prednison of biologicals). Dat geldt des te meer als de antibiotica na twee – drie dagen niet aanslaan. Dan moet wel eerst worden nagegaan of de patiënt de medicatie heeft ingenomen, of het middel ook in de darmen is opgenomen en of het middel het doelorgaan heeft bereikt. Indien dit het geval is, kunnen zowel gast als gastheerfactoren een rol spelen bij het niet aanslaan van de therapie. Wat betreft de gast moet men denken aan ongevoeligheid voor het antibioticum, m.n. MRSA (korter dan twee maanden geleden langer dan 24 uur in een buitenlands ziekenhuis geweest, contact met levende varkens of vleeskalveren). Wat betreft de gastheer moet men vooral alert zijn bij op op de hierboven genoemde risicofactoren. Als een kweek wordt afgenomen heeft men de keuze tussen een swab van de porte d'entree, of een biopt/aspiraats van de laesie. Een swab van de porte d'entree is eigenlijk alleen zinvol als het om een ulcus gaat. Bij andere lokalisaties zoals raghaden tussen de tenen of intertrigo is er vaak te veel contaminatie van commensale flora. Daarnaast heeft een swab het nadeel dat er vaak geen grampreparaat wordt gemaakt en dat er geen anaërobe kweek mogelijk is. Die nadelen heeft een aspiraat of biopt niet. Een aspiraat of biopt wordt dan bij voorkeur uit de rand van de laesie afgenomen.

## Therapie

Cellulitis en erysipelas worden altijd behandeld met antibiotica. Afhankelijk van de ernst van de ziekte, de leeftijd van de patiënt, bestaande ziektes van de patiënt wordt besloten of dit per os, intraveneus, dan wel intramusculair, geschiedt. Daarnaast wordt adequate pijnstilling gegeven. Bij ernstige infecties die ziekenhuisopname vereisen is het belangrijk de patiënt voldoende te hydreren, eventueel met infusie. Om het erytheem te kunnen vervolgen kan men op regelmatige tijdstippen de grenzen aftekenen. Daarnaast is een goede behandeling van de porte d'entree en predisponerende factoren noodzakelijk. Indien sprake is van een necrose van de huid, is snelle chirurgische consultatie noodzakelijk voor het uitrusten van de necrose.

## Antibiotica

Bij de meeste patiënten met cellulitis wordt de infectie veroorzaakt door *S. aureus* of streptokokken. De standaardbehandeling hiervoor is flucloxacilline in een dosering van 4 maal daags 500 mg gedurende minstens 10 dagen. Kinderen krijgen, omwille van toedieningsvorm en tabletgrootte, 2 maal daags claritromycine 7,5 mg per kg lichaamsgewicht gedurende 7-10 dagen of azitromycine 10 mg per kg lichaamsgewicht per dag gedurende 3 dagen. De keuze voor het oraal danwel intraveneus starten van de behandeling hangt af van de mate van systemisch ziek zijn en bijkomende problemen (zoals braken). Bij intraveneuze toediening wordt flucloxacilline 4-6 dd 1000 mg iv. gegeven of clindamycine 3 dd 600 mg iv.

De standaardbehandeling voor erysipelas, veroorzaakt door  $\beta$ -hemolytische streptokokken, is penicilline, oraal (4 maal daags 500 mg feneticilline) of parenteraal (4-6 maal daags 1 milj. E benzylpenicilline i.v.), gedurende minstens 10 dagen. Bij penicilline-allergie kan men clindamycine of claritromycine geven. Indien na twee tot drie dagen nog geen verbetering is opgetreden, moet er rekening gehouden worden met een stafylokokkeninfectie en een minder klassiek beeld. De penicilline wordt dan vervangen door flucloxacilline.



Bij patiënten met specifieke exposure (bijv. huidinfectie na bezoek aan de tropen of hondenbeet), of een patiënt met een specifieke onderliggende conditie (bijv. granulopenie na chemotherapie) dient rekening te worden gehouden met verwekkers die afwijken van het bovenstaande en zal de empirische behandeling navenant moeten worden aangepast. Ook vanwege patiënten met risicofactoren op MRSA-dragerschap in bepaalde regio's in Nederland, kan er afgeweken worden van deze standaard. Zie hiervoor: WIP-richtlijn.

Er moet bij de behandeling van cellulitis of erysipelas een keus gemaakt worden tussen thuisbehandeling en behandeling in het ziekenhuis. Bij behandeling in het ziekenhuis wordt een keus gemaakt tussen orale en intraveneuze behandeling. Deze keuze is afhankelijk van de mogelijkheid tot opname van de medicatie (bijv. braken en thuissituatie) en de mate van ziek zijn (uitbreiding van de infectie en comorbiditeit).

### **Compressietherapie**

Het is de ervaring van veel dermatologen dat ambulante compressietherapie bij zwelling in de acute fase van cellulitis of erysipelas de pijn verlicht, de genezing bespoedigt en recidivering van cellulitis of erysipelas kan voorkomen. Bewijs over de effectiviteit voor compressietherapie in de acute fase ontbreekt echter. Vanuit andere disciplines, zoals de chirurgie en de interne geneeskunde, vindt gewoonlijk alleen behandeling met antibiotica plaats. Als er oedeem (in ieder geval gedurende meer dan enkele weken) blijft bestaan, is iedereen het er over eens dat dit adequaat moet worden bestreden. Als het oedeem is verdwenen en ook zonder kous wegblijft, hoeft de elastische kous niet meer te worden gedragen.

### **Recidiverende cellulitis en erysipelas**

Er is geen bewijs dat antibioticaprofylaxe in een ongeselecteerde populatie van patiënten met een binnen enkele jaren recidiverende cellulitis of erysipelas zinvol is. Dat neemt niet weg dat er mogelijk patiënten zijn bij wie dit wel zinvol is. Dat zou met name gelden voor patiënten met veneuze insufficiëntie, lymfoedeem en bij frequente recidivering. Antibioticaprofylaxe bestaat dan uit een onderhoudsbehandeling met 1 dd 500 mg feneticilline p.o. (op de nuchtere maag), gedurende arbitaire periode van ten minste een half jaar of om de drie-vier weken een i.m. injectie met penicilline 1,2 miljoen eenheden, eveneens gedurende tenminste een half jaar.

### **Welke diagnostische interventies zijn er nodig om een fasciitis necroticans te kunnen uitsluiten?**

De symptomen van een necrotiserende fasciitis zijn vaak aspecifiek en kunnen erg lijken op een cellulitis. Necrotiserende fasciitis is een acute bacteriële infectie van huid en subcutis die zich in de diepte flegmoneus verspreidt naar andere weefselstructuren. Waarschijnlijk dringt de streptokok in de keelholte, of door een geringe beschadiging aan de huid, na trauma, een brandwond of na de partus binnen in het lichaam. De huid en subcutis zijn in eerste instantie niet aangedaan, waardoor aanvankelijk geen huidafwijkingen worden gezien. Secundair ontstaat gangreen van de bovenliggende huid ten gevolge van trombose van de bloedvaten. De mortaliteit is hoog, van circa 20-40% in de leeftijdsgroep 20-50 jaar, tot meer dan 60% bij patiënten ouder dan 60 jaar; de meerderheid overlijdt binnen een week na stellen van de diagnose. Maar ook de restmorbiditeit bij hen die de infectie overleven is aanzienlijk: de wekedeleninfectie verloopt vaak dramatisch snel dat uitgebreide, mutilerende necrotectomie met fasciotomie of amputatie (bij ruim 20%) noodzakelijk is om de infectie te keren.

### **Klinische diagnostiek**

Vroege diagnose leidt tot een betere prognose van deze levensbedreigende aandoening. Een tweede vroeg 'verklikkerteken' is dat de zwelling die meestal vroeg ontstaat, tot buiten het gebied van doorschemerende roodheid en erytheem reikt. De forse discrepantie tussen de extreme pijn en de in eerste instantie onopvallende klinische verschijnselen aan de huid moeten doen denken aan necrotiserende fasciitis. Het ontstaan van necrotische plekken op de huid maakt de diagnose vrijwel zeker, maar dan is dan is de ziekte al zo ver voortgeschreden dat de prognose ongunstig wordt. Snelheid in diagnostiek is dan ook geboden.

### **Chirurgische exploratie**

Als men de diagnose op grond van het klinisch beeld overweegt, kan men meer zekerheid verkrijgen door een kleine huidincisie te maken en de spierfascie te sonderen. Door necrose van de oppervlakkige fascie en verweking van het subcutane weefsel tot aan de diepe spierfascie ligt de huid en subcutis los van de fascie op de spier. Zodoende is de sonde vrij rond te bewegen over de spier. Een positieve bevinding bij deze test in combinatie met onwelriekend 'dish

water'-pus pleit sterk voor een diagnose necrotiserende fasciitis. Indien het onderzoek naar de onder lokaal gesondeerde fascie suggestief is voor fasciitis necroticans dient de patiënt zo snel mogelijk naar de OK te worden vervoerd.

### **Aanvullend onderzoek**

Bij patiënten met necrotiserende fasciitis kunnen diverse vormen van aanvullend onderzoek worden verricht, o.a. laboratoriumonderzoek, microbiologisch diagnostiek, pathologisch onderzoek in de vorm van vriescoupeonderzoek als ook beeldvormende diagnostiek.

Voor laboratoriumonderzoek geldt dat dit niet zo zeer gericht is op het aannemelijk maken van de diagnose of het uitsluiten van andere aandoeningen, als wel goede algemene zorg te kunnen leveren aan deze doodzieke patiënten.

Microbieel onderzoek wordt gewoonlijk afgenomen tijdens de chirurgische exploratie. Vocht dat bij chirurgische exploratie wordt opgezogen toont in geval van fasciitis necroticans in een grampreparaat relatief weinig leukocyten en veel bacteriën. Een negatief grampreparaat sluit fasciitis necroticans echter niet uit. Soms zijn er geen bacteriën te zien zijn, terwijl de necrose klinisch wel al wel zichtbaar is. De kweek kan er ook toe bijdragen dat men een reeds ingestelde benadering na enkele dag bijstelt.

Als de beoordeling van de status localis door de chirurg tijdens de exploratie geen duidelijkheid heeft verschaft (afwaswater-pus, losliggende fascie) en twijfel blijft bestaan, kan aanvullend beeldvormend onderzoek worden verricht in de vorm van een MRI-scan.

Vriescoupe onderzoek wordt niet aanbevolen.

### **Therapie**

De behandeling is primair chirurgisch. De infectiehaard moet agressief chirurgisch gedraineerd, per compartiment opengelegd of gesaneerd worden. De antibiotische behandeling is gericht op de verwekkers die men kweekt. Hemodynamische monitoring en ondersteuning op een intensive-care unit is bij een groot percentage van de patiënten noodzakelijk. Verdere bespreking van de behandeling necrotische fasciitis valt buiten het kader van deze richtlijn.

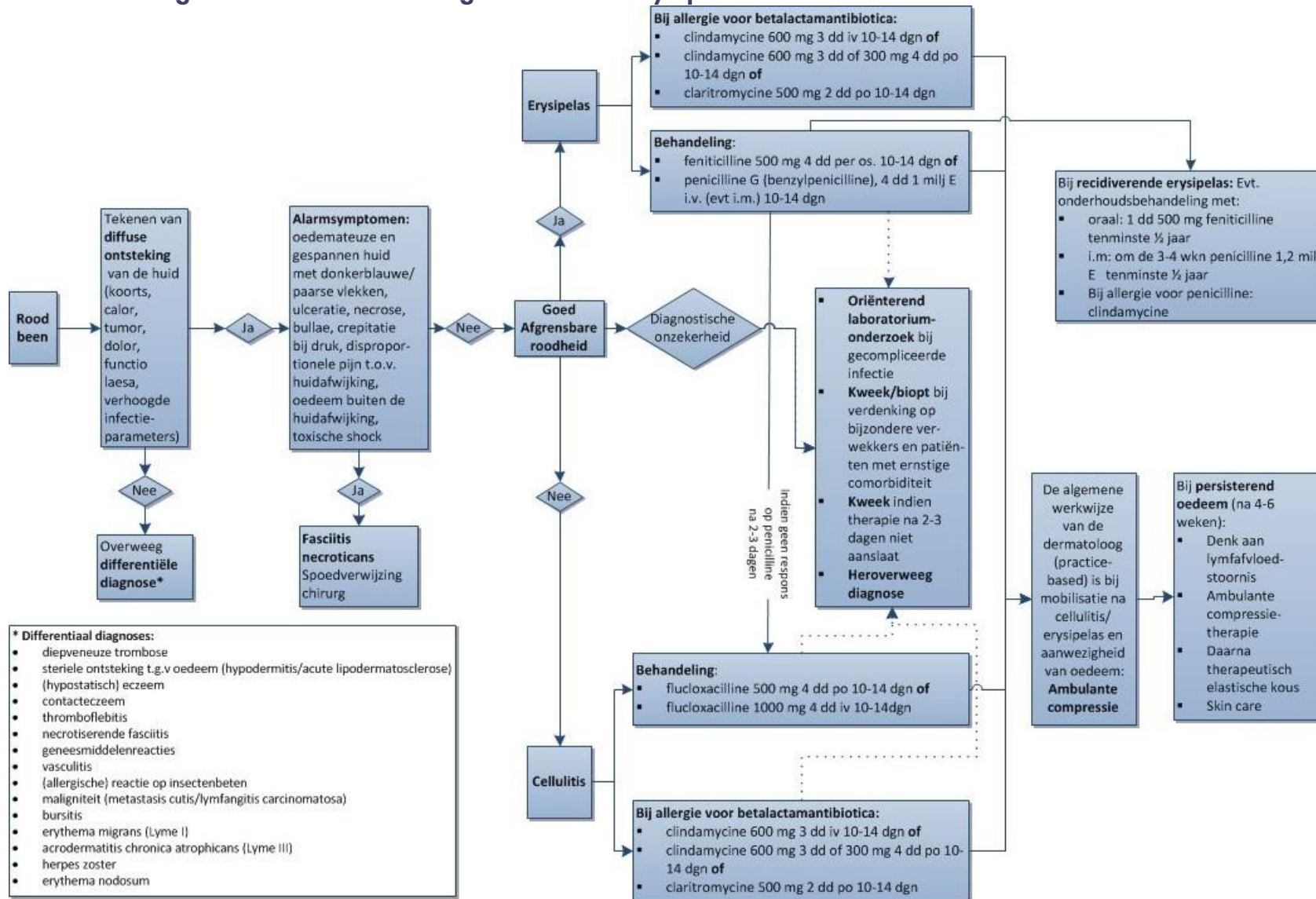
### **Afspraken tussen eerste en tweede lijn**

Indien aan het eind van de antibioticumkuur (arbitraire periode) het oedeem persisteert wordt aanbevolen ambulante compressietherapie toe te passen, totdat het oedeem is verdwenen; en daarna in de oedeemvrije fase een therapeutische elastische kous (TEK).

Verwijzing naar de tweedelij is geïndiceerd bij: 1. een ernstig zieke patiënt met een verminderde weerstand of verwijs met spoed naar een chirurg bij het vermoeden van necrotiserende fasciitis; 2. onvoldoende reactie na 2 tot 3 dagen tijdens behandeling met flucloxacilline; 3. frequente recidieven ( $\geq 2$  per jaar) ondanks preventieve behandeling.

Bij terugverwijzing naar de huisarts vindt overdracht plaats middels een brief bij ontslag uit het ziekenhuis met informatie over therapie en controlebeleid.

## Flowchart diagnostiek en behandeling cellulitis en erysipelas



## Inleiding

### Begripsbepaling

Cellulitis en erysipelas zijn diepe, via de lymfebanen voortschrijdende bacteriële ontstekingen van de huid en subcutis, die veelal gepaard gaan met koorts, pijn en algehele malaise. In veel artikelen wordt tussen deze aandoeningen geen onderscheid gemaakt en hebben de uitkomsten betrekking op beide aandoeningen, maar er zijn ook studies waar dit onderscheid wel wordt aangehouden. Voor zover dat van toepassing is dat in de tekst aangegeven. Hierbij dient te worden opgemerkt dat niet kan worden uitgesloten dat bij een deel van de onderzoekspopulatie met erysipelas sprake was van cellulitis en vice versa.

*Cellulitis* is een acute, subacute of chronische ontsteking van onderhuids vet- en bindweefsel, hoofdzakelijk veroorzaakt door bacteriën. *Erysipelas* (belroos, wondroos) is een acute bacteriële infectie van de dermis en de oppervlakkig gelegen subcutis met oppervlakkige lymfevatjes, veroorzaakt door streptokokken maar niet altijd als zodanig aantoonbaar. Klinisch zou de scherpe begrenzing van het erytheem duiden op erysipelas, maar het onderscheid met cellulitis kan lastig zijn. Omdat erysipelas en cellulitis veel overlap in de pathofysiologie en behandeling vertonen en een diagnostisch criterium voor het onderscheid tussen beide beelden ontbreekt, is ervoor gekozen erysipelas te beschouwen als een specifieke vorm van cellulitis, waarbij klassieke erysipelas in de praktijk logischerwijs veel minder vaak voorkomt dan cellulitis. De richtlijn beperkt zich vooralsnog op pragmatische gronden tot cellulitis of erysipelas van de onderste extremiteiten. De reden daarvan is dat de etiologie (verwekkers) en complicaties op andere lokalisaties anders zijn, en niet primair het werkgebied van de dermatoloog. Dat geldt m.n. voor cellulitis periorbitalis, waarvoor men meestal bij de oogarts of KNO-arts terecht komt. Ook erysipelas van de arm na behandeling van een mammacarcinoom, wordt relatief weinig gezien door dermatologen en is daarom hier buiten beschouwing gelaten. In een latere fase kan de richtlijn dan worden uitgebreid met andere vormen van cellulitis en erysipelas.

### Epidemiologie / kostenbeslag

*Cellulitis* en *erysipelas* worden vaak gezien in de huisartsenpraktijk; de incidentie wordt geschat op respectievelijk 19 en 3 per 1000 patiënten per jaar [Van der Linden 2004, Van de Lisdonk 2003, Ong 2005]. In 2006 publiceerden Goettsch e.a. Nederlandse gegevens waar uit bleek dat in 2001 bij naar schatting 28.000 patiënten de diagnose cellulitis of erysipelas van de benen werd gesteld. Slechts 10% (2200) was gehospitaliseerd. De totale kosten voor de gezondheidszorg of behandeling bedroegen ongeveer 17 miljoen euro in dat jaar en waren voor een groot deel het gevolg van ziekenhuisopnamen. In Vlaanderen werden epidemiologische gegevens bestudeerd over de periode 1994-2004. Daaruit kwam naar voren dat de incidentie van alleen erysipelas ligt rond de 2,5 per 1000 personen per jaar (0,24%) per jaar is en dat het meer voorkomt bij mensen op hogere leeftijd (Bartholomeeusen, 2007). Erysipelas komt vaker voor in de zomer dan in de winter.

### Etiologie/pathogenese

Wat betreft de pathogenese bestaat er veel overlap tussen cellulitis en erysipelas.

*Cellulitis* wordt meestal veroorzaakt door een infectie met *S. aureus*, inclusief MRSA, minder vaak door hemolytische streptokokken. In Nederland komt cellulitis door MRSA nog weinig voor, maar bij reizigers uit de VS (bijv. een uitbraak van huidinfecties binnen sportteam) dient hiermee rekening gehouden te worden.

*Erysipelas* wordt veroorzaakt door een infectie met groep A streptokok (*Streptococcus pyogenes*) maar  $\beta$ -hemolytische streptokokken van andere Lancefield groepen kunnen de infectie ook veroorzaken. De streptokokken zijn in de lymfvaten terug te vinden en zijn daar doorgedrongen door een wondje. Bij erysipelas kunnen de oppervlakkige lymfvaten oblitereren, waardoor chronisch lymfoedeem ontstaat en de infectie gemakkelijk recidiveert.

*Cellulitis* en *erysipelas* ontstaan doorgaans vanuit een (onopgemerkt) huiddefect. De porte d'entree kan een ulcus cruris zijn, maar ook een onopvallende laesie zoals een insectenbeet of tinea pedis. De heftige verschijnselen bij erysipelas (zie

onder) zijn toe te schrijven aan de de toxinen die vrijkomen van de  $\beta$ -hemolytische streptokokken. De toxine die stafylokken uitscheiden zijn over het algemeen minder toxisch.

## Klinisch beeld

De meest voorkomende lokalisatie van cellulitis en erysipelas zijn de onderste extremiteiten (in 85% van de gevallen), maar zeer zelden zijn beide benen aangedaan. Vaak is het moeilijk om te differentiëren tussen de klinische verschijnselen van erysipelas en cellulitis (zie opmerkingen hierboven). Over het algemeen zijn de kenmerken als volgt:

*Cellulitis* kenmerkt zich door een in de huid voortschrijdend pijnlijk oedemateus erytheem, zij het minder goed zichtbaar, meer vlekkelig en minder scherp begrensd dan bij erysipelas. Cellulitis ontstaat vaak geleidelijk en gaat gepaard met koorts. Het gaat meestal uit van een lokaal huidletsel, ulcus of operatiewond, en wordt het meest gezien aan de benen, armen, of vanuit een operatielitteken. Een bijkomende lymfangitis en regionale lymfklierzwellings zijn niet ongewoon.

Cellulitis periorbitalis is een zeldzame vorm van cellulitis. Ernstige complicaties zoals sinus cavernosus trombose, meningitis en een hersenabces kunnen hierbij optreden. Deze variant wordt in deze richtlijn verder niet besproken.

*Erysipelas* kenmerkt zich door een scherp begrensd voortschrijdend erytheem, die bij palpatie pijnlijk is en warm en geïndureerd (een 'voelbare rand') aanvoelt. Het erytheem van de huid kan soms één tot twee weken blijven bestaan, ondanks behandeling. De aandoening kan in alle huidgebieden ontstaan, maar het meest aan de benen, armen en het gezicht, of vanuit een operatielitteken. Bij heftige infecties zijn soms met vocht gevulde, geel doorschemerende blaren (*erysipelas bullosa*), oppervlakkige hematomen en dermale necrose aanwezig. Karakteristiek zijn ook de pijnlijk en gezwollen regionale lymfklieren, en vervelling van de huid in het latere beloop. De porte d'entree kan onmerkbaar klein zijn, zoals een schimmelinfectie tussen de tenen, een splinter, of beschadiging aan de neus of lip bij een verkoudheid. Erysipelas begint vaak acuut met een koude rilling gevolgd door hoge koorts ( $>39^{\circ}\text{C}$ ), algemene malaise, hoofdpijn, misselijkheid en braken. De koorts kan een onregelmatig beloop vertonen. Is het beeld minder klassiek (onscherpe roodheid, minder heftig ziektebeeld) dan moet men bedacht zijn op andere verwekkers zoals *S. aureus* en *H. influenzae*, en is er waarschijnlijk sprake van cellulitis.

Aan de armen ontstaat erysipelas met name na een lymfekliertoilet van de oksel, bijv. in verband met een mammacarcinoom. Erysipelas kan ook in het gelaat voorkomen, met name bij kinderen (*H. Influenzae*), deze vorm lijkt te verminderen sinds de invoering van de HiB vaccinatie Deze localisaties van erysipelas wordt hier verder niet behandeld.

*Necrotiserende fasciitis* is een zeldzame ernstige infectie (met hoge mortaliteit en morbiditeit) van de fascie en subcutis gekenmerkt door een zich snel uitbreidende uitgebreide necrose, veroorzaakt door mengflora van anaërobe en aërobe bacteriën. Het onderscheid met cellulitis of erysipelas kan lastig zijn, omdat specifieke kenmerken die wijzen op een necrotiserende ontsteking pas later of niet optreden. Huidkenmerken die naast ernstige systemische verschijnselen kunnen duiden op een necrotiserende fasciitis zijn onder andere disproportionele pijn ook buiten de grenzen van de zichtbaar aangedane huid, een oedemateuze en gespannen huid met donkerblauw tot paars gevlekte verkleuringen, ulceratie, necrose of hemorrhagische bullae, crepitaties bij druk op de huid en focale anesthesie. Het gaat gepaard met een ernstige mortaliteit en morbiditeit.

## Conclusie

<b>Niveau 4</b>	Alleen wanneer het klinisch beeld wordt gekenmerkt door een acuut begin, scherp begrensde roodheid met voelbare rand die progressief is en gepaard gaat met hoge koorts, noemen we het erysipelas; in alle andere gevallen spreken we van cellulitis.  <i>Mening van werkgroep</i>
-----------------	--

## Risicofactoren

### Risicofactoren voor het ontstaan van cellulitis en erysipelas

#### Inleiding

In leerboeken en overzichtsartikelen worden voor het ontstaan van een eerste episode van cellulitis en erysipelas vaak risicofactoren genoemd als gelaedeerde huid, verminderde weerstand en afvloedstoornissen. Hoe die factoren zich ten opzichte van elkaar verhouden is niet goed bekend.

#### Uitgangsvraag

Wat zijn de risicofactoren/predisponerende factoren op het ontstaan van cellulitis en erysipelas?

#### Wetenschappelijke onderbouwing

Voor de beantwoording van deze uitgangsvraag werden 11 artikelen geselecteerd. Vier artikelen bleken bij bestuderen van de full-tekst niet aan de selectiecriteria te voldoen [Gabillot-Carre, 2007; Raju, 2008; Roldan, 2000; Serdar, 2011]. De overgebleven onderzoeken worden onderstaand kort beschreven en monden uit in een tabel met odds ratio's (tabel 1). Er zijn slechts twee artikelen (Dupuy 1999 en Mokni 2006) gevonden waarin de risicofactoren voor een eerste episode van cellulitis/erysipelas is onderzocht.

Voor uitgebreidere resultaten wordt verwezen naar de evidence-tabel in bijlage 2. Hierin zijn zowel een methodologische beschouwing als een uitgebreidere presentatie van de resultaten weergegeven.

- In een groot eerstelijns database onderzoek (160.000 patiënten, Vlaanderen) werden epidemiologische data bestudeerd wat betreft het voorkomen van en de risicofactoren voor erysipelas. Hieruit werd geconcludeerd dat de incidentie van erysipelas 24 patiënten per 10.000 per jaar is en dat erysipelas meer voorkomt bij mensen op hogere leeftijd. In het grootste deel van de gevallen bleek erysipelas niet te recidiveren (84% krijgt geen recidief in 10 jaar). De meest voorkomende vormen van comorbiditeit waren hartfalen, (trombo)phlebitis, varicosis, dermatomyose, ulceraties, diabetes mellitus en obesitas [Bartholomeeusen, 2007].
- In een prospectieve studie met 100 opgenomen patiënten met cellulitis en 200 controles werden risicofactoren voor het ontstaan van cellulitis onderzocht. In deze studie werd met name aandacht geschonken aan microbiologisch onderzoek van huid en teennagels. Er zijn twijfels aan de betrouwbare samenstelling van de controlegroep en er is mogelijk sprake van recall bias, zodat de resultaten van dit onderzoek met voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd. Er werd een sterk verband aangetoond tussen de aanwezigheid van bacteriën (*S. aureus* en/of  $\beta$ -hemolitische streptokokken) in de toe webs en cellulitis (OR 28.97 (5.47-153.48)). Dit suggereert dat toe web intertrigo aandacht verdient. [Bjornsdottir, 2005].
- In een ander onderzoek werd gekeken naar risicofactoren voor het ontstaan van erysipelas door middel van vragenlijstonderzoek en klinisch onderzoek bij 167 opgenomen patiënten met erysipelas en 294 patiënten, opgenomen voor een andere acute aandoening. In dit onderzoek vastgestelde lokale risicofactoren waren: lymfoedeem, ulceratie aan het been, wond aan het been, intertrigo van de tenen (smetten van de toeweb), drukulceratie, phlebitis, dermatose aan het been, oedeem van het been, afwezigheid van perifere pulsaties en chirurgische interventie aan het been. De enige systemische risicofactor was overgewicht [Dupuy, 1999].
- Op een spoedeisende hulp werden door middel van patiënt-controle onderzoek risicofactoren voor cellulitis in kaart gebracht door via een interview en klinisch onderzoek 150 patiënten met cellulitis te vergelijken met 300 patiënten met exacerbaties van een chronische aandoening. De selectie van controles op basis van exacerbaties bij een chronische aandoening lijkt een potentiële bron van bias. Als lokale risicofactoren voor het ontstaan van cellulitis werden gevonden: cellulitis in de voorgeschiedenis, diepveneuze trombose of chirurgische ingrepen aan het been (met name orthopedische ingrepen), ulceraties van het been, uitslag, m.n. eczeem, aan het been, niet nader geclassificeerd oedeem van het been, traumatische wond aan het been, intertrigo van de tenen (smetten van de toe web) en een droge huid. Ook werd meer cellulitis gevonden bij blanke mensen dan bij patiënten van Afro-Amerikaans of Aziatisch ras [Halpern, 2008].
- In een beperkt niet-vergelijkend onderzoek bij 68 patiënten werden de volgende risicofactoren voor cellulitis genoemd: droge huid, diabetes mellitus, cellulitis in de voorgeschiedenis, oedeem van het been (lymfoedeem?),



perifere vasculaire aandoening, beentrauma in de voorgeschiedenis, tinea pedis en saphenectomie [Koutkia, 1999].

- In een Tunesisch onderzoek werden risicofactoren voor erysipelas onderzocht bij 114 patiënten opgenomen met erysipelas en 208 patiënten, opgenomen voor een andere acute aandoening door middel van interviews en klinisch onderzoek. Bij de interpretatie van de resultaten van deze studie moet rekening gehouden worden met bias vanwege de samenstelling van de controlegroep en bovendien met mogelijk beperkte mogelijkheden voor extrapolatie van de data naar de Nederlandse situatie, vanwege verschillen in populatie. Als lokale risicofactoren werden vastgesteld, oedeem van het been, chirurgische ingrepen aan het been, wond aan het been, eczematuze huidafwijking aan het been, intertrigo van de tenen, laesies aan de voetzool en onychopathie. Er werden geen systemische risicofactoren gevonden [Mokni, 2006].
- In een multicenter onderzoek in verschillende ziekenhuizen in Europa werden 243 patiënten met cellulitis via dossieronderzoek en klinisch onderzoek van de voeten vergeleken met 467 controles (opgenomen patiënten met een acute conditie, maar geen cellulitis) om de aanwezigheid van dermatomycosen en andere risicofactoren te vergelijken. Lokale risicofactoren voor cellulitis in dit onderzoek waren: dermatomycosen (meestal interdigitaal, soms aan de nagels en nog minder vaak aan de voetzool), verstoorde huidbarrière, ulceratie van het been, oedeem van het been, diepveneuze trombose, varicosis, afwezigheid van perifere pulsaties, hyperpigmentatie, veneuze insufficiëntie en chirurgie van het been. Overgewicht was de enige systemische risicofactor [Roujeau, 2004].

In de vijf artikelen met kwaliteitsniveau B ((Dupuy 1999, Roujeau 2004, Bjornsdottir 2005, Mokni 2006 en Halpern 2008) wordt onderscheid gemaakt tussen lokale en systemisch risicofactoren. Er komen behoudens overgewicht geen systemische risicofactoren naar voren. Er werden in de studies geen associaties gevonden met diabetes, alcoholmisbruik en roken.

Tabel 1 Risicofactoren uitgedrukt in odds ratio voor het ontstaan van cellulitis en erysipelas. De 95% betrouwbaarheidsintervallen van de odds ratio's staan in de tabel tussen haakjes.

Auteur (jaartal)	Dupuy (1999)	Roujeau (2004)	Bjornsdottir (2005)	Mokni (2006)	Halpern (2008)
# pt.	129 cases, 294 controls	243 cases, 467 controls	100 cases, 200 controls	114 cases, 208 controls	150 cases, 300 controls
Diagnose	Erysipelas (cellulitis)	Cellulitis (erysipelas)	Cellulitis	Erysipelas	Cellulitis (erysipelas)
(Chronisch) lymfoedeem	71,2 (5,6-90,8)			19,1 (1,1-331)	10,0 (5,9-16,7)
Chronisch oedeem n.n.o.	2,5 (1,2-5,1)	4,5 (1,3-15,6)	1,51 (0,53-4,28)*	7,0 (1,3 -38)	
Verstoring huidbarrière	23,8 (10,7-52,5)****	22,0 (9,4-51,5)*	11,80 (2,47-56,33)***	13,6 (6,3 -3)**	
Toe-web intertrigo	13,9 (7,2-27,0)#				3,13 (2,83-4,76)
Tinea (interdigitalis) - mycologisch bevestigd)		3,2 (1,6- 6,3)	1,49 (0,39-5,69)	5,4 (2,6-11,4)##	
Voorafgaande beenchirurgie	NS	NO	8,49 (1,62-44,52)	NS	0,32 (0,2-0,6); 3,13 (1,67-5,0)
Overgewicht	2 (1,2-3,7)	2,8 (1,6-5,0)	1,98 (0,44-8,79) NS	NS	1,0 (0,7-1,5) NS

NO = niet onderzocht; NS = niet significant

\* = wonden en drukulcera

\*\* = traumatische wond, geëxcorieerde dermatosen, toe-web intertrigo, plantaire huidafwijkingen en onychopathie

\*\*\* = ulcus cruris, erosies en traumatische wonden

\*\*\*\* = site of entry (ulcus cruris, wond, dermatose met excoriaties, drukulcus, en toe web intertrigo)

# = risico factor geassocieerd met site of entry

## = univariate analyse

**Conclusie**

<b>Niveau 2</b>	<p>Lokale risicofactoren voor het ontstaan van cellulitis en erysipelas zijn:</p> <p>pre-existente verminderde lymfeafvoer, verminderde arteriële en veneuze circulatie, saphenectomie, in combinatie met:</p> <p>aandoeningen waarbij de huidbarrière is verstoord die gemakkelijk een porte d' entree vormen voor de aanwezige streptokokken en stafylokokken (zoals eczeem, intertrigo, dermatomycose, ulceraties en trauma).</p> <p>De enige systemische risicofactor is overgewicht.</p> <p>B <i>Bjornsdottir, 2005; Dupuy, 1999; Halpern, 2008; Mokni, 2006; Roujeau, 2004</i></p> <p>C <i>Bartholomeeusen, 2007; Koutkia, 1999</i></p>
-----------------	---

**Overige overwegingen**

De belangrijkste risicofactoren die worden gevonden zijn pre-existente verminderde lymfeafvoer en pre-existente huidlaesies. Dit pleit ervoor om bij patiënten met lymfoedeem en/of met een verstoorde huidbarrière extra alert te zijn.

**Aanbevelingen**

Bij patiënten met risicofactoren zoals pre-existente verminderde lymfeafvoer in combinatie met een verstoorde huidbarrière dient men alert te zijn op het ontstaan van cellulitis of erysipelas.

**Risicofactoren voor een heviger beloop van de ziekte****Inleiding**

Het natuurlijk beloop van cellulitis of erysipelas is niet goed bekend. Sinds er antibiotica worden gegeven voor deze aandoening, zijn er geen studies waarbij patiënten antibiotica is onthouden. Als men een uitspraak wil doen over het natuurlijk beloop van erysipelas op basis van een aantal proefschriften die in de 19e eeuw zijn verschenen, moet men zich realiseren dat erysipelas in die tijd waarschijnlijk een ander beloop had en dat wat toen erysipelas werd genoemd tegenwoordig gedeeltelijk een andere naam heeft (bijvoorbeeld necrotiserende fasciitis, cellulitis).

Een afwijkend beloop wordt omschreven als een beloop dat niet reageert op de standaardtherapie. Dan moet men er op bedacht zijn dat het antibioticum niet op de plek van bestemming komt of dat de verwekker ongevoelig is voor het toegediende middel. Ook is dat reden om de gestelde diagnose te heroverwegen

Een ernstig beloop kan worden omschreven als

- een beloop met meer lokale uitbreiding dan normaal (bullae, abcesvorming, ulcus, gangreen en fasciitis necroticans; lymfangitis en lymfadenitis)
- een beloop met meer systemische verschijnselen dan normaal (sepsis, nefritis, endocarditis)

Vaak is er dan sprake van comorbiditeit. Het is zaak om patiënten met comorbiditeit die een verhoogde kans op een ernstig beloop hebben, vroegtijdig te herkennen, om tijdig adequate voorzorgsmaatregelen te nemen.

**Uitgangsvraag**

Wat zijn voorspellers voor een ernstig beloop van cellulitis en erysipelas?

**Wetenschappelijke onderbouwing**

Voor de beantwoording van deze vraag werden 11 artikelen geselecteerd, die full-tekst werden bestudeerd. Op basis van de full-tekst vielen nog eens 6 artikelen af, omdat deze niet aan de selectiecriteria voldeden [Damstra, 2008; Karpelin, 2010; Lazzarini, 2005; Pereira de Godoy, 2010; Serdar, 2011; Tan, 2007]. De overige artikelen worden onderstaand kort besproken. Meer uitgebreide informatie is te vinden in de evidence tabel in bijlage 2.

- In een retrospectief onderzoek zonder controlegroep onder 306 gehospitaliseerde patiënten met cellulitis werd, met behulp van dossieronderzoek, gekeken naar risicofactoren voor een ernstig beloop. De volgende factoren bleken geassocieerd te zijn met een verhoogd risico op complicaties: lagere leeftijd, mannelijk geslacht, meerdere chronische aandoeningen, huidnecrose bij presentatie, laag albumine, hoog serum creatinine, nierinsufficiëntie,



langdurige antibiotica behandeling en ligduur. Mannelijk geslacht, hartfalen, obesitas, meerdere chronische aandoeningen, orgaanfalen, hypoalbuminemie, nierinsufficiëntie en *P. aeruginosa* als verwekker waren geassocieerd met een verhoogde sterftkans. Vanwege het retrospectieve design van dit onderzoek mogen geen oorzakelijke conclusies aan deze bevindingen worden verbonden [Carratala, 2003].

- In een ander retrospectief onderzoek zonder controlegroep werden bij 395 gehospitaliseerde patiënten in de tertiaire setting met cellulitis vergelijkbare resultaten beschreven. Verminderde mobiliteit, hartfalen, perifeer vaatlijden, cellulitis in gezicht, neutropenie, systemische infectie, verhoogd CRP, verlaagd albumine, verhoogd creatinine, geestelijke achteruitgang, bacteriëmie en pusvorming bleken geassocieerd met ernstige complicaties en verhoogde mortaliteit. In tegenstelling tot het onderzoek van Carratala was in dit onderzoek juist hogere leeftijd geassocieerd met complicaties [Figtree, 2010].
- Risicofactoren voor lokale complicaties bij gehospitaliseerde patiënten met erysipelas werden beschreven in een retrospectief onderzoek zonder controlegroep onder 145 patiënten. Geassocieerd met lokale complicaties (o.a. blaren, absces, bloeding en necrose) waren de volgende parameters: leeftijd  $\geq 51$  jaar, obesitas, langer durende symptomen voor opname, hoger CRP, positieve kweek, (langer durende) koorts, langer durende leukocytose, en minder respons op antibiotica [Krasagakis, 2011].
- Morpeth et al. onderzochten middels een prospectieve cohort studie factoren die geassocieerd waren met een langere ligduur in het ziekenhuis bij 51 patiënten die waren opgenomen wegens cellulitis. De volgende factoren kwamen statistisch significant vaker voor dan verwacht: alleenstaand, verminderde mobiliteit, leeftijd  $>70$  jaar, ernstig oedeem, ulceratie, groot erytheem, hoog creatininegehalte, diureticagebruik en een laag Hb [Morpeth, 2006].
- Risicofactoren voor het ontstaan van bacteriëmie bij patiënten met cellulitis werden retrospectief in kaart gebracht bij 308 gehospitaliseerde patiënten uit Spanje. Factoren die met het ontstaan van bacteriëmie geassocieerd waren, zijn: leeftijd  $> 65$  jaar, meerdere vormen van comorbiditeit, (lymf)oedeem, recidiverende cellulitis, koorts, kortere duur van symptomen ( $< 2$  dagen), ernstige sepsis, uitbreidende cellulitis, linksverschuiving van het bloedbeeld en een lager albuminegehalte [Peralta, 2006].

### Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Risicofactoren voor een ernstiger verloop van cellulitis en erysipelas in de vorm van meer systemische verschijnselen dan normaal, zijn vooral comorbiditeit, zoals diabetes, nier- en leverfunctiestoornissen, obesitas, granulopenie. Ook patiënten met hart- en longproblemen bij wie de vitale organen worden belast door de infectie, lopen een verhoogd risico.  <i>B Carratala, 2003; Figtree, 2010; Morpeth, 2006; Peralta, 2006</i>
<b>Niveau 3</b>	Risicofactoren voor een ernstiger verloop van cellulitis en erysipelas in de vorm van meer lokale uitbreiding zijn leeftijd $\geq 51$ jaar, obesitas, langer durende symptomen voor opname, het isoleren van een verwekker (langer durende) koorts, langer durende leukocytose, en minder respons op antibiotica.  <i>B [Krasagakis, 2011].</i>

### Overige overwegingen

Er kunnen geen gegeneraliseerde uitspraken worden gedaan ten aanzien van risicofactoren voor een ernstig beloop van cellulitis of erysipelas in de algehele patiëntenpopulatie, aangezien de specifieke patiëntenpopulaties in de geïnccludeerde studies gehospitaliseerde patiënten betreffen.

### Aanbevelingen

Bij de afweging de patiënt thuis te behandelen of in het ziekenhuis spelen, naast de lokale factoren, ook de aanwezigheid van comorbiditeit, zoals diabetes, nier- en leverfunctiestoornissen, obesitas, granulopenie een rol. Alertheid op een gecompliceerd beloop is geboden bij aanwezige comorbiditeit. In de thuissituatie advisere men de patiënt contact op te (laten) nemen bij verergering van het klinische beeld of indien inname van antibiotica niet lukt, bijvoorbeeld door misselijkheid of braken.

## Risicofactoren voor het recidiveren van cellulitis en erysipelas

### Inleiding

Recidieven ontstaan bij ongeveer 11-46% van de patiënten met erysipelas en cellulitis [Cox, 1998; Jorup-Ronstrom, 1987; McNamara, 2007; Pavlotsky, 2005]. Dit betreft waarschijnlijk voor een groot deel geselecteerde populaties. In de klinische praktijk zal het aantal recidieven lager zijn. De laatste jaren is steeds meer inzicht gekomen dat bij erysipelas aan de benen bij patiënten zonder risicofactoren een etiologische rol moet worden toegekend aan een primaire lymf afvloedstoornis die door de infectie klinisch manifest wordt. Dit zou ook een verklaring kunnen zijn voor de hoge incidentie van zwelling na erysipelas. Deze bevinding vormt de basis voor het zwachtelen bij erysipelas, wat door veel dermatologen wordt toegepast; zowel in de initiële fase als in de periode daarna. Verdere bespreking van de waarde van compressietherapie bij erysipelas volgt later in deze richtlijn.

### Uitgangsvraag

Is er een relatie tussen de aanwezigheid van een primair lymfatische afvloedstoornis en een verhoogd risico op het ontstaan en het recidiveren van cellulitis en erysipelas?

### Wetenschappelijke onderbouwing

Voor de beantwoording van deze uitgangsvraag werden 3 artikelen (Damstra, 2008, Stöberl, 2008, Soo, 2008) geselecteerd.

Stoberl et al [1987] suggereerde al dat misschien niet alleen erysipelas leidt tot secundaire lymf afvloedstoornis, maar dat er misschien al een initiële afvloedstoornis bestaat. Vanuit de lymfologie wordt steeds meer bekend dat lymfoedeem een resultante is van een onvoldoende lymftransportcapaciteit; enerzijds door een overload aan interstitieel vocht bij een normaal lymf systeem en anderzijds door een normaal vocht aanbod bij een onvoldoende werkend lymf systeem [Rockson, 2009; Rockson, 2009; Modi, 2007]. Zelfs bij secundair lymfoedeem van de arm na borstkanker, is niet de obstructie van de lymf afvloed de oorzaak van het lymfoedeem ("stop lock" mechanisme) maar ontstaat dat door een lymfatische pompinsufficiëntie, die deels bepaald wordt door een individuele lymf afvloed capaciteit die per patiënt verschilt en mede genetisch is bepaald [Bates, 2010; Stanton, 2009]. Een verminderde lymf afvloedstoornis leidt bovendien tot lokaal verminderde afweer en meer kans op infectie [Shields, 2011; Mallon, 1997]. Erysipelas wordt vaak gezien bij patiënten met onderliggend lijden en leidt altijd tot (reversibele) oedeemvorming.

Om te zien of erysipelas een uiting kan zijn van een primair gecompenseerde, aangeboren afvloedstoornis, verrichtten Damstra e.a in een prospectieve studie kwantitatief scintigrafisch onderzoek aan beide benen bij 40 patiënten met één episode van erysipelas aan één been. Zij vonden lymf afvloedstoornissen (op grond van sterk verlaagde uptake waarden in de liezen (<15-20% t.o.v. normaal waarde >20%)) aan zowel de 'gezonde' zijde als aan de erysipelas zijde in respectievelijk 79% en 83% van deze patiënten. Ofschoon een controle groep van scintigrafisch aangetoonde lymf afvloedstoornissen bij mensen met 'normale benen' in dit onderzoek ontbrak, duiden deze resultaten erop dat bij patiënten met erysipelas reeds een gegeneraliseerde primaire lymf afvloedstoornis aanwezig is, nog voordat de infectie zich openbaart. Waarschijnlijk predisponeert deze stoornis dus voor het ontstaan van erysipelas.

Deze getallen komen overeen met de onderzoeken van Soo ea [2008] die een kwalitatieve lymfscintigrafie methode gebruikten.

### Conclusie

<b>Niveau 3</b>	<p>Bij erysipelas aan een been wordt er aan de niet aangedane zijde bij meer dan de helft van de patiënten ook een lymf afvloedstoornis vastgesteld. Dit is suggestief voor een initieel afwijking in de lymf afvloed die tot die tijd niet bekend was en geeft mede een verklaring voor het recidiverende karakter van erysipelas.</p> <p>B Damstra, 2008, Stöberl, 2008</p>
-----------------	---

## Overige overwegingen

Elk verder recidief geeft meer schade aan het lymfestelsel. Het lymfestelsel is niet alleen essentieel voor het onderhoud van de interstitiële vochtbalans, maar heeft ook een belangrijke immunologische functie. Daarom zal een vermindering van de functie van het lymfestelsel ook leiden tot een ontregelde immunologische reactie. Deze lokale immunologische stoornis kan weer een belangrijke risicofactor zijn voor het recidiveren van erysipelas.

## Aanbevelingen

De associatie tussen de aanwezigheid van een primair lymfatische afvloedstoornis en een verhoogd risico op het ontstaan (en daarmee recidiveren) van erysipelas vormt de basis voor het advies het oedeem te bestrijden door middel van compressie (zie verder hoofdstuk compressietherapie).

## Diagnostiek

### Inleiding

De diagnose cellulitis en/of erysipelas geschiedt op basis van het klinische beeld. Bij erysipelas ziet men een scherp begrensd erytheem met systemische symptomen zoals koorts, koude rillingen, malaise en misselijkheid. Bij cellulitis is het erytheem minder scherp begrensd, vanwege de dieper liggende infectie. Onderzoeken waarin de diagnostische waarde van klinische bevindingen zijn onderzocht zijn niet beschikbaar. In veel artikelen die over de diagnostiek gaan, worden patiënten met erysipelas en patiënten met cellulitis niet goed van elkaar onderscheiden. Dat maakt dat de criteria waarop de diagnose cellulitis of erysipelas zijn gesteld, niet hard zijn.

Bij individuen met een verminderde afweer en/of granulopenie kunnen verwekkers zoals *Pseudomonas aeruginosa* (met karakteristiek het uitgeponste paars-zwart verkleurde ulcus – ecthyma gangrenosum) of andere gram-negatieve bacteriën, in een cellulitis betrokken zijn. Hier dient men in de keuze van empirische behandeling rekening mee te houden. In zulke gevallen is een kweek van door punctie of biopsie verkregen materiaal en bloedkweken belangrijk, om de antibiotische therapie gericht te kunnen bijstellen. Voordat er gevaccineerd werd, kwam bij kinderen cellulitis van de hals en het gelaat voor veroorzaakt door invasieve *Haemophilus influenzae type b*. In sporadische gevallen wordt dit nu nog gezien bij allochtone, niet-gevaccineerde kinderen en volwassenen. In specifieke omstandigheden of gekoppeld aan beroepsuitoefening berust cellulitis op andere verwekkers, zoals *Vibrio vulnificus* of *Aeromonas hydrophila* (verwonding en contact met oppervlaktewater, maar ook beschreven in Nederland na bereiden van paling) of *Erysipelothrix rhusiopathiae*. Bij patiënten met een hypogammaglobulinemie komt zelden cellulitis veroorzaakt door *Campylobacter species* voor; slechts in herhaalde huidbiopten en onder specifieke kweekcondities in het microbiologisch laboratorium kan de pathogeen geïsoleerd worden. Als uiting van systemische infecties bij afweergestoorde patiënten, zoals HIV/AIDS en/of granulopenie, worden *Scedosporium prolificans*, *Penicillium marneffeii*, *Aspergillus* -, *Candida* - en *Nocardia species* als oorzaak van huidafwijkingen en verwekker van cellulitis gevonden. Bij HIV-geïnficeerde individuen worden molluscum contagiosum-achtige afwijkingen gezien als uiting van *Cryptococcus neoformans* of andere schimmel infecties.

Wat betreft de differentiële diagnose moet men denken aan:

- diepveneuze trombose
- steriele ontsteking t.g.v oedeem (hypodermatitis/acute lipodermatosclerose)
- (hypostatisch) eczeem
- contacteczeem
- thromboflebitis
- necrotiserende fasciitis
- geneesmiddelenreacties
- vasculitis
- (allergische) reactie op insectenbeten
- maligniteit (metastasis cutis/lymfangitis carcinomatosa)
- bursitis

- erythema migrans (Lyme I)
- acrodermatitis chronica atrophicans (Lyme III)
- herpes zoster
- erythema nodosum

## Laboratoriumonderzoek

### Uitgangsvraag

Welke waarde heeft laboratoriumonderzoek (bloedonderzoek) bij het stellen van de diagnose cellulitis en erysipelas?

### Wetenschappelijke onderbouwing

Voor de beantwoording van deze uitgangsvraag werden vier artikelen geselecteerd, die uiteindelijk geen van alle geschikt waren om de uitgangsvraag te beantwoorden. In de evidence tabel in bijlage 2 zijn de kenmerken van deze studies weergegeven [Eriksson, 1996; Lazzarini, 2005; Leppard, 1985; Stevens, 2005].

### Conclusies

<b>Niveau 4</b>	Er is geen bewijs dat bloedonderzoek in de acute fase bijdraagt aan het stellen van de diagnose cellulitis en erysipelas.
-----------------	---

### Overige overwegingen

Bijna alle patiënten met cellulitis en erysipelas hebben een leukocytose en verhoogd CRP of BSE. Deze laboratoriumbepalingen zijn niet van toegevoegde waarde voor het bevestigen van de diagnose. Normale infectieparameters maken de diagnose cellulitis of erysipelas echter wel onwaarschijnlijk [CREST, 2005]. Bij een ernstiger beloop van de infectie wordt in de tweede lijn doorgaans wel laboratoriumonderzoek verricht, bestaande uit: bloedbeeld met differentiatie, creatinine, bicarbonaat, creatinefosfokinase en CRP, maar dit onderzoek is dan vooral gericht op de inschatting van de ernst en de follow-up.

De specificiteit van serologisch onderzoek, zoals de anti-streptolysine O reactie (AST), anti-deoxyribonuclease B test (Anti-DNAse B), anti-hyaluronidase test, of Streptozyme-antilichaambepaling, is beperkt. Het duurt twee weken voordat een titerstijging kan worden waargenomen. De klinische relevantie is daarmee beperkt. De klinische relevantie beperkt zich tot die situaties waarbij het achteraf van belang is of er sprake is geweest van een streptokokkeninfectie.

### Aanbevelingen

Bij een ongecompliceerde cellulitis en erysipelas heeft laboratoriumonderzoek geen aanvullende diagnostische waarde.

Bij een gecompliceerde infectie (bijv. met een ernstig of afwijkend beloop) wordt in de tweede lijn oriënterend laboratoriumonderzoek wel aangeraden (ten behoeve van de inschatting van de ernst en de follow-up).

Standaard serologisch onderzoek (AST, anti-DNAse B, anti-hyaluranidase of Streptozyme-antilichaambepaling) wordt niet aanbevolen.

Indien achteraf van belang is of er sprake is geweest van een cellulitis en/of erysipelas kan zowel het bepalen van infectieparameters als van serologisch onderzoek klinisch relevant zijn.

## Microbiologisch onderzoek

### Inleiding

Bij cellulitis en erysipelas worden regelmatig kweken afgenomen van plekken waar men de porte d'entree van de infectie vermoedt, of als die er niet is, van de laesie zelf door middel van een biopt of naaldaspiratie. Het is de vraag of die vormen van diagnostiek veel bijdragen aan de diagnostiek en behandeling.

## Uitgangsvraag

Welke waarde hebben een kweek van de porte d'entree, een aspiraats of een huidbiopt bij patiënten met cellulitis en/of erysipelas bij het stellen van diagnose en het bijstellen van de initiële therapie?

### Wetenschappelijke onderbouwing

Voor de beantwoording van deze uitgangsvraag werden 15 artikelen geselecteerd. Hiervan werden negen artikelen geëxcludeerd, omdat zij bij bestudering van de full-text niet aan de selectiecriteria bleken te voldoen [Bailey, 2011; Chira, 2010; Eriksson, 1996; Fleisher, 1980(b); Goldgeier, 1983; Liles, 1985; Sachs, 1990; Semel, 1996; Szilagy 1982]. Van de overige artikelen zijn onderstaand kort de bevindingen beschreven. De kwaliteit van de studies is matig en men moet bedenken dat ze met name zijn uitgevoerd in tweede of derdelijns ziekenhuizen, bij een geselecteerde patiëntenpopulatie, en dat ze veelal afkomstig zijn uit de VS waar het onderscheid tussen erysipelas en cellulitis niet wordt gemaakt. Voor uitgebreidere informatie wordt verwezen naar de evidence-tabel in bijlage 2.

- In een niet-vergelijkend onderzoek werd gekeken naar de microbiologische kenmerken passend bij cellulitis. In dit onderzoek, bij slechts 25 patiënten, is het klinisch beeld niet beschreven en is niet strikt systematisch uitgevoerd, zodat aan de resultaten ervan niet veel waarde kan worden gehecht. De auteurs vonden bij 28% van de patiënten een positieve kweek (*S. aureus* of streptokok) na een biopt danwel naaldaspiratie waarbij perifere biopten vaker positief waren dan centraal genomen biopten [Duvanel, 1989].
- In een prospectief niet-vergelijkend onderzoek onder 103 patiënten met cellulitis werd de waarde van dunnaald cytologie onderzocht. Dit onderzoek is uitgevoerd in een militair hospitaal bij een relatief jonge populatie (gemiddelde leeftijd 22 jaar), en in deze studie is het aantal wonden en wondinfecties oververtegenwoordigd (bijna 50%). Verder is de systematiek van het onderzoek niet steeds duidelijk. Ze vonden bij 14,5% van de patiënten een positieve kweek en bij 8,7% een positief aspiraats. De wondkweek leverde in 98% van de gevallen een positief resultaat op, met name werd *S.aureus* gevonden. [Epperly, 1986].
- In een niet-vergelijkend onderzoek onder 50 kinderen met cellulitis gezien in een kinderziekenhuis in Philadelphia werd een positieve bloedkweek gevonden bij 2 kinderen (*H. influenzae*) en bij 12 kinderen vond men een positief aspiraats (met name *S. aureus*) [Fleisher, 1980(a)].
- Hook e.a. onderzochten prospectief de diagnostische waarde van wondkweken, cytologie, biopsie en bloedonderzoek bij 50 patiënten met cellulitis, van wie relatief veel een ulcus hadden (66%). Er is hier dus sprake van een geselecteerde groep patiënten met een hoge a priori kans op een positieve kweek. 26% van de patiënten had een positieve kweek (20% biopsie, 10% aspiratie, 4% bloed), m.n. *S. aureus*. De wondkweek leverde in 73% van de gevallen een positief resultaat op, waarbij met name *S. aureus* en *B. hemolytische streptokok* werden gevonden. Daarbij was er een correlatie tussen kweek en aspiratie [Hook, 1986].
- Newell et al deden een prospectief onderzoek naar de waarde van dunnaald aspiratie bij 30 patiënten met cellulitis en relatief veel comorbiditeit (diabetes, veneuze insufficiëntie, alcoholisme enz). Zij onderzochten de beste plaats om een kweek te maken. Hierbij kregen 30 patiënten met cellulitis een dunnaald aspiratie van zowel de rand van de laesie als van het centrum. Dit leverde bij 8% van de patiënten een bacteriologische diagnose op, waarvan 3/30 centraal en 2/30 rand. De kweek van de primaire laesie gaf in 75% een positieve uitslag (6 van de 8 patiënten waarbij een kweek van de primaire laesie was verricht). Er was een correlatie in 2 van de 3 patiënten waarbij zowel kweek als dunnaald aspiratie was verricht. [Newell, 1988].
- Sigurdsson et al onderzochten bij 89 patiënten met de klinische tekenen van cellulitis de aard van de verwekker. Er werd een dunnaaldbiopsie en bloedonderzoek verricht bij 89 patiënten met cellulitis. De studiedesign van dit onderzoek is niet beschreven in het artikel. De betrouwbaarheid van de resultaten is daarom gering. Bij 32% van de kweken was sprake van een positieve kweek, met name *S. aureus* en *S. epidermidis*. (15% *S aureus*/streptokok). Er was geen verschil in uitkomst tussen open en gesloten laesies [Sigurdsson, 1989].
- In een prospectieve studie met 100 opgenomen patiënten met cellulitis en 200 controles werden risicofactoren voor het ontstaan van cellulitis onderzocht. In deze studie werd met name aandacht geschonken aan microbiologisch onderzoek van huid en teengagels. Er zijn twijfels aan de betrouwbare samenstelling van de controlegroep en er is mogelijk sprake van recall bias, zodat de resultaten van dit onderzoek met voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd. Er werd een sterk verband aangetoond tussen de aanwezigheid van bacteriën (*S. aureus* en/of  $\beta$ -hemolitische streptokokken) in de toe webs en cellulitis (OR 28.97 (5.47-153.48)). Dit suggereert dat toe web intertrigo aandacht verdient. [Bjornsdottir, 2005].

Samenvatting van de studies: de resultaten van deze studies laten zien hoe vaak de kweken in geselecteerde populaties positief zijn. Ze geven echter geen antwoord op de vraag wat de toegevoegde waarde is op de initiële aanpak van de infectie. Dat neemt niet weg dat dergelijke kweken in specifieke omstandigheden zinvol kunnen zijn voor het bijstellen van de therapie, bijv. wanneer er een redelijke voorafkans op resistentie is (MRSA). Een kweek van de vermoede porte d'entree geeft in zo'n geval meer informatie dan een aspiraat.

### Conclusies

<b>Niveau 3</b>	Bij een beperkt aantal patiënten in de tweede lijn kan met behulp van een kweek bij patiënten met cellulitis en erysipelas een verwekker worden aangetoond
	C <i>Epperly, 1986; Hook, 1986; Newell, 1988; Sigurdsson, 1989</i>

### Overige overwegingen

Over het algemeen is er geen reden om bij cellulitis of erysipelas kweken af te nemen. Enerzijds omdat kweken relatief weinig oplevert, anderzijds omdat het geen invloed heeft op de behandeling. Er zijn echter situaties waarbij een kweek wel toegevoegde waarde heeft. Het gaat dan in eerste instantie om het aantonen van speciale verwekkers. Hieraan moet men denken bij recent bezoek aan de (sub)tropen (bijv. leishmaniasis, difterie ulcus, buruli ulcus) of cellulitis die gekoppeld is aan specifieke omstandigheden of beroepsuitoefening waarbij dan zeldzame verwekkers in beeld komen, zoals *Vibrio vulnificus*, *Aeromonas hydrophila* of *Erysipelothrix rhusiopathiae* (zie eerder bij Inleiding diagnostiek). Ook bij bepaalde gastheerfactoren kan het verstandig zijn om voor de aanvang van de therapie kweken af te nemen. Het gaat hierbij met name om ernstig zieke patiënten met bijkomende aandoeningen die het beloop ongunstig kunnen beïnvloeden, zoals diabetes mellitus, alcoholische levercirrose, perifere vaatlijden en vooral ook bij immuungecompromiteerde patiënten (bijv. granulopenie na chemotherapie, HIV/aids, patiënten die middelen gebruiken zoals methotrexaat, prednison of biologicals). Bij patiënten met verhoogd risico op ernstig beloop, is ook de voorafkans op atypische verwekkers – dus anders dan stafylokok en streptokok – aanzienlijk groter. Dit geldt des te meer als de antibiotica na twee tot drie dagen niet aanslaan. Dan moet wel eerst worden nagegaan of de patiënt de medicatie heeft ingenomen, of het middel ook in de darmen is opgenomen en of het middel het doelorgaan heeft bereikt. Indien dit het geval is, kunnen zowel gast als gastheerfactoren een rol spelen bij het niet aanslaan van de therapie. Wat betreft de gast moet men denken aan ongevoeligheid voor het antibioticum, m.n. MRSA (korter dan twee maanden geleden langer dan 24 uur in een buitenlands ziekenhuis geweest, contact met levende varkens of vleeskalveren). Wat betreft de gastheer moet men vooral alert zijn op de hierboven genoemde risicofactoren.

Als een kweek wordt afgenomen heeft men de keuze tussen een swab van de porte d'entree, of een biopt/aspiraat van de laesie. Een swab van de porte d'entree is eigenlijk alleen zinvol als het om een ulcus gaat. Bij andere lokalisaties zoals raghaden tussen de tenen of intertrigo is er vaak te veel contaminatie van commensale flora. Daarnaast heeft een swab het nadeel dat er vaak geen grampreparaat wordt gemaakt en dat er geen anaërobe kweek mogelijk is. Die nadelen heeft een aspiraat of biopt niet. Een aspiraat of biopt wordt dan bij voorkeur uit de rand van de laesie afgenomen.

### Aanbevelingen

In het algemeen is microbiologisch onderzoek bij patiënten met cellulitis en/of erysipelas niet geïndiceerd.

Een kweek/biopt is wel geïndiceerd indien er verdenking is op bijzondere verwekkers (verblijf subtropen) specifieke omstandigheden (beroep, ziekenhuisopname elders met verdenking op MRSA) en bij patiënten met ernstige comorbiditeit (immuungecompromitteerden) en daarmee een verhoogd risico op een ernstig beloop.

Indien de therapie na 2-3 dagen niet aanslaat, is verwijzing of consultatie van de dermatoloog of internist raadzaam. Het doen van een kweek valt in zo'n geval te overwegen. Indien gestart is met penicilline bij erysipelas kan eerst worden vervolgd met flucloxacilline.

Wanneer microbiologisch onderzoek geïndiceerd wordt geacht, wordt in eerste instantie een kweek afgenomen van een evidente porte d'entree. Indien deze niet aanwezig is, heeft een naaldaspiraat of biopt de voorkeur boven een swab van een andere vermoede porte d'entree.



## Therapie

### Inleiding

Cellulitis en erysipelas worden altijd behandeld met antibiotica. Afhankelijk van de ernst van de ziekte, de leeftijd van de patiënt, bestaande ziektes van de patiënt wordt besloten of dit per os, intraveneus, dan wel intramusculair, geschiedt. Daarnaast wordt adequate pijnstilling gegeven. Bij ernstige infecties die ziekenhuisopname vereisen is het belangrijk de patiënt voldoende te hydreren, eventueel met infusie. Om het erytheem te kunnen vervolgen kan men op regelmatige tijdstippen de grenzen aftekenen. Daarnaast is een goede behandeling van de porte d'entree en predisponerende factoren noodzakelijk. Indien sprake is van een necrose van de huid, is snelle chirurgische consultatie noodzakelijk voor het uitruimen van de necrose.

## Antibiotische behandeling van cellulitis en erysipelas in de acute fase

### Inleiding

Bij de meeste patiënten met cellulitis wordt de infectie veroorzaakt door *S. aureus* of streptokokken. De standaardbehandeling hiervoor is flucoxacilline.

De standaardbehandeling voor erysipelas, veroorzaakt door  $\beta$ -hemolytische streptokokken, is penicilline, ondanks dat de effectiviteit nooit in vergelijkend onderzoek is aangetoond. In principe wordt, gezien bijwerkingen en mogelijke resistentievorming, zo smal mogelijk behandeld.

### Uitgangsvraag

Welke antibiotica hebben de voorkeur, wanneer geeft men antibiotica intraveneus en hoe lang gaat men daarmee door bij de behandeling van cellulitis en erysipelas in de acute fase?

### Wetenschappelijke onderbouwing

Uit de literatuursearch en -selectie kwamen 12 artikelen naar voren die deze uitgangsvraag mogelijk beantwoordden. Op basis van de full-tekst werden 3 artikelen alsnog geëxcludeerd, omdat deze toch niet aan de selectiecriteria voldeden [Davis, 2007; Krasagakis, 2010; Stein, 2008]. Onderstaand staan de bevindingen uit de overgebleven artikelen kort beschreven; voor uitgebreidere informatie wordt verwezen naar de evidence tabel in bijlage 2. Huid- en weke-deleninfecties zijn de gebruikelijke infectiehaarden om nieuwe antibiotica te onderzoeken in registratiestudies. Dit zijn meestal zogenoemde non-inferiority studies. Vaak wordt hierbij de comparator gekozen in een geregistreerde dosis.

- In 2010 verscheen een Cochrane systematische review, waarin de effectiviteit en veiligheid van diverse interventies bij patiënten met cellulitis en erysipelas werd onderzocht. In deze review werden 25 RCT's opgenomen met in totaal 2.488 patiënten. De studie is goed uitgevoerd, maar per vergelijking waren vaak maar weinig data beschikbaar. Er werd vooral gekeken naar verbetering van symptomen na behandeling. Hierbij bleek de combinatie macrolide/lincosamine/streptogramine niet slechter te voldoen dan penicilline. Wat betreft de overige vergelijkingen (penicilline versus cefalosporine, nieuwe versus oude cefalosporine, prednisolon+antibiotica versus antibiotica, quinolone 5 dagen versus 10 dagen) kon geen verschil in symptomen na behandeling worden aangetoond [Kilburg, 2010]. Het overall beeld is dat er geen significante verschillen zijn tussen de antibioticabehandelingen die getest zijn. De geïncludeerde studies zijn non-inferiority studies waarbij nauwelijks verschil is aangetoond.
- In een ziekenhuis in Nieuw-Zeeland werd in een gerandomiseerd onderzoek de effectiviteit van thuisbehandeling met antibiotica vergeleken met intraveneuze behandeling in het ziekenhuis bij 200 patiënten met cellulitis. Methodologische nadelen van dit onderzoek waren dat er geen blinding van de onderzoekers was en dat er andere analyses zijn gedaan dan tevoren protocollair gepland. Dit maakt de resultaten mogelijk minder betrouwbaar. In dit onderzoek werden alleen patiënten met relatief milde cellulitis geïncludeerd, die behandeld werden met cefazoline, 2 g. Er bleek geen statistisch significant verschil in tijd tot stabilisatie tussen beide groepen [Corwin, 2005]. Thuisbehandeling met intraveneuze antibiotica wordt in principe niet toegepast. Ook dit is een non-inferiority studie.

- In een placebogecontroleerde trial onder 132 patiënten met matig tot ernstige cellulitis werd de effectiviteit van 1 dd cefazoline + 1 dd probenecide onderzocht in vergelijking met 1 dd ceftiaxone + placebo. Aan het eind van de behandeling werd hierbij geen statistisch significant verschil gezien in genezing of recidivering [Grayson, 2002]. Dit betreft een farmacokinetiek studie
- In een niet-vergelijkend onderzoek onder 57 patiënten met cellulitis die thuis behandeld werden met cefazoline 2 dd 2 g werd gekeken naar klinische verbetering. Dit onderzoek is niet gecontroleerd, en bovendien had 80% van de patiënten ook al andere antibiotica tevoren gekregen. In dit onderzoek was 93% van de patiënten na behandeling genezen [Leder, 1998].
- In een retrospectief onderzoek werd gekeken naar de effectiviteit van non- $\beta$ -lactam antibiotica in vergelijking met  $\beta$ -lactam antibiotica bij patiënten met cellulitis. Het doel van dit onderzoek was het voorkomen van MRSA te bestuderen en de relatie op de keuze van antibiotica. Vanwege de niet gecontroleerde en retrospectieve opzet van dit onderzoek en mogelijke verschillen tussen behandelde groepen is besloten de resultaten van dit onderzoek verder niet te bespreken in deze richtlijn [Madaras-Kelly, 2008].
- In een observationeel onderzoek werd de incidentie van therapiefalen van antibiotica bij 75 patiënten met erysipelas, cellulitis of een abces bestudeerd. Deze studie kende geen systematische opzet, zodat verschillen tussen patiënten die met orale of met intraveneuze antibiotica werden behandeld, niet alleen aan deze behandeling kunnen worden toegekend. In de groep die intraveneus werd behandeld was er in 26% van de gevallen sprake van therapiefalen. In de groep die met orale antibiotica werd behandeld was dit 7%. Het is naar verwachting echter waarschijnlijk dat de groep die intraveneus werd behandeld op voorhand al ernstiger ziek was [Murray, 2005].
- Pertel e.a. verrichtten een enkelblinde RCT, waarin zij de effectiviteit van daptomycine (1 dd 4 mg/kg) onderzochten in vergelijking met vancomycine (dosering conform 'standard care', niet in het artikel beschreven) bij 101 gehospitaliseerde patiënten met cellulitis of erysipelas. Het klinisch succes was bij daptomycine 94% en bij vancomycine 90%. De tijd tot stabilisatie, pijn en zwelling waren vergelijkbaar in beide groepen [Pertel, 2009]. Deze studie was opgesteld als superioriteitsstudie om de effectiviteit van daptomycine aan te tonen boven vancomycine. Superioriteit werd niet aangetoond.
- De klinische en microbiologische effectiviteit van moxifloxocine (intraveneus + oraal) in vergelijking met amoxicilline en clavulanaat (intraveneus + oraal) werd bij patiënten met ernstige huidinfecties onderzocht. Dit betreft een relatief grote studie met 804 patiënten, maar slechts bij een beperkt deel van de patiënten is sprake van vastgestelde cellulitis of erysipelas. Het klinisch succes was bij patiënten met cellulitis die behandeld werden met moxifloxocine 89% en bij patiënten die behandeld werden met amoxicilline/clavulanaat 88%. Voor patiënten met erysipelas waren deze succespercentages als volgt: moxifloxocine 90%, amoxicilline/clavulanaat 95%. Deze gevonden verschillen waren niet statistisch significant [Vick-Fragoso, 2009]. Deze studie is waarschijnlijk een registratiestudie voor moxifloxocine. Moxifloxocine is een te breed middel voor de indicatie. De effectiviteit is gelijkwaardig.
- Weigelt e.a. verrichtten een RCT naar de klinische/microbiologische effectiviteit en bijwerkingen van linezolid (600mg 2dd oraal of iv; gemiddeld 11,8 dagen  $\pm$  4,9) in vergelijking met vancomycine (1g 2dd iv; gemiddeld 10,9 dagen  $\pm$  5,3) bij gehospitaliseerde patiënten met gecompliceerde huidinfecties en verdenking op of bewezen MRSA. Bij de patiënten werd voornamelijk *S. aureus* gekweekt, waarvan 45% MRSA. Van de totale studiepopulatie van 1180 patiënten hadden 548 patiënten een ernstige cellulitis (48%). In deze groep was er 7 dagen na het einde van de behandeling een klinische verbetering van 91,5%, gelijk voor beide groepen: 205/224 in de linezolid groep en 184/201 in de vancomycine groep. Er waren 123 patiënten lost-to-followup, zonder opgaaf van redenen. De resultaten van 'microbiologische' genezing en bijwerkingen werden niet gespecificeerd voor de cellulitispatiënten. Ook deze studie is een registratiestudie. Al met al niet is de studie niet goed genoeg om een betrouwbare uitspraak te kunnen doen over de aangewezen antibiotische behandeling van cellulitis bij verdenking op MRSA.
- Daarnaast is er nog één studie waarin de werkzaamheid van orale corticosteroïden (prednisolon stootkuur) is bestudeerd bij patiënten met erysipelas [Bergkvist, 1997]. Deze studie is tevens opgenomen in de Cochrane review van Kilburn e.a. In de prednisolongroep werd een patiënt met een belangrijk adverse event (septische artritis) gevonden. De nulhypothese van de studie was om twee dagen eerder herstel te boeken. Dit doel werd niet bereikt.



**Conclusies**

<b>Niveau 1</b>	Er zijn verschillende antibiotica vergeleken voor de behandeling van cellulitis en erysipelas. Er is geen overtuigend klinisch relevant verschil in uitkomst van deze verschillende behandelingsarmen. A1 Kilburg, 2010; Corwin, 2005; Grayson, 2002; Leder, 1998; Madaras-Kelly, 2008; Murray, 2005; Pertel, 2009; Vick-Fragoso, 2009; Weigert, 2005.
<b>Niveau 3</b>	Er zijn geen argumenten om systemische corticosteroiden toe te voegen aan de standaard behandeling van erysipelas. B Bergkvist, 1997
<b>Niveau 4</b>	Als men zeker is van de diagnose erysipelas kan worden volstaan met penicilline. De streptokok is daar onverminderd gevoelig voor. Bij cellulitis is flucloxacilline het meest aangewezen antibioticum. D Mening werkgroep

**Overige overwegingen**

*Cellulitis* ontstaat meestal in een milde vorm en kan goed behandeld worden met orale antibiotica. Men geeft gewoonlijk flucloxacilline in een dosering van 4 maal daags 500 mg gedurende tenminste 10 dagen. Kinderen krijgen, omwille van toedieningsvorm en tabletgrootte, 2 maal daags claritromycine 7,5 mg per kg lichaamsgewicht gedurende 7-10 dagen of azitromycine 10 mg per kg lichaamsgewicht per dag gedurende 3 dagen. De keuze voor het oraal danwel intraveneus starten van de behandeling hangt af van systemisch ziek zijn en bijkomende problemen (zoals braken). Bij intraveneuze toediening wordt flucloxacilline 4-6 dd 1000 mg iv. gegeven of clindamycine 3 dd 600 mg iv. [Wielink, 2007].

Klassieke *erysipelas* reageert volgens de werkgroep gewoonlijk goed en snel op een behandeling met orale (4 maal daags 500 mg feneticilline) of parenterale (4-6 maal daags 1 milj. E benzylpenicilline i.v.) toediening van penicilline gedurende minstens 10 dagen. Bij penicilline-allergie kan men clindamycine of claritromycine geven. Indien na twee tot drie dagen nog geen verbetering is opgetreden, moet er rekening gehouden worden met een stafylokokkeninfectie en een minder klassiek beeld. De penicilline wordt dan vervangen door flucloxacilline.

Vanaf de start van de behandeling verbeteren de symptomen (temperatuurverhoging, systemisch ziek zijn) meestal na 24-48 uur, zichtbare verbetering (roodheid) kan soms tot 72 uur duren. Evaluatie van een diepere infectie moet overwogen worden bij patiënten met onderliggende ziekten als diabetes, veneuze insufficiëntie en lymfoedeem of bij patiënten die zieker worden.

Bij patiënten met specifieke exposure (bijv. huidinfectie na bezoek aan de tropen of hondenbeet), of een patiënt met een specifieke onderliggende conditie (bijv. granulopenie na chemotherapie) dient rekening te worden gehouden met verwekkers die afwijken van het bovenstaande en zal de empirische behandeling navenant moeten worden aangepast.

Vanwege de aanwezigheid van MRSA in bepaalde regio's in Nederland, kan er afgeweken worden van deze standaard. Zie hiervoor: WIP-richtlijn.

Er moet bij de behandeling van cellulitis of erysipelas een keus gemaakt worden tussen thuisbehandeling en behandeling in het ziekenhuis. Bij behandeling in het ziekenhuis wordt een keus gemaakt tussen orale en intraveneuze behandeling. Deze keuze is afhankelijk van de mogelijkheid tot opname van de medicatie (bijv. braken en thuissituatie) en de mate van ziek zijn (uitbreiding van de infectie en comorbiditeit).

Over de duur van de behandeling is wel enige discussie, mede door de publicatie van Hepburn et al in de Arch Intern Med van 2004, waarin behandeling met antibiotica ged. 5 dagen werd vergeleken met een regime van 10 dagen. Gelet op de klinische relevantie van de duur van de antibioticabehandeling wordt dit onderzoek hieronder uitvoeriger besproken.

Bij dit onderzoek moeten allereerst enkele kritische kanttekeningen geplaatst worden, die van groot belang zijn voor de interpretatie van de uitkomsten. Het betreft een eerste lijns onderzoek bij patiënten met cellulitis (van wie een deel 'cellulitis' rond een insectenbeet!) die werden behandeld met levofloxacin, een fluoroquinolon dat in Nederland voor deze indicatie zelden wordt voorgeschreven. Er werd niet gerandomiseerd tussen 5 of 10 dagen therapie, maar pas na 5 dagen therapie werd nagegaan of de patiënt in aanmerking kwam voor een 5 versus 10 dagen randomisatie, op grond van verbetering van het klinische beeld. Voor de power berekening werd uitgegaan van een 98% succes in de 10-dagen levofloxacin groep, ongewoon hoge verwachting voor een niet conventionele aanpak. De studieopzet (superiority/non-inferiority/equivalence) is niet uitgesproken; de delta van 20% is ongewoon hoog. In dit soort 'registratiestudies' wordt eigenlijk nooit meer dan 10% geaccepteerd; waarschijnlijk heeft men men eenzijdig getest met een alfa van 0.05. Ook in de uitvoering is deze trial niet optimaal. Er was een uitval van circa 30% van patiënten die onvoldoende opknapten op levofloxacin (abces, persistent defect, e.d.). In de groep van 87 die na 5 dagen aan de beterende hand waren, waren er klinisch geen verschillen. Kortom: de studie geeft geen argumenten voor een 5 dagen boven 10 dagen behandeling van patiënten met cellulitis in de eerste lijn. Omdat maar liefst 30% uitvalt voor randomisatie, wegens een nog onvoldoende herstel, doet dit tenminste vermoeden dat 5 dagen echt onvoldoende is voor de groep als geheel. De studie voedt wel de gedachte dat bij iemand die opknapt, en bij controle na 5 dagen verbetering toont, de duur van de therapie wellicht kan worden bekort. Dat betreft echter een selectie en zonder aangetoond te hebben dat iedereen deze selectie verantwoord kan uitvoeren heeft het onderzoek geen praktische consequentie. Daarnaast is de keuze van levofloxacin een nogal ongewone, en zouden de bevindingen met een gangbaarder middel moeten bevestigd worden.

### Aanbevelingen

Alle vormen van cellulitis, die niet aan de criteria voor klassieke erysipelas voldoen, worden behandeld met:

- flucloxacilline 500 mg 4 dd p.o. 10-14 dgn of
- flucloxacilline 1000 mg 4 dd i.v. 10-14dgn

Een klassieke erysipelas wordt behandeld met:

feneticilline 500 mg 4 dd per os 10-14 dgn of

penicilline G (benzylpenicilline), 4 dd 1 milj E i.v. (kan eventueel ook i.m.) 10-14 dgn

Bij allergie voor betalactamantibiotica:

- claritromycine 500 mg 2 dd p.o. 10-14dgn of
- clindamycine 600 mg 3 dd of 300 mg 4 dd p.o. 10-14dgn, of
- clindamycine 600 mg 3 dd i.v. 10-14 dgn

Bij goede respons kan na 1-2 dgn behandeling worden gewicht van intraveneuze naar orale behandeling. Orale behandeling dient op nuchtere maag te worden ingenomen.

## Antibiotische behandeling bij recidiverende cellulitis en erysipelas

### Uitgangsvraag

Wat is de beste antibiotische behandeling van recidiverende cellulitis en erysipelas (in deze richtlijn arbitrair gedefinieerd als  $\geq 2$  infecties per jaar?)

### Wetenschappelijke onderbouwing

Uit de literatuursearch en -selectie van deze uitgangsvraag kwamen 7 artikelen naar voren die full-tekst werden beoordeeld. Hiervan bleken op basis van de full-tekst 4 artikelen alsnog niet aan de selectiecriteria te voldoen [Chosidow, 2012; Cox, 2006; Thomas, 2010; Wang, 1997]. De overige artikelen worden onderstaand kort besproken. Uitgebreidere informatie over deze literatuur is opgenomen in de evidence tabel in bijlage 2.

- In een RCT werd de effectiviteit van langdurig antibioticagebruik ter preventie van recidiverende erysipelas en cellulitis onderzocht. In deze studie in een heterogene populatie werden 18 patiënten met 2 of meer periodes van cellulitis of erysipelas gedurende 1,5 jaar behandeld met dagelijks erythromycine 250 mg 2 dd en vergeleken met 18 patiënten die geen profylaxe kregen. In de interventiegroep traden geen recidieven op, in de

controlegroep waren er 8 recidieven ( $p < 0,001$ ). Methodologische nadelen van dit onderzoek waren het beperkte aantal patiënten en de relatief forse uitval [Kremer, 1991].

- Het PATCH team onderzocht in een dubbelblind opgezette placebogecontroleerde RCT bij patiënten met cellulitis de effectiviteit van profylactisch oraal toegediende 2 dd 250 mg penicilline V (fenoxymethylpenicilline) (ged. 6 maanden) ter preventie van recidivering en vergeleken dit met placebo. De maximale duur van de follow-up was 36 maanden. Er waren te weinig patiënten geïncubeerd ( $n=123$ ) en te weinig recidieven. De meerderheid (79%) had slechts een episode van cellulitis bij inclusie doorgemaakt. In de interventiegroep was de kans op een recidiverende infectie 47% (lager dan in de placebogroep (12 van de 60 versus 21 van de 63), maar dit verschil was niet statistisch significant [PATCH, 2012].
- Sjöblom e.a. onderzochten in een RCT bij 40 patiënten met erysipelas de effectiviteit van profylactisch oraal toegediende 2 dd fenoxymethylpenicilline 1-2 g (afhankelijk van lichaamsgewicht, duur niet vermeld) (of erythromycine bij allergie) in vergelijking met geen behandeling ter preventie van recidivering. De maximale duur van de follow-up was 36 maanden. In de interventiegroep was het aantal recidieven 10%; in de controlegroep: 40% ( $p=0,06$ ). In interventiegroep bleken 5 patiënten allergisch voor penicilline, 2 patiënten vielen uit vanwege bijwerkingen [Sjöblom, 1993]. Patiënten werden in deze studie opgenomen wanneer zij tenminste twee episodes van erysipelas in drie jaar tijd hadden gehad.

## Conclusie

<b>Niveau 2</b>	Er zijn geen studies die met voldoende power kunnen onderbouwen of antibioticaprofylaxe in een ongeselecteerde populatie van patiënten met een binnen enkele jaren recidiverende cellulitis of erysipelas zinvol is.  B Kremer, 1991; PATCH, 2012; Sjöblom, 1993
-----------------	--

## Overige overwegingen

Het gegeven dat er geen bewijs bestaat voor de effectiviteit van antibioticaprofylaxe in een algemene populatie met recidiverende cellulitis of erysipelas, neemt niet weg dat er mogelijk patiënten zijn bij wie dit wel zinvol is. Met name bij patiënten met onderliggend lijden en bij frequente recidivering kan antibioticaprofylaxe een plaats hebben. Naast antibioticaprofylaxe kan men bij recidiverende erysipelas kiezen voor on demand therapie. Een goed geïnstrueerde patiënt kan bij beginnende klachten zelfstandig starten met in huis aanwezige orale antibiotica.

De belangrijkste predisponerende factoren voor een recidief zijn veneuze insufficiëntie en lymfoedeem.

Bij recidiverende infecties is het beleid gericht op het voorkomen van een recidief. Hiertoe probeert men:

- kolonisatie met het etiologisch microorganismen terug te dringen (dragerschapsbehandeling bij stafylokokkeninfecties, huidinfectie bij streptokok) (zie WIP-richtlijn).
- een eventueel aanwezige verstoorde huidbarriere (ulcus, intertrigo, dermatomyose, dermatitis, rashes) op te heffen.
- achterliggende factoren, zoals lymfoedeem, veneuze insufficiëntie met stase (compressietherapie; zie het desbetreffende hoofdstuk) tegen te gaan.

## Aanbevelingen

Bij recidiverende erysipelas kan het wederkeren van de infectie worden bestreden met een onderhoudsbehandeling:

- oraal: 1 dd 500 mg feneticilline (op de nuchtere maag), gedurende arbitaire periode van minstens een half jaar.
- intramusculair: om de drie-vier weken een i.m. injectie met penicilline 1,2 miljoen eenheden gedurende tenminste een half jaar.

In overleg met de patiënt wordt gekozen voor profylactische dan wel tijdige zelfbehandeling (on demand).

Bij allergie voor penicilline wordt gekozen voor clindamycine.

Bij een recidiverende cellulitis hebben we te maken met een patiënt met regelmatig optredende *S. aureus*-infectie. In dit geval kan worden overwogen om:

- een eventueel aanwezig *S. aureus* dragerschap te behandelen, bijv. met mupirocine neuszalf maar dat is veel meer gericht op recidiverende furunculose dan op een recidiverende cellulitis.

Daarnaast moeten aanwezige risicofactoren zo veel mogelijk worden gereduceerd.

## Compressietherapie

### Inleiding

Het is de ervaring van veel dermatologen dat ambulante compressietherapie bij zwelling in de acute fase van cellulitis of erysipelas de pijn verlicht, de genezing bespoedigt en recidivering van cellulitis of erysipelas kan voorkomen.

### Uitgangsvraag

Wat is de waarde van compressietherapie bij erysipelas?

### Wetenschappelijke onderbouwing

Uit de literatuursearch en -selectie kwamen drie artikelen naar voren. Eén artikel kon niet full-tekst worden verkregen en één artikel bleek bij bestudering van de full-tekst niet aan de selectiecriteria te voldoen en werd alsnog geëxcludeerd [Stalbow, 2004; Vaillant, 2007]. Het derde artikel is op methodologische gronden beoordeeld als een inferieure studie [Arsenault, 2011].

### Conclusie

Er is geen bewijs over de effectiviteit voor compressietherapie bij erysipelas.

### Overige overwegingen

Omdat bij erysipelas altijd sprake is van oedeem, wat in veel gevallen persisteert (29-50%), is de mening van de dermatologen op grond van klinische ervaring dat oedeembehandeling in de initiële fase in de vorm van ambulante compressie zinvol kan zijn. Later kan dan een therapeutische elastische kous worden aangemeten. Echter, evidentie hieromtrent ontbreekt. Vanuit andere disciplines, zoals de chirurgie, vindt gewoonlijk alleen behandeling met antibiotica plaats. Als er echter oedeem blijft bestaan, is iedereen het er over eens dat dit adequaat moet worden bestreden.

### Aanbevelingen

Bij persisterend oedeem (na 4-6 wkn) wordt aanbevolen ambulante compressie toe te passen, totdat het oedeem verdwenen is en daarna een therapeutisch elastische kous om het oedeemvrij te houden. Als het oedeem is verdwenen en ook zonder kous wegblijft, hoeft de kous niet meer te worden gedragen

## Welke diagnostische interventies zijn er nodig om een fasciitis necroticans te kunnen uitsluiten?

### Inleiding

De symptomen van een necrotiserende fasciitis zijn vaak aspecifiek en kunnen erg lijken op een cellulitis. Vanwege hoge morbiditeit en mortaliteit is de diagnostiek van necrotiserende fasciitis als apart onderdeel opgenomen in deze richtlijn. Necrotiserende fasciitis is een acute bacteriële ontsteking van huid en subcutis die zich in de diepte flegmoneus verspreidt naar andere weefselstructuren. Waarschijnlijk dringt de streptokok in de keelholte, of door een geringe beschadiging aan de huid, na trauma, een waterpok, brandwond of na de partus binnen in het lichaam. De huid en subcutis zijn in eerste instantie niet aangedaan, waardoor aanvankelijk geen huidafwijkingen worden gezien. Secundair ontstaat gangreen van de bovenliggende huid ten gevolge van trombose van de bloedvaten. Aan de destruerende weke delen infectie die hierop volgt is de naam 'vleesetende bacterie' ontleend. Vanwege de ischemie kunnen anaërobe bacteriën goed groeien. Bacteriële toxines spelen een belangrijke rol bij het veroorzaken van de schade aan diepere huidlagen. Hierbij kan een *S. pyogenes* de verwekker zijn, maar ook een combinatie met andere bacteriën kan dit beeld veroorzaken.

### Prognose

De mortaliteit is hoog, van circa 20-40% in de leeftijdsgroep 20-50 jaar, tot meer dan 60% bij patiënten ouder dan 60 jaar. De meerderheid overlijdt binnen een week na stellen van de diagnose. Maar ook de restmorbiditeit bij hen die de infectie overleven is aanzienlijk: de wekedeleninfectie verloopt vaak zo dramatisch snel dat uitgebreide, mutilerende

necrotectomie met fasciotomie of amputatie (bij ruim 20%) noodzakelijk is om de infectie te keren. De noodzaak tot amputatie kan geschat worden door de zgn. 'mangled extremity severity score'. Bij uitstel van debridement met meer dan 24 uur is het risico op overlijden ruim 9 keer zo groot (Wong 2003).

## Klinisch beeld

Fasciitis necroticans wordt in het beginstadium nogal eens voor cellulitis of erysipelas aangezien. Het onderscheid is moeilijk maar van groot belang, omdat vroegtijdige behandeling sterk bepalend is voor de overleving. Het klinisch beeld is wisselend en is afhankelijk van het stadium van de ziekte. Karakteristiek voor necrotiserende fasciitis is extreme pijn in één van de extremiteiten, schouder, heup, etc, ruim vóóordat er zichtbare afwijkingen aan de huid bestaan. De onderste extremiteiten zijn drie- tot vier-keer vaker aangedaan dan de bovenste. Een kortdurend beeld met koorts, keelpijn, spierpijn en wat diarree ('griep'), kan hieraan vooraf gaan, en kan de arts doen besluiten met een virale infectie te maken te hebben. Het blijft een instinker, en niet zelden wordt de patiënt eerst naar huis of zijn huisarts terug verwezen om dezelfde avond toxisch en doodziek met spoed terug te keren! Een tweede vroeg 'verklikkerteken' is dat de zwelling die meestal vroeg ontstaat, tot buiten het gebied van doorschemerende roodheid en erytheem reikt. Enkele uren nadat de in de diepere huidlagen gelegen bloedvaten door de infectie zijn getromboseerd, worden oppervlakkig tekenen van versterf zichtbaar: een slecht begrensde, violet-paarsrode verkleuring van de huid gevolgd door oppervlakkige blaarvorming, zwarte verkleuring en necrose, en later ulceraties. Omdat de primair de diepere huidlagen zijn aangedaan, ontbreekt vaak ook een oppervlakkige, regionale lymfadenitis. Na enige tijd wordt de aangedane huid door versterf van zenuwen diep in de subcutis gevoelloos en anesthetisch voor zachte tast (te testen met watten). Fasciitis necroticans kan zich in korte ontwikkelingen tot een fulminant levensbedreigend ziektebeeld (toxische-shockachtig syndroom) met hypotensie en multiorgaanfalen.

## Conclusie

<b>Niveau 3</b>	Een kenmerkend verschijnsel van de fasciitis necroticans is discrepantie tussen de heftige pijn, die ook buiten een relatief geringe huidlaesie wordt gevoeld, en zichtbare afwijkingen aan de huid. Blauwe paarsverkleuring en bullae van de huid zijn een laat verschijnsel.  C Wong 2003; Wang 2007.
-----------------	---

## Overige overwegingen

Necrotiserende fasciitis is een ernstige, invasieve infectie, die de meeste clinici tijdens hun loopbaan slechts een enkele keer zullen tegenkomen. Een hoge 'index of suspicion' en het vroegtijdig stellen van de diagnose in samenspraak met de chirurg zijn van essentieel belang om morbiditeit en mortaliteit te beperken.

## Aanbevelingen

Bij klinische verdenking op necrotiserende fasciitis is er sprake van een medical emergency waarbij per direct overleg met chirurg en internist noodzakelijk is.

## Diagnostiek

Vroege diagnose leidt tot een betere prognose van deze levensbedreigende aandoening. De forse discrepantie tussen de extreme pijn en de in eerste instantie onopvallende klinische verschijnselen aan de huid moeten doen denken aan necrotiserende fasciitis. Het ontstaan van necrotische plekken op de huid maakt de diagnose vrijwel zeker. De ziekte is dan echter al zo ver voortgeschreden dat de prognose ongunstig wordt. Snelheid in diagnostiek is dan ook geboden.

## Chirurgische exploratie

Als men de diagnose op grond van het klinisch beeld overweegt, kan men meer zekerheid verkrijgen door een kleine huidincisie te maken en de spierfascie te sonderen. Door necrose van de oppervlakkige fascie en verweking van het subcutane weefsel tot aan de diepe spierfascie ligt de huid en subcutis los van de fascie op de spier. Zodoende is de sonde vrij rond te bewegen over de spier. Een positieve bevinding bij deze test pleit sterk voor een diagnose necrotiserende fasciitis. Chirurgische inspectie van de fascie kan ook onder lokale anesthesie en op de SEH gebeuren.

## Conclusie

<b>Niveau 3</b>	Chirurgische exploratie door middel van incisie, waarbij grijsig necrotisch weefsel, gebrek aan weerstand tegen stompe dissectie, bloedeloosheid, en onwelriekend 'dish water'-pus (zogenoemde afwaswaterpus) gezien kunnen worden, vormen de gouden standaard voor het diagnosticeren van necrotiserende fasciitis.
	C <i>Sarani 2009; Olsen, 2010</i>

### Overige overwegingen

De werkgroep is van mening dat alle handelingen die bij vermoeden van de diagnose worden verricht en tot uitstel van de chirurgische exploratie kunnen leiden, achterwege moeten blijven.

### Aanbevelingen

Necrotiserende fasciitis is een 'medical emergency' die onmiddellijke chirurgische consultatie en exploratie vereist.

### Laboratorium onderzoek

Bij patiënten met necrotiserende fasciitis kunnen diverse vormen van laboratoriumonderzoek worden verricht. Necrotiserende fasciitis is echter een klinische diagnose die men zo snel mogelijk wil stellen. In onderstaande tekst wordt ingegaan of laboratoriumonderzoek een plek heeft bij het herkennen of het vroegtijdig stellen van de diagnose fasciitis necroticans.

### Uitgangsvraag

Welke vormen van laboratorium diagnostiek zijn van belang voor het herkennen of het vroegtijdig vaststellen van fasciitis necroticans?

### Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn geen studies gevonden waarbij de waarde van het verrichten van laboratorium diagnostiek bijdraagt aan het vroegtijdig vaststellen of meer aannemelijk maken van de diagnose fasciitis necroticans. Omdat dit onderzoek toch ook om andere redenen nuttig kan zijn, worden hieronder toch een aantal artikelen gepresenteerd.

Uit de literatuursearch en -selectie kwamen 14 artikelen naar voren, die full-tekst werden bestudeerd. Hierna vielen nog 7 artikelen af, omdat deze niet aan de selectiecriteria voldeden [Andreasen, 2001; Astorino, 2009; Bingöl-Kologlu, 2007; Majeski, 1997; Stamenkovic, 1984; Urschel, 1999; Wong, 2004]. Van de overgebleven artikelen hadden vier studies betrekking op laboratoriumdiagnostiek. Deze worden hieronder kort besproken. Voor uitgebreidere informatie wordt verwezen naar de evidence tabel in bijlage 2.

- De waarde van een vroege cytokinerespons bij fasciitis necroticans ter onderscheid van cellulitis/abces werd onderzocht in een prospectieve studie. Bij 35 patiënten (van wie 18 met fasciitis necroticans) werden leukocyten en cytokines bepaald op de SEH. Het gemiddelde leukocyten aantal en IL-1 $\beta$  waren bij Fasciitis necroticans statistisch significant hoger dan bij cellulitis (resp. 23,2 vs. 11,6 en 45,5 vs. 68,2). Dit onderzoek kent grote methodologische tekortkomingen, zoals een klein aantal patiënten, geen blinding en randomisatie, en een beperkte beschrijving van de resultaten [Rodriguez, 2006].
- Simonart e.a. onderzochten retrospectief of zij risicofactoren konden vinden voor fasciitis necroticans, door statusgegevens van 17 patiënten met fasciitis necroticans te vergelijken met statusgegevens van 145 patiënten met cellulitis. Bij patiënten met fasciitis vonden zij een hogere creatinewaarde, een hoger CRP en een hogere creatininkinase dan bij patiënten met cellulitis [Simonart, 2000]. Dezelfde onderzoekers deden vier jaar later een soortgelijk retrospectief onderzoek, maar nu specifiek met de vraag of er verschillen waren in laboratoriumparameters bij patiënten met fasciitis necroticans, veroorzaakt door Groep A  $\beta$ -hemolytische streptokokken (GAS) t.o.v. andere bacteriën (non-GAS). Bij patiënten met GAS bleek het gemiddelde creatininefosfokinase hoger dan bij non-GAS [Simonart, 2004].
- Wall e.a. onderzochten retrospectief of zij verschillen konden vinden in laboratoriumuitslagen bij 21 patiënten met fasciitis necroticans t.o.v. 21 controles met niet een necrotiserende infectie. Net als de overige onderzoeken bij dit onderwerp bleek ook hier sprake van een beperkt aantal patiënten, een retrospectieve opzet en geen vergelijking tussen verschillende tests. Dit maakt de resultaten mogelijk onbetrouwbaarder. Bij necrotiserende

fasciitis bleek het aantal leukocyten hoger en bleek er vaker gas op een röntgenfoto zichtbaar, wanneer dit werd vergeleken met patiënten met niet-necrotiserende fasciitis [Wall, 2000].

- In een prospectief onderzoek werd de zuurstofsaturatie in het weefsel bij 19 opeenvolgende patiënten met fasciitis necroticans en 215 met cellulitis bepaald. De meting van de zuurstofsaturatie in het aangedane been werd vergeleken met die van in het andere been. Wanneer de grens van de zuurstofsaturatie op 70% werd gelegd, dan leverde dit onderscheidende resultaten op. Alle patiënten met met fasciitis necroticans werden hiermee geïdentificeerd, terwijl het aantal patiënten dat deze onterecht kreeg zeer beperkt bleef [Wang, 2004].

### Conclusie

<b>Niveau 3</b>	Gebruikelijke bevindingen bij bloedonderzoek zijn: een verhoogd CRP en glucose, leukocytose, acidose, stollingsstoornissen, hypoalbuminemie en nierfunctiestoornissen. Deze bepalingen dragen niet bij tot het herkennen of het vroegtijdig diagnosticeren van necrotiserende fasciitis.
	C <i>Sarani 2009; Olsen, 2010, Rodriguez, 2006; Simonart, 2000; Wall, 2000</i>

<b>Niveau 3</b>	Met een meting van de zuurstofsaturatie in het aangedane been kan men de diagnose fasciitis necroticans mogelijk onderscheiden van cellulitis. Deze bepaling draagt niet bij tot het herkennen of het vroegtijdig diagnosticeren van necrotiserende fasciitis.
	B <i>Wang, 2004</i>

### Overige overwegingen

Het laboratoriumonderzoek is niet zo zeer gericht op het aannemelijk maken van de diagnose of het uitsluiten van andere aandoeningen, als wel goede algemene zorg te kunnen leveren aan deze doodzieke patiënten. Als bij chirurgische exploratie is gebleken dat er geen sprake is van necrotiserende fasciitis, kan verder diagnostisch laboratoriumonderzoek wel van belang zijn.

### Aanbevelingen

Het verrichten van laboratoriumonderzoek levert bij vermoeden van necrotiserende fasciitis geen bijdrage aan het stellen van de diagnose en dient achterwege te blijven als dit tot vertraging van de chirurgische exploratie leidt. Het laboratoriumonderzoek is wel noodzakelijk om bij deze ernstig zieke patiënten algemene zorg te kunnen leveren.

### Microbiologisch onderzoek

Bij patiënten met necrotiserende fasciitis kan microbiologisch onderzoek worden verricht. In onderstaande tekst wordt alleen ingegaan op de waarde van microbiologische diagnostiek in het kader van het vroegtijdig stellen van de diagnose fasciitis necroticans.

### Uitgangsvraag

Welke vormen van microbiologisch diagnostiek zijn van belang voor het vroegtijdig vaststellen of meer aannemelijk maken van de diagnose fasciitis necroticans?

### Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn geen studies gevonden waarbij de waarde van het maken van een grampreparaat of het inzetten van een kweek bijdraagt aan het vroegtijdig vaststellen of meer aannemelijk maken van de diagnose fasciitis necroticans.

### Conclusie

<b>Niveau 4</b>	Een cito grampreparaat van vocht dat bij chirurgische exploratie is verkregen draagt niet bij tot het vroegtijdig stellen maar kan een klinisch gestelde diagnose fasciitis necroticans wel nog meer aannemelijk maken.
-----------------	---



D	Mening werkgroep
---	------------------

**Overige overwegingen**

Vocht dat bij chirurgische exploratie wordt opgezogen toont in geval van fasciitis necroticans in een grampreparaat relatief weinig leukocyten en veel grampositieve kokken, en een dag later streptokokken in de kweek. Een negatief grampreparaat sluit fasciitis necroticans echter niet uit. Soms zijn er geen bacteriën te zien zijn, terwijl de necrose klinisch wel al wel zichtbaar is. De kweek kan er ook toe bijdragen dat men een reeds ingestelde behandeling na enkele dag bijstelt.

**Aanbevelingen**

Het afnemen van materiaal voor microbiologisch onderzoek wordt aanbevolen om een reeds klinisch gestelde diagnose meer aannemelijk te maken en de antibiotische behandeling te kunnen bijstellen.

**Pathologisch onderzoek**

Bij patiënten met necrotiserende fasciitis kan pathologisch onderzoek worden verricht. In onderstaande tekst wordt alleen ingegaan op de waarde van pathologische diagnostiek in het kader van het vroegtijdig stellen van of meer aannemelijk maken van de diagnose fasciitis necroticans.

**Uitgangsvraag**

Welke vormen van pathologisch diagnostiek zijn van belang voor het vroegtijdig vaststellen van of meer aannemelijk maken van de diagnose fasciitis necroticans?

**Wetenschappelijke onderbouwing**

Er zijn geen studies gevonden waarbij is onderzocht wat de bijdrage is van het vriescoupeonderzoek aan het vroegtijdig vaststellen van of meer aannemelijk maken van de diagnose fasciitis necroticans.

Wel wordt hier regelmatig over geschreven, maar het lijkt er op dat men voornamelijk oud werk aanhaalt waarin de waarde niet echt is aangetoond. In drie vrij recente reviews (Hasman e.a. 2005; Anaya e.a., 2007; Sarani e.a., 2009) worden telkens twee studies aan gehaald, die van Stamenkovic e.a uit 1984 en van Majeski e.a. uit 1997). Volgens de uitkomsten van deze studies bij een klein aantal patiënten (met vergelijking met historische controles) zou een vriescoupeonderzoek van biopsiemateriaal van het aangedane weefsel inclusief diepe fascie en spier tot een betere overleving van patiënten leiden bij patiënten necrotiserende fasciitis. De reviewers merken op dat die betere overleving waarschijnlijk niet kan worden toegeschreven aan de uitkomst van het pathologisch onderzoek, maar aan de alertheid van de clinici om sneller in te grijpen.

**Conclusie**

<b>Niveau 4</b>	Een bij chirurgische exploratie verkregen biopsie draagt niet bij aan het meer aannemelijk maken van de diagnose fasciitis necroticans, dan wel aanpassen aan de chirurgische en /of medische behandeling.
-----------------	--

D	Mening werkgroep
---	------------------

**Overige overwegingen**

Een extra overweging om vriescoupeonderzoek achterwege te laten is dat het veel ervaring vereist van een patholoog die bovendien op het moment suprême lang niet altijd ter plekke is.

**Aanbevelingen**

Vriescoupe onderzoek wordt niet aanbevolen om de diagnose fasciitis necroticans meer aannemelijk te maken, dan wel de chirurgische en /of medische behandeling aan te passen.

**Beeldvormend onderzoek**

Bij patiënten met necrotiserende fasciitis kan beeldvormend onderzoek worden verricht. In onderstaande tekst wordt alleen ingegaan op de waarde van beeldvormende diagnostiek in het kader van het vroegtijdig stellen of meer aannemelijk maken van de diagnose fasciitis necroticans.



**Uitgangsvraag**

Welke vormen van beeldvormende diagnostiek zijn van belang voor het vroegtijdig vaststellen van of meer aannemelijk maken van de diagnose fasciitis necroticans?

**Wetenschappelijke onderbouwing**

Uit de literatuursearch en -selectie kwamen 14 artikelen naar voren waarin de waarde van diverse vormen van diagnostiek is onderzocht. Die werden full-tekst bestudeerd. Hierna vielen nog 7 artikelen af, omdat deze niet aan de selectiecriteria voldeden [Andreasen, 2001; Astorino, 2009; Bingöl-Kologlu, 2007; Majeski, 1997; Stamenkovic, 1984; Urschel, 1999; Wong, 2004]. Van de overgebleven artikelen hadden er twee betrekking op beeldvormend onderzoek. Deze worden hieronder kort besproken. Een expert suggereerde nog een additionele relevante studie waarvan de resultaten tevens hieronder staan beschreven [Zacharias, 2010]. Voor uitgebreidere informatie wordt verwezen naar de evidence tabel in bijlage 2.

- Brothers e.a. onderzochten prospectief de bruikbaarheid MRI om de mate van necrose bij fasciitis necroticans te kunnen vaststellen. Bij 9 opeenvolgende patiënten met verdenking op fasciitis necroticans aan het been maakten zij een MRI en verzamelden zij aanvullende gegevens, zoals temperatuur, kweken, leukocytenaantal, lactaatdehydrogenase, creatininekinase en myoglobine in urine. Bij alle patiënten werd de noodzaak voor een operatie correct voorspeld op de MRI. Nadeel van dit onderzoek is dat het aantal patiënten erg beperkt is en dat er bovendien niet wordt vergeleken met een ander diagnosticum [Brothers, 1998].
- De diagnostische waarde van MRI werd in een retrospectief onderzoek onder 17 patiënten (van wie 11 met fasciitis necroticans) bestudeerd. In alle 11 gevallen werd de juiste diagnose fasciitis necroticans gesteld. Dat was ook het geval bij 5 van de 6 patiënten met cellulitis (1 patiënt werd gediagnostiseerd als fasciitis necroticans) [Schmid, 1998].
- Zacharias e.a. onderzochten de waarde van CT-scan bij de diagnostiek van necrotiserende fasciitis bij 67 patiënten met klinische verdenking op deze aandoening. 57 van deze patiënten werden chirurgisch ge-exploreerd en fasciitis werd bevestigd bij 25 (43%). Sensitiviteit bleek 100%, specificiteit was 81% , en positief voorspellende waarde van CT-onderzoek was 76%. Zacharias e.a. stellen dat een negatieve CT-scan (afwezigheid van abnormale weke delen zwellend, gasproductie, inflammatoire kenmerken met verdikking van fasciebladen, abscessen of necrose) de diagnose uitsluit en dat een positieve CT scan de diagnose zeer waarschijnlijk maakt (sensitiviteit 100% en specificiteit 81%). Een negatieve CT scan sluit vanzelfsprekend niet uit dat het ziekteproces zich in korte tijd kan ontwikkelen.

**Conclusies**

<b>Niveau 3</b>	Met een MRI lijkt men vrij betrouwbaar onderscheid te kunnen maken tussen fasciitis necroticans en cellulitis en kan bij een fasciitis necroticans een indicatie geven voor de omvang van weefsel necrose. C Brothers, 1998; Schmid, 1998
-----------------	--

<b>Niveau 3</b>	Een negatieve CT-scan stelt de diagnose fasciitis necroticans vrijwel zeker uit en een positieve CT-scan maakt de diagnose zeer waarschijnlijk. C Zacharias, 2010
-----------------	--

**Overige overwegingen**

Subcutaan gas op een röntgenfoto is pathognomonisch, maar dit is een relatieve late bevinding en lang niet altijd zichtbaar. Echografie kan helpen bij de differentiatie met oppervlakkige abscessen, maar wordt vanwege de geringe sensitiviteit en specificiteit over het algemeen ontraden. Veel gevoeliger zijn de afwijkingen die op CT- en MRI-scans worden gevonden. Deze bevindingen kunnen behulpzaam zijn bij het vroegtijdig stellen van de diagnose en het bepalen van de uitgebreidheid van de infectie, maar dit onderzoek neemt tegelijkertijd relatief veel tijd in beslag, die ten koste gaat van de inzet van chirurgisch exfolratie en debridement. Dit vertaalt zich daarna terug als meer amputaties en hogere mortaliteit. Het is bij deze aandoening bijna 'shoot first, ask questions later'. Als de diagnose necrotiserende fasciitis klinische wordt overwogen, moet elke delay van de chirurgische interventie worden vermeden.

**Aanbevelingen**

Een MRI-scan en/of CT-scan wordt niet aanbevolen om de diagnose fasciitis necroticans meer aannemelijk te maken, dan wel de chirurgische en /of medische behandeling aan te passen.

**Slotconclusie**

<b>Niveau 3</b>	De diagnose necrotiserende fasciitis berust op een heelkundige beoordeling van de status localis bij operatie (afwaswater-pus, losliggende fascie, niveau ontstekingsinfiltraat). In geval van twijfel kan beeldvorming, of tijdens chirurgische exploratieweefselonderzoek en evt. vriescoupes worden verricht. Echter, een leukocytentelling in vriescoupe materiaal is discutabel en waarschijnlijk een niet-gelukkig gekozen maat voor mate van uitbreiding. Een van de kenmerken van ontsteking bij necrotiserende fasciitis is nu juist dat het leukocytenarm is.
-----------------	---

**Slotaanbeveling**

Indien het onderzoek naar de onder lokaal gesondeerde fascie suggestief is voor fasciitis necroticans dient de patiënt zo snel mogelijk te worden geopereerd.

**Therapie**

Fasciitis necroticans kan in enkele uren fataal verlopen. Het betreft een 'medical emergency' en chirurgische consultatie moet zo snel mogelijk worden gerealiseerd en operatieve interventie tijdig verricht omdat de weke delen infectie zeer snel kan uitbreiden, en de shock en multiorgaanfalen chirurgie in een latere fase onmogelijk maken.

De behandeling is primair chirurgisch. De infectiehaard moet agressief chirurgisch gedraineerd, per compartiment opengelegd of gesaneerd.

De tweede pijler van de behandeling bestaat uit brede antibiotische behandeling, welke meteen bij de eerste tekenen van sepsis en/of necrotische fasciitis wordt gestart en later aan de hand van kweekresultaten en resistentiepatronen kan worden bijgesteld.

Behalve een monobacteriële infectie met groep A streptokokken kan het ook multibacteriële infectie betreffen met diverse bacteriën zoals streptokokken/ stafylokokken, coliforme gramnegatieve bacteriën *Pseudomonas aeruginosa* en diverse obligaat anaerobe bacteriën (zoals *Bacteroides sp*, *Clostridium sp*. en peptostreptococci).

gericht tegen gram-negatieve, gram-positieve en anaerobe bacteriën.

**Aanbevelingen**

Bij het vermoeden op fasciitis necroticans moet de patiënt met spoed verwezen worden naar de chirurg voor chirurgische exploratie met debridement. Daarnaast worden intraveneus toegediende antibiotica gericht tegen de te verwachte verwekkers gegeven.

**Afspraken tussen eerste en tweede lijn**

Indien aan het eind van de antibioticumkuur (arbitraire periode) het oedeem persisteert wordt aanbevolen ambulante compressietherapie toe te passen, totdat het oedeem is verdwenen; en daarna in de oedeemvrije fase een therapeutische elastische kous (TEK).

Verwijzing naar de tweedelij is geïndiceerd bij: 1. een ernstig zieke patiënt met een verminderde weerstand of verwijs met spoed naar een chirurg bij het vermoeden van necrotiserende fasciitis; 2. onvoldoende reactie na 2 tot 3 dagen tijdens behandeling met flucloxacilline; 3. frequente recidieven ( $\geq 2$  per jaar) ondanks preventieve behandeling. Bij terugverwijzing naar de huisarts vindt overdracht plaats middels een brief bij ontslag uit het ziekenhuis met informatie over therapie en controlebeleid.

## Literatuur

- Andreasen TJ, Green SD, Childers BJ. Massive infectious soft-tissue injury: diagnosis and management of necrotizing fasciitis and purpura fulminans. *Plastic & Reconstructive Surgery* 2001; 107: 1025-35.
- Anaya DA, Dellinger EP. Necrotizing soft-tissue infection: diagnosis and management. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 705–10.
- Arsenault K, Rielly L, Wise H. Effects of complete decongestive therapy on the incidence rate of hospitalization for the management of recurrent cellulitis in adults with lymphedema. *Rehabil Oncol* 2011; 29: 14-20.
- Astorino T, Genrich I, Macgregor L, Victor CS, Eckhouse DR, Barbour L. Necrotizing fasciitis: early detection may save your patient's limb. *Orthopaedic Nursing* 2009; 28: 70-6.
- Bailey E, Kroshinsky D. Cellulitis: diagnosis and management. *Dermatol Ther* 2011; 24: 229-39.
- Bartholomeeusen S, Vandenbroucke J, Truyers C, Buntinx F. Epidemiology and comorbidity of erysipelas in primary care. *Dermatol* 2007; 215: 118-22.
- Bates DO. An interstitial hypothesis for breast cancer related lymphoedema. *Pathophysiol* 2010; 17: 289–94.
- Bergkvist PI, Sjöbeck K. Antibiotic and prednisolone therapy of erysipelas: A randomized, double blind, placebo-controlled study. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 377–82.
- Bernard P, Toty L, Mounier M, Denis F, Bonnetblanc JM. Early detection of streptococcal group antigens in skin samples by latex particle agglutination. *Arch Dermatol* 1987; 123: 468–70.
- Bingol-Kologlu M, Yildiz RV, Alper B, Yagmurlu A, Ciftci E, Gokcora IH, et al. Necrotizing fasciitis in children: diagnostic and therapeutic aspects. *J Ped Surg* 2007; 42: 1892-7.
- Bjornsdottir S, Gottfredsson M, Thorisdottir AS, Gunnarsson GB, Rikardsdottir H, Kristjansson M, et al. Risk factors for acute cellulitis of the lower limb: a prospective case-control study. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1416-22.
- Brook I, Frazier EH. Clinical features and aerobic and anaerobic microbiological characteristics of cellulitis. *Arch Surg* 1995; 130: 786–92.
- Brothers TE, Tagge DU, Stutley JE, Conway WF, Del SH, Jr., Byrne TK. Magnetic resonance imaging differentiates between necrotizing and non-necrotizing fasciitis of the lower extremity. *J Am Coll Surg* 1998; 187: 416-21.
- Carratala J, Roson B, Fernandez-Sabe N, Shaw E, del RO, Rivera A, et al. Factors associated with complications and mortality in adult patients hospitalized for infectious cellulitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Di* 2003; 22: 151-7.
- Chira S, Miller LG. Short report: *Staphylococcus aureus* is the most common identified cause of cellulitis: a systematic review. *Epidemiol Infect* 2010; 138: 313-7.
- Chosidow O, Le Cleach L. Prophylactic antibiotics for the prevention of cellulitis (erysipelas) of the leg. A commentary. *Br J Dermatol* 2012; 166: 6.
- Corwin P, Toop L, McGeoch G, Than M, Wynn-Thomas S, Wells JE, et al. Randomised controlled trial of intravenous antibiotic treatment for cellulitis at home compared with hospital. *Brit Med J* 2005; 330: 129.
- Cox NH, Colver GB, Paterson WD. Management and morbidity of cellulitis of the leg. *J Roy Soc Med* 1998; 91: 634–7.
- Cox NH. Oedema as a risk factor for multiple episodes of cellulitis of erysipelas of the lower leg: a series with community follow-up. *Br J Dermatol* 2006; 155: 947-50.
- CREST guidelines on the management of cellulitis in adults, 2005.
- Damstra RJ, van Steensel MA, Boomsma JH, Nelemans P, Veraart JC. Erysipelas as a sign of subclinical primary lymphoedema: a prospective quantitative scintigraphic study of 40 patients with unilateral erysipelas of the leg. *Brit J Dermatol* 2008; 158: 1210-5.
- Davis SL, McKinnon PS, Hall LM, Delgado G, Jr., Rose W, Wilson RF, et al. Daptomycin versus vancomycin for complicated skin and skin structure infections: clinical and economic outcomes. *Pharmacother* 2007; 27: 1611-8.
- Dupuy A, Benchikhi H, Roujeau JC, Bernard P, Vaillant L, Chosidow O, et al. Risk factors for erysipelas of the leg (cellulitis): Case-control study. *Brit Med J* 1999; 318: 1591–4.
- Duvanel T, Auckenthaler R, Rohner P, Harms M, Saurat JH. Quantitative cultures of biopsy specimens from cutaneous cellulitis. *Arch Intern Med* 1989; 149: 293-6.
- Ellis Simonsen SM, van Orman ER, Hatch BE, Jones SS, Gren LH, Hegmann KT, et al. Cellulitis incidence in a defined population. *Epidemiol Infect* 2006; 134: 293-9.
- Epperly TD. The value of needle aspiration in the management of cellulitis. *J Fam Pract* 1986; 23: 337-40.
- Eriksson B, Jorup-Ronstrom C, Karkkonen K, Sjöblom AC, Holm SE. Erysipelas: clinical and bacteriologic spectrum and serological aspects. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 1091-8.
- Eron LJ, Lipsky BA, Low DE, Nathwani D, Tice AD, Volturo GA. Managing skin and soft tissue infections: expert panel recommendations on key decision points. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52 S1: 3-17.

- Figtree M, Konecny P, Jennings Z, Goh C, Krilis SA, Miyakis S. Risk stratification and outcome of cellulitis admitted to hospital. *J Infect* 2010; 60: 431-9.
- Fleisher G, Ludwig S. Cellulitis: a prospective study. *Ann Emerg Med* 1980; 9: 246-9 (a).
- Fleisher G, Ludwig S, Campos J. Cellulitis: bacterial etiology, clinical features, and laboratory findings. *J Pediatr* 1980; 97: 591-3 (b).
- Gabillot-Carre M, Roujeau JC. Acute bacterial skin infections and cellulitis. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20: 118-23.
- Goettsch W, Bouwes Bavinck J, Herings R. Burden of illness of bacterial cellulitis and erysipelas of the leg in the Netherlands. *Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 834-9.
- Goldgeier MH. The microbial evaluation of acute cellulitis. *Cutis* 1983; 31: 649-50.
- Grayson ML, McDonald M, Gibson K, Athan E, Munckhof WJ, Paull P, et al. Once-daily intravenous cefazolin plus oral probenecid is equivalent to once-daily intravenous ceftriaxone plus oral placebo for the treatment of moderate-to-severe cellulitis in adults. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1440-8.
- Halpern J, Holder R, Langford NJ. Ethnicity and other risk factors for acute lower limb cellulitis: a U.K.-based prospective case-control study. *Brit J Dermatol* 2008; 158: 1288-92.
- Hasman S, Matteucci P, Stanley PRW, Hart NB. Necrotising fasciitis. *Brit Med J* 2005; 330: 830-3.
- Hirschmann JV, Raug CJ. Lower limb cellulitis and its mimics: Part I. Lower limb cellulitis. *J Am Ass Dermatol* 2012; 67: 163.e1-12.
- Hook EW, III, Hooton TM, Horton CA, Coyle MB, Ramsey PG, Turck M. Microbiologic evaluation of cutaneous cellulitis in adults. *Arch Intern Med* 1986; 146: 295-7.
- Jorup-Rönström C, Britton S. Recurrent erysipelas: Predisposing factors and costs of prophylaxis. *Infection* 1987; 15: 105-6.
- Karppelin M, Siljander T, Vuopio-Varkila J, Kere J, Huhtala H, Vuento R, et al. Factors predisposing to acute and recurrent bacterial non-necrotizing cellulitis in hospitalized patients: a prospective case-control study. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 729-34.
- Kilburn SA, Featherstone P, Higgins B, Brindle R. Interventions for cellulitis and erysipelas. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 6. Art. No.: CD004299. DOI: 10.1002/14651858.CD004299.pub2.
- Koutkia P, Mylonakis E, Boyce J. Cellulitis: evaluation of possible predisposing factors in hospitalized patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 34: 325-7.
- Krasagakis K, Samonis G, Valachis A, Maniatakis P, Evangelou G, Tosca A. Local complications of erysipelas: a study of associated risk factors. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36: 351-4.
- Krasagakis K, Valachis A, Maniatakis P, Kruger-Krasagakis S, Samonis G, Tosca AD. Analysis of epidemiology, clinical features and management of erysipelas. *Int J Dermatol* 2010; 49: 1012-7.
- Kremer M, Zuckerman R, Avraham Z, Raz R. Long-term antimicrobial therapy in the prevention of recurrent soft-tissue infections. *J Infect* 1991; 22: 37-40.
- Lazzarini L, Conti E, Tositti G, de LF. Erysipelas and cellulitis: clinical and microbiological spectrum in an Italian tertiary care hospital. *J Infect* 2005; 51: 383-9.
- Leder K, Turnidge JD, Grayson ML. Home-based treatment of cellulitis with twice-daily cefazolin. *Med J Aust* 1998; 169: 519-22.
- Leppard BJ, Seal DV, Colman G, Hallas G. The value of bacteriology and serology in the diagnosis of cellulitis and erysipelas. *Brit J Dermatol* 1985; 112: 559-67.
- Liles DK, Dall LH. Needle aspiration for diagnosis of cellulitis. *Cutis* 1985; 36: 63-4.
- Van der Linden MW, Westert GP, De Bakker DH, Schellevis FG. Klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk. Utrecht/Bilthoven: NIVEL/RIVM, 2004.
- Van de Lisdonk EH, Van den Bosch WJHM, Huygens FJA, Lagro-Janssen ALM. Ziekten in de huisartspraktijk. 4e druk. Maarssen: Elsevier/Bunge, 2003.
- Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e18.
- Madaras-Kelly KJ, Remington RE, Oliphant CM, Sloan KL, Bearden DT. Efficacy of oral beta-lactam versus non-beta-lactam treatment of uncomplicated cellulitis. *Am J Med* 2008; 121: 419-25.
- Majeski J, Majeski E. Necrotizing fasciitis: improved survival with early recognition by tissue biopsy and aggressive surgical treatment. *South Med J* 1997; 90: 1065-8.
- Mallon E, Powell S, Mortimer P, Ryan TJ. Evidence for altered cell-mediated immunity in postmastectomy lymphoedema. *Br J Dermatol* 1997; 137: 928-33.

- McNamara DR, Tleyjeh IM, Berbari EF, Lahr BD, Martinez J, Mirzoyev SA, et al. A predictive model of recurrent lower extremity cellulitis in a population-based cohort. *Arch Intern Med* 2007; 167: 709-15.
- Modi S, Stanton AWB, Svensson WE, Peters AM, Mortimer PS, Levick JR. Human lymphatic pumping measured in healthy and lymphoedematous arms by lymphatic congestion lymphoscintigraphy. *J Physiol* 2007; 15: 271-85.
- Mokni M, Dupuy A, Denguezli M, Dhaoui R, Bouassida S, Amri M, et al. Risk factors for erysipelas of the leg in Tunisia: A multicenter case-control study. *Dermatol* 2006; 212: 108-12.
- Morpeth SC, Chambers ST, Gallagher K, Frampton C, Pithie AD. Lower limb cellulitis: features associated with length of hospital stay. *J Infect* 2006; 52: 23-9.
- Murray H, Stiell I, Wells G. Treatment failure in emergency department patients with cellulitis. *Can J Emerg Med* 2005; 7: 228-34.
- Newell PM, Norden CW. Value of needle aspiration in bacteriologic diagnosis of cellulitis in adults. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 401-4.
- Ong RSG, De Waal MWM, De Jong J. RNUH-LEO Basisrapport XI, jaarverslag 2003 en 2004. Leiden: LUMC Afdeling Huisartsgeneeskunde en Verpleeghuisgeneeskunde, 2005.
- PATCH Trial Team UK. Prophylactic antibiotics for the prevention of cellulitis (erysipelas) of the leg: results of the U.K. Dermatology Clinical Trials Network's PATCH II trial. *Br J Dermatol* 2012; 166: 169-78.
- Pavlotsky F, Amrani S, Trau H. Recurrent erysipelas: Risk factors. *J Deut Dermatol Ges* 2004; 2: 89-95.
- Peralta G, Padron E, Roiz MP, De B, I, Garrido JC, Talledo F, et al. Risk factors for bacteremia in patients with limb cellulitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 619-26.
- Pereira De Godoy JM, Galacini MP, Yoshino RM, Marinelli BR, Foroni Casas AL. Epidemiological data and comorbidities of 428 patients hospitalized with erysipelas. *Angiol* 2010; 61: 492-4.
- Pertel PE, Eisenstein BI, Link AS, Donfrid B, Biermann EJ, Bernard P, et al. The efficacy and safety of daptomycin vs. vancomycin for the treatment of cellulitis and erysipelas. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 368-75.
- Raju S, Tackett P, Jr., Neglen P. Spontaneous onset of bacterial cellulitis in lower limbs with chronic obstructive venous disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 36: 606-10.
- Rockson SG. The lymphaticovenous spectrum of edema. *Lymphat Res Biol* 2009; 7: 125.
- Rockson SG. The unique biology of lymphatic edema. *Lymphat Res Biol* 2009; 7: 97-100.
- Rodriguez RM, Abdullah R, Miller R, Barry L, Lungstras-Bufler K, Bufler P, et al. A pilot study of cytokine levels and white blood cell counts in the diagnosis of necrotizing fasciitis. *Am J Emer Med* 2006; 24: 58-61.
- Roldan YB, Mata-Essayag S, Hartung C. Erysipelas and tinea pedis. *Mycoses* 2000; 43: 181-3.
- Roujeau JC, Sigurgeirsson B, Korting HC, Kerl H, Paul C. Chronic dermatomycoses of the foot as risk factors for acute bacterial cellulitis of the leg: A case-control study. *Dermatol* 2004; 209: 301-7.
- Sachs MK, Pilgrim C. Ampicillin/sulbactam compared with cefazolin or cefoxitin for the treatment of skin and skin structure infections. *Drug Invest* 1990; 2: 173-83.
- Sachs MK. The optimum use of needle aspiration in the bacteriologic diagnosis of cellulitis in adults. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1907-12.
- Sarani B, Strong M, Pascual J, Schwab CW. Necrotizing Fasciitis: Current Concepts and Review of the Literature. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 279-88.
- Schmid MR, Kossmann T, Diewell S. Differentiation of necrotizing fasciitis and cellulitis using MR imaging. *Am J Rad* 1998; 3: 615-20.
- Semel JD, Goldin H. Association of athlete's foot with cellulitis of the lower extremities: diagnostic value of bacterial cultures of ipsilateral interdigital space samples. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 1162-4.
- Serdar ZA, Akcay SS, Inan A, Dagli O. Evaluation of microbiological spectrum and risk factors of cellulitis in hospitalized patients. *Cut Ocul Toxicol* 2011; 30: 221-4.
- Shields JD. Lymphatics: at the interface of immunity, tolerance, and tumor metastasis. *Microcirc* 2011; 18: 517-31.
- Sigurdsson AF, Gudmundsson S. The etiology of bacterial cellulitis as determined by fine-needle aspiration. *Scand J Infect Dis* 1989; 21: 537-42.
- Simonart T, Nakafusa J, Narisawa Y. The importance of serum creatine phosphokinase level in the early diagnosis and microbiological evaluation of necrotizing fasciitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 687-90.
- Simonart T, Simonart JM, Derdelinckx I, De DG, Verleysen A, Verraes S, et al. Value of standard laboratory tests for the early recognition of group A beta-hemolytic streptococcal necrotizing fasciitis. *Clin Infect Dis* 2001; 32: E9-12.
- Sjoblom AC, Eriksson B, Jorup-Ronstrom C, Karkkonen K, Lindqvist M. Antibiotic prophylaxis in recurrent erysipelas. *Infect* 1993; 21: 390-3.

- Soc Fr Derm. Conférence de consensus: Erysipèle et fasciite nécrosante: prise en charge. *Ann Dermatol Venereol* 2001; 128: 458-82.
- Soo JK, Bicanic TA, Heenan S, Mortimer PS. Lymphatic abnormalities demonstrated by lymphoscintigraphy after lower limb cellulitis. *Brit J Dermatol* 2008; 158: 1350-3.
- Stalbow J. Preventing cellulitis in older people with persistent lower limb oedema. *Brit J Nurs* 2004; 13: 725-32.
- Stamenkovic I, Lew PD. Early recognition of potentially fatal necrotizing fasciitis. The use of frozen-section biopsy. *N Engl J Med* 1984; 310: 1689-93.
- Stanton AWB, Modi S, Mellor RH, Levick JR, Mortimer PS. Recent advances in breast cancer-related lymphedema of the arm: lymphatic pump failure and predisposing factors. *Lymphat Res Biol* 2009; 7: 29-45.
- Stein GE, Schooley SL, Havlicek DH, Nix DE. Outpatient intravenous antibiotic therapy compared with oral linezolid in patients with skin and soft tissue infections: A pharmaco-economic analysis. *Infect Dis Clin Pract* 2008; 16: 235-9.
- Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett DE, Dellinger P, Goldstein EJC, et al. IDSA Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft-Tissue Infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1373-406.
- Stöberl C, Patsch H. Erysipelas and lymphedema--egg or hen?. *Z Hautkr* 1987; 62: 56-62.
- Szilagyi A, Mendelson J, Portnoy J. Cellulitis of the skin: clinical observations of 50 cases. *Can Fam Phys* 1982; 28: 1399-1402.
- Tan R, Newberry DJ, Arts GJ, Onwuamaegbu ME. The design, characteristics and predictors of mortality in the North of England Cellulitis Treatment Assessment (NECTA). *Int J Clin Pract* 2007; 61: 1889-93.
- Thomas KS, UK Dermatology Clinical Trials Network's PATCH study group. Studying a disease with no home--lessons in trial recruitment from the PATCH II study. *Trials* 2010; 11: 22.
- Urschel JD. Necrotizing soft tissue infections. *Postgrad Med J* 1999; 75: 645-9.
- Vaillant L. Erysipelas and lymphedema. *Phlebology* 2007; 14: 120-4.
- Vick-Fragoso R, Hernandez-Oliva G, Cruz-Alcazar J, Amabile-Cuevas CF, Arvis P, Reimnitz P, et al. Efficacy and safety of sequential intravenous/oral moxifloxacin vs intravenous/oral amoxicillin/clavulanate for complicated skin and skin structure infections. *Infect* 2009; 37: 407-17.
- Wall DB, de VC, Black S, Klein SR. Objective criteria may assist in distinguishing necrotizing fasciitis from nonnecrotizing soft tissue infection. *Am J Surg* 2000; 179: 17-21.
- Wang JH, Liu YC, Cheng DL, Yen MY, Chen YS, Wang JH, et al. Role of benzathine penicillin G in prophylaxis for recurrent streptococcal cellulitis of the lower legs. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 685-9.
- Wang TL, Hung CR. Role of tissue oxygen saturation monitoring in diagnosing necrotizing fasciitis of the lower limbs. *Ann Emerg Med* 2004; 44: 222-8.
- Weigelt J, Itani K, Stevens D, Lau W, Dryden M, Knirsch C, et al. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Ag Chemother* 2005; 49: 2260-6.
- Wielink G, Koning S, Oosterhout RM, Wetzels R, Nijman FC, Draijer LW. NHG-Standaard Bacteriële huidinfecties (Eerste herziening). *Huisarts Wet* 2007; 50: 426-44.
- Wong CH, Chang HC, Pasupathy S, Khin LW, Tan JL, Low CO. Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85: 1454-60.
- Wong CH, Khin LW, Heng KS, Tan KC, Low CO. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. *Crit Care Med* 2004; 32: 1535-41.
- Zacharias N, Velmahos C et al. Diagnosis of necrotising soft tissue infections by computed tomography. *Arch Surg* 2010; 145: 452-55.



**Bijlage 1. Literatuursearch en -selectie****Zoekstrategie UV 1 door Monique Wessels:**

1. Welke waarde heeft aanvullend laboratorium onderzoek bij het stellen van de diagnose erysipelas /cellulitis?

**Zoektermen: Cellulitis, erysipelas, C-reactive protein, blood sedimentation, ESR, erysipelas/diagnosis, cellulitis/diagnosis, leukocyte count, laboratory techniques and procedures, antistreptolysin, serologic tests, anti nuclear antibodies**

Limits: Engels, nederlands  
Geen jaartal limitatie

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>

Search Strategy:

- 
- 1 Erysipelas/ (1076)
  - 2 Erysipelas.ti,ab. (1558)
  - 3 Cellulitis/ (5899)
  - 4 cellulitis.ti,ab. (5370)
  - 5 or/1-4 (10406)
  - 6 (Erysipelas and cellulitis: clinical and microbiological spectrum in an Italian tertiary care hospital).m\_titl. (1)
  - 7 1 or 2 (1912)
  - 8 3 or 4 (8695)
  - 9 7 and 8 (201)
  - 10 "Blood Sedimentation"/ (9553)
  - 11 "C-Reactive Protein"/ (23969)
  - 12 (ESR or "erythrocyte sedimentation rate\*").ti,ab. (17494)
  - 13 "Blood Sedimentation".ti,ab. (615)
  - 14 (Blood adj3 Sediment\*).ti,ab. (1185)
  - 15 Erysipelas/di [Diagnosis] (238)
  - 16 Cellulitis/di [Diagnosis] (1148)
  - 17 exp Leukocyte Count/ (72972)
  - 18 "Leukocyte Count".ti,ab. (4259)
  - 19 exp "Laboratory Techniques and Procedures"/ (0)
  - 20 Antistreptolysin/ (1547)
  - 21 Antistreptolysin.ti,ab. (1020)
  - 22 exp Serologic Tests/ (161726)
  - 23 Antibodies, Antinuclear/ (12365)
  - 24 "Antinuclear Antibodies".ti,ab. (3751)
  - 25 exp Skin Diseases/di, mi [Diagnosis, Microbiology] (128567)
  - 26 exp Skin Diseases, Infectious/di, mi [Diagnosis, Microbiology] (31986)
  - 27 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 (418293)
  - 28 9 and 27 (93)
  - 29 exp Diagnosis, Differential/ (347003)
  - 30 differentia\*.ti,ab. (726046)
  - 31 29 or 30 (1006424)
  - 32 9 and 31 (33)
  - 33 28 or 32 (101)
  - 34 limit 33 to (dutch or english) (75 resultaten)

**Zoekstrategie UV 2 door Monique Wessels:**

2. Welke waarde hebben een kweek van de porte d'entree, een aspiraats of een huidbiopt bij patiënten met afwijkend beloop van de erysipelas/cellulitis?

**Zoektermen: fine needle biopsy, biopsy, cell culture techniques, culture, aspirate, cellulitis, erysipelas, staphylococcal infections/diagnosis, streptococcal infections/diagnosis**

Domein: patiënten met erysipelas/cellulitis met een afwijkend beloop (bv. niet reagerend op penicilline of afwijkende anamnese).

Determinant: een aspiraats, huidbiopt

Uitkomst: positief voorspellende waarde van een huidbiopt ten opzichte van een kweek van de porte 'd entree en de positief voorspellende waarde van een aspiraats ten opzichte van een kweek van de porte 'd entree.

Limits: Engels, nederlands

Geen jaartal limitatie

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>

Search Strategy:

```

1 Erysipelas/ (1076)
2 Erysipelas.ti,ab. (1558)
3 Cellulitis/ (5899)
4 cellulitis.ti,ab. (5370)
5 or/1-4 (10406)
6 "Microbiologic evaluation of cutaneous cellulitis in adults".ti,ab. (1)
7 exp Staphylococcal Infections/di, mi [Diagnosis, Microbiology] (16844)
8 Streptococcus pyogenes/ip [Isolation & Purification] (2721)
9 exp Staphylococcus/ip [Isolation & Purification] (18061)
10 exp Streptococcal Infections/di, mi [Diagnosis, Microbiology] (19241)
11 or/7-10 (46913)
12 5 and 11 (908)
13 exp Culture Techniques/ (130390)
14 Culture*.ti,ab. (694643)
15 13 or 14 (756996)
16 12 and 15 (155)
17 aspirate*.ti,ab. (21267)
18 Biopsy, Fine-Needle/ (6726)
19 biop*.ti,ab. (302501)
20 17 or 18 or 19 (324070)
21 12 and 20 (33)
22 16 or 21 (171)
23 exp "Sensitivity and Specificity"/ (342804)
24 exp Diagnostic Errors/ (83925)
25 (Sensitivity or Specificity or "predictive value").ti,ab. (633391)
26 23 or 24 or 25 (925043)
27 ((abnormal or atypical) adj6 (Erysipelas or Cellulitis)).ti,ab. (30)
28 27 and 12 (6)
29 5 and 15 and 20 (115)
30 5 and (15 or 20) and 26 (63)
31 28 or 29 or 30 (176)
32 limit 31 to (dutch or english) (158 artikelen)

```



## Zoekstrategie UV 3 door Monique Wessels:

### 3. Welke diagnostische interventies zijn van belang voor het diagnosticeren van een fasciitis necroticans?

**Zoektermen: diagnostic techniques, diagnostic tests, diagnosis, fasciitis, necrotizing**

Domein: Patiënten met symptomen van fasciitis

Determinant: diagnostische testen

Uitkomst: Uitsluiten fasciitis necroticans

Limits: Engels, nederlands

Geen jaartal limitatie

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>

Search Strategy:

```

-----
1  *Fasciitis, Necrotizing/ (1463)
2  (necrotizing adj2 fasci*).ti. (1414)
3  1 or 2 (1893)
4  Fasciitis, Necrotizing/di, mi [Diagnosis, Microbiology] (1051)
5  exp "Diagnostic Techniques and Procedures"/ (4987097)
6  4 or 5 (4987940)
7  3 and 6 (1056)
8  Necrotizing fasciitis.m_titl. (1379)
9  tokuda y.au. (438)
10 8 and 9 (1)
11 7 and 10 (1)
12 (Diagnosis and management of necrotising fasciitis).m_titl. (1)
13 "Necrotizing fasciitis: review of pathophysiology, diagnosis, and".m_titl. (1)
14 11 or 12 or 13 (3)
15 7 and 14 (3)
16 Biopsy/ (124667)
17 biop*.ti,ab. (302501)
18 diagnos*.ti. (402149)
19 6 or 16 or 17 or 18 (5320382)
20 19 and 7 (1056)
Zoekfilter SR and 20 (7)
52 exp Extremities/ (236024)
53 (extremit* or limb* or arm* or leg* or hand* or foot or feet).ti,ab. (864545)
54 52 or 53 (987851)
55 20 and 54 (272)
57 limit 55 to (yr="1990 -Current" and (dutch or english)) (216)
63 Erysipelas/ (1076)
64 Erysipelas.ti,ab. (1558)
65 Cellulitis/ (5899)
66 cellulitis.ti,ab. (5370)
67 or/63-66 (10406)
68 20 and 67 (103)
69 limit 68 to (yr="1990 -Current" and (dutch or english)) (78)
70 57 or 69 (265)
72 70 not 49 (263 artikelen)

```

## Zoekstrategie UV 4 door Monique Wessels:

### 4. Wat zijn voorspellers voor een ernstig beloop van erysipelas en cellulitis?

**Zoektermen: sepsis, erysipelas, erysipelas/complications, cellulitis, hospitalization, fasciitis necroticans, risk factors, mortality**

Domein: erysipelas, cellulitis

Determinant: Voorspellers in de zin van onderliggend lijden. (oa. bepaalde verwekkers, verminderde weerstand van de patiënt zoals neutropenie, diabetes mellitus, SLE, arterieel/veneus vaatlijden, lymfoedeem)

Uitkomst: risico op een ernstig beloop = opname in het ziekenhuis, ernstige complicaties (oa. fasciitis necroticans, sepsis)

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>

Search Strategy:

```

-----
1  *Erysipelas/ (806)
2  Erysipelas.ti. (1044)
3  *Cellulitis/ (3736)
4  cellulitis.ti. (2072)
5  or/1-4 (5199)
6  Fasciitis, Necrotizing/ (1770)
7  "Necrotizing fasci*".ti,ab. (2182)
8  exp Sepsis/ (80524)
9  sepsis.ti,ab. (54026)
10 (blood adj2 poisoning).ti,ab. (107)
11 Erysipelas/co [Complications] (156)
12 Cellulitis/co [Complications] (758)
13 exp Mortality/ (240291)
14 Mortality.ti,ab. (375677)
15 exp Hospitalization/ (134776)
16 ("length of stay" or readmission* or hospitalization or LOS).ti,ab. (93118)
17 comorbidity/ (52104)
18 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 (827978)
19 5 and 18 (1182)
24 Risk Factors/ (463665)
25 exp Prognosis/ (896180)
26 (prognosis or "risk factors" or prognostic or determinants or features or characteristics or
    predispos* or precipat*).ti,ab. (1475043)
27 Venous Insufficiency/ or "Venous Insufficienc*".ti,ab. (6064)
28 Lymphedema/ or Lymphedema*.ti,ab. (7168)
29 24 or 25 or 26 or 27 or 28 (2408535)
30 19 and 29 (283)
31 limit 30 to (dutch or english) (182)
34 Zoekfilter Sr (3)
35 (meta adj analy$.tw. (39003)
62 31 and 61 (3)
63 31 not 62 (179)

```

## Zoekstrategie UV 5 door Monique Wessels:

5. Wat zijn de risicofactoren/ predisponerende factoren op het ontstaan van een erysipelas en cellulitis.

**Zoektermen: erysipelas, cellulitis, risk factors, Precipitating Factors, predisposing factors**

Domein: erysipelas, cellulitis

Determinant: Risicofactoren in de zin van onderliggend lijden. (oa. verminderde weerstand van de patiënt zoals neutropenie, diabetes mellitus, arterieel/veneus vaatlijden, lymfoedeem)

Uitkomst: risico op het ontstaan van cellulitis / erysipelas

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>

Search Strategy:

- 
- 1 \*Erysipelas/ (806)
  - 2 Erysipelas.ti. (1044)
  - 3 \*Cellulitis/ (3736)
  - 4 cellulitis.ti. (2072)
  - 5 or/1-4 (5199)
  - 6 Risk Factors/ (463665)
  - 7 exp Prognosis/ (896180)
  - 8 (prognosis or "risk factors" or prognostic or determinants or features or characteristics or predispos\* or precipat\*).ti,ab. (1475043)
  - 9 Venous Insufficiency/ or "Venous Insufficienc\*".ti,ab. (6064)
  - 10 Lymphedema/ or Lymphedema\*.ti,ab. (7168)
  - 11 comorbidity/ (52104)
  - 12 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 (2433258)
  - 43 Erysipelas/ep, et [Epidemiology, Etiology] (211)
  - 44 Cellulitis/ep, et [Epidemiology, Etiology] (1837)
  - 45 (etiolog\* or incidence or epidemiolog\*).ti,ab. (761489)
  - 46 43 or 44 or 45 (763284)
  - 47 42 and 46 (331)
  - 48 limit 47 to (dutch or english) (200)
  - 53 limit 52 to animals (5)
  - 54 limit 48 to animals (18)
  - 55 limit 54 to humans (5)
  - 56 48 not (54 not 55) (187)



## Zoekstrategie UV 6 door Monique Wessels:

### 6. Wat is de beste antibiotische behandeling van recidiverende erysipelas?

**Zoektermen:** treatment, antibiotic prophylaxis, recurrent erysipelas/cellulitis, penicillin

Domein: recidiverende erysipelas (> 2 maal erysipelas op dezelfde plek)

Determinant: behandeling met antibiotica (duur, oraal of IM en 'on demand' behandeling)

Uitkomst: kans op optreden recidieven en complicaties

#### Medline

- 4 \*Erysipelas/ (807)
  - 5 Erysipelas.ti,ab. (1560)
  - 6 \*Cellulitis/ (3738)
  - 7 cellulitis.ti,ab. (5378)
  - 8 or/4-7 (8662)
  - 9 Recurrence/ (143009)
  - 10 recur\*.ti,ab. (333246)
  - 11 9 or 10 (409472)
  - 12 Antibiotic prophylaxis in recurrent erysipelas.m\_titl. (1)
  - 13 The prevention of recurrent erysipelas.m\_titl. (6)
  - 14 Prophylactic antibiotics in recurrent erysipelas.m\_titl. (2)
  - 15 12 or 13 or 14 (9)
  - 16 8 and 11 (838)
  - 17 Antibiotic Prophylaxis/ (7253)
  - 18 (Prophyla\* adj3 antibiotic\*).ti,ab. (10319)
  - 19 Erysipelas/dt, pc [Drug Therapy, Prevention & Control] (313)
  - 20 Cellulitis/dt, pc [Drug Therapy, Prevention & Control] (1205)
  - 21 exp Anti-Bacterial Agents/ad, tu [Administration & Dosage, Therapeutic Use] (214620)
  - 22 exp Penicillins/ad, tu [Administration & Dosage, Therapeutic Use] (32841)
  - 23 pheneticillin.ti,ab. (9)
  - 24 or/17-23 (229655)
  - 25 16 and 24 (255)
  - 26 limit 25 to (dutch or english) (161)
- Geen SR (filter)
- 56 RCT (filter) (20)

#### Embase:

erysipelas'/exp/mj OR 'cellulitis'/exp/mj OR erysipelas:ab,ti OR cellulitis:ab,ti  
 AND ('recurrent disease'/exp OR 'recurrence risk'/exp OR recurren\*:ab,ti) AND  
 ('antibiotic prophylaxis'/exp/mj OR (prophyla\* NEAR/3 antibiotic\*):ab,ti OR  
 'erysipelas'/exp/mj/dm\_dt,dm\_pc OR 'cellulitis'/exp/mj/dm\_dt,dm\_pc OR  
 'antiinfective agent'/exp/mj/dd\_do,dd\_dt,dd\_ad OR  
 'penicillin derivative'/exp/mj/dd\_do,dd\_dt,dd\_ad OR pheneticillin\*:ab,ti) AND  
 ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim AND ('clinical trial'/exp OR  
 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp

OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp  
OR rct:ab,ti OR random\*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised  
controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo\*:ab,ti)  
16 RCTs, geen SR, 6 dubbel  
30 refs.

Vragen, opmerkingen: referenties in RM-bestand

(Mogelijke ) systematische reviews (0)

(Mogelijke) randomized controlled trials (RCTs) ((30) – in RM-bestand

## Bijlage 2. Evidence tabellen

Auteur, jaar	Opzet	Doel	Setting	Aantal patiënten	Meth. kenmerken	Ziekte	Uitkomst-maten	Resultaten	Opmerking
Damstra, 2008	prospectief	Lymfavloedstoornis benen na eerste erysipelas	Klinische opname	40	Kwantitatieve lymfscan. Patiënten niet bekend met oedeem / lymfoedeem	erysipelas	Kans op lymfavloedstoornis aan beide benen als teken van reeds aanwezig lymfstoornis	83% stoornis aan zijde erysipelas, 79% stoornis aan "gezonde zijde"	Zeer sterke correlatie
Soo, 2008	prospectief	1 <sup>e</sup> of herhaalde erysipelas aan een been	klinisch	15	kwalitatieve lymfscan. Patiënten niet bekend met oedeem / lymfoedeem	erysipelas	Kwalitatieve afwijkingen; Is lastiger omdat bij een "gezonde kant" geen kwalitatieve afwijkingen aanwezig hoeven te zijn; kwalitatieve beoordeling is morfologisch en minder accuraat dan een uptake waarde meten.		Kwalitatief is minder geschikt voor discrete afwijkingen vast te stellen
Stoberl, 1987	retrospectieve	1 of meerdere periodes en 14 patiënten beeld lymfoedeem	klinisch	19	Indirecte lymphography	erysipelas	Kwalitatieve afwijkingen	84% zieke zijde afwijkingen, 55% klinisch normale benen	Deze groep had zowel klinische als gen afwijkingen passend bij lymfoedeem

## Wat zijn de risicofactoren/predisponerende factoren op het ontstaan van erysipelas en cellulitis?

Auteur, jaartal	Studie opzet	Doel	Setting	Aantal geïncludeerde patiënten	Methodologische kenmerken studie	Methodologische tekortkomingen studie	Ziektebeeld (erysipelas/cellulitis/fasciitis)	Uitkomst-maten	Resultaten (risico)	Ma- te be-wijs	Opmerkingen
Bartholomeussen, 2007	Retrospectief database onderzoek	Onderzoeken incidentie, determinanten en comorbiditeit van erysipelas	Eerstelijns populatie (database onderzoek), Vlaanderen	Database met 160.000 patiënten	Database onderzoek	Geen criteria voor vaststellen erysipelas, niet vergelijkend onderzoek	Erysipelas	Incidentie, overige epidemiologische beschrijvingen	Incidentie: 0,24%, komt meer voor bij hogere leeftijden, bij 84% eenmalig (in 10 jaar). Comorbiditeit vooral hartfalen, (thrombo) phlebitis, varicosis, dermatophytose, ulceraties, diabetes, obesitas	C	Alleen statistisch significante resultaten vermeld in deze evidence tabel
Bjornsdottir, 2005	Patiënt controle	Onderzoeken van risicofactoren voor	Opgenomen patiënten,	100 patiënten	Opgenomen patiënten met cellulitis	Bias in patiënten selectie, mogelijke	Cellulitis	Risicofactoren voor	Risicofactoren patiënten t.o.v. controles OR+95%BI: BMI ≥ 30:	B	



	onderzoek	het ontstaan van cellulitis	universitair ziekenhuis, Reykjavik	, 200 controles	vergeleken met opgenomen patiënten voor een andere aandoening. Vragenlijst onderzoek bij elke patiënt, micro-biologisch onderzoek van huid en teennagels	bias in toewijzing controle groep, mogelijke recall bias		ontstaan cellulitis	3,55 (1,88-6,70), zwemmen: 2,65 (1,59-4,42), huidaandoening: 2,16 (1,18-3,97), oedeem been: 2,65 (1,59-1,84), ulceratie: 5,44 (2,14-10,84), saphectomie: 10,50 (3,60-30,59), cellulitis in voorgeschiedenis: 23,33 (7,18-75,87), droge huid: 4,00 (2,03-7,90), laesies been: 7,02 (3,37-14,63), smetten teen: 5,35 (2,73-10,48), teennagel dystrofie: 3,21 (1,60-6,42)			
Dupuy, 1999	Patiënt controle onderzoek	Onderzoeken risicofactoren erysipelas van het been	Patiënten van dermatologische afdelingen, ziekenhuizen, Frankrijk	167 patiënten, 294 controles	Patiënten met erysipelas vergeleken met controles (patiënten verwezen voor acute conditie, maar niet erysipelas). Interviews en klinisch onderzoek	Mogelijke bias in toewijzing controlegroep	Erysipelas	Risicofactoren voor ontstaan erysipelas	Patiënten t.o.v. controles OR+ 95%BI: Overgewicht: 2,5 (1,6-3,9), oedeem been 3,6 (2,2-6,0), phlebitis 4,1 (1,4-11,6), ulceratie been 8,3 (3,2-21,6), chirurgie been 2,7 (1,6-4,6), lymfoedeem 57,7 (16,9-197), afwezigheid perifere pulsatie 2,8 (6,7-63,0), wond 6,8 (4,0-11,7), drukulceratie 6,0 (1,4-26,0), dermatose been 3,6 (1,4-9,2), smetten teen 6,6 (4,2-10,5)	B	Alleen statistisch significante resultaten vermeld in deze evidence tabel	
Gabillot-Carre, 2007	Narratieve review											Narratieve review zonder verantwoorde methodologie. Exclusie.
Halpern, 2008	Patiënt controle onderzoek	Onderzoeken van risicofactoren voor cellulitis en variaties tussen etnische groepen	Spoedeisende hulp, ziekenhuis Birmingham	150 patiënten, 300 controles	Patiënten met erysipelas vergeleken met controles met exacerbatie van chronische aandoening. Interview en klinisch onderzoek	Selectie controles op basis van exacerbatie van chronische aandoening lijkt een potentiële bron van bias	Cellulitis	Risicofactoren	Controles t.o.v. patiënten(!) OR+ 95%BI: cellulitis in voorgeschiedenis 0,03 (0,01-0,07), chirurgie been in voorgeschiedenis 0,32 (0,2-0,6), verwonding aan been 0,10 (0,06-0,17), uitslag been 0,08 (0,03-0,22), droge huid 0,58 (0,37-0,87), DVT in voorgeschiedenis 0,1 (0,03-0,35), smetten teen 0,32 (0,21-0,48), oedeem been 0,10 (0,06-0,17), ulceratie been 0,05 (0,02-0,12). Meer cellulitis bij blank ras dan bij Afro-Amerikaans of Aziatisch:	B	Alleen statistisch significante resultaten vermeld in deze evidence tabel. Risico is vermeld als controle t.o.v. patiënten	

Koutkia, 1999	Niet vergelijkend onderzoek	Onderzoeken risicofactoren voor cellulitis	Opgenomen patiënten, ziekenhuis, VS	62	Patiënten met cellulitis zijn klinisch onderzocht	Geen vergelijking met andere populatie, beperkt aantal personen	Cellulitis	Risicofactoren	RR 2,17 (p<0,001) Risicofactoren bij patiënten: droge huid 68%, diabetes 50%, cellulitis in voorgeschiedenis 48%, oedeem been 45%, perifeer vasculaire aandoening 40%, trauma 32%, tinea pedis 32%, saphenectomie 27%, neoplasma 13%, radiotherapie 3%	C	
Mokni, 2006	Patiënt controle onderzoek	Onderzoeken risicofactoren erysipelas	Ziekenhuizen Tunesië	114 patiënten 208 controles	Patiënten met erysipelas vergeleken met controles opgenomen voor acute conditie. Interviews en klinisch onderzoek	Mogelijke bias in toewijzing controlegroep	Erysipelas	Risicofactoren	Patiënten t.o.v. controles OR+95%Bl. Overgewicht 1,18 (1,0-3,1), oedeem been 12,1 (5,1-28,9), chirurgie been 9,5 (2,1-43,6), traumatische wond 8,8 (3,7-20,8), onychopathie 1,8 (1,0-3,2), dermatose been 5,6 (1,8-17,6), smetten teen 5,4 (2,6-11,4), voetzool laesies 1,8 (1,1-3,0)	B	Zelfde onderzoek als Dupuy, 1999, maar andere populatie (niet vergelijkbaar met Westers). Alleen statistisch significante resultaten vermeld in deze evidence tabel.
Raju, 2008											Dit artikel gaat niet over risicofactoren voor cellulitis of erysipelas, exclusie
Roldan, 2000	Prospectief niet vergelijkend onderzoek	Onderzoeken incidentie tinea pedis als oorzakelijke factor voor erysipelas	Afdeling infectieziekten ziekenhuis Venezuela	30	Klinisch en mycologisch onderzoek bij patiënten met erysipelas	Geen vergelijkend onderzoek, zeer beperkte beschrijving methoden en resultaten, weinig patiënten	Erysipelas	Risicofactoren, met name tinea pedis	43% had tinea pedis, bij 23% was dit de enige risicofactor. Andere risicofactoren: veneuze insufficiëntie 26%, obesitas 16%, leveraandoeningen 16%, alcoholisme 13%, diabetes 13%	C	Populatie niet vergelijkbaar met westerse populatie, exclusie
Rou-jeau, 2004	Patiënt controle onderzoek	Onderzoeken rol dermatomycose voet bij ontstaan cellulitis	Verschillende ziekenhuizen in Europa	243 patiënten 467 controles	Patiënten met cellulitis en controles (opgenomen patiënten met acute conditie maar niet cellulitis). Dossieronderzoek en klinisch onderzoek voeten	Mogelijke bias in toewijzing controlegroep	Cellulitis	Aanwezigheid dermatomycosen en andere risicofactoren	Patiënten t.o.v. controles OR+95%Bl: dermatomycose (all): 2,4 (1,7-3,3), tinea pedis interdigitalis 2,8 (1,9-4,2), tinea pedis plantaris 1,7 (1,2-2,4), onychomycose 2,2 (1,5-3,3). Andere risicofactoren: cellulitis in voorgeschiedenis 29 (11,7-72), versterking huid barrière 18,2 (9,2-36,2), ulceratie been 9 (3,7-21,8), oedeem been 8,5 (4,3-16,9), DVT 5,6 (2,5-12,6),	B	

Serdar, 2011	Retrospectief onderzoek	Onderzoeken risicofactoren cellulitis bij opgenomen patiënten	Opleidingsziekenhuis, Istanbul	185	Patiënten met cellulitis, retrospectief dossier onderzoek	Retrospectief onderzoek, geen vergelijkend onderzoek	Cellulitis	Lft, sexe, plaats infectie, risicofactoren	<p>vari-cosis eczeem 4,6 (1,4-14,7), af-wezigheid perifere pulsatie 2,9 (1,8-4,5), overgewicht 2,85 (2,0-4,0), hyperpigmentatie 2,9 (1,8-4,5), veneuze insufficiëntie 2,8 (1,9-4,1), veneuze varicosis 2,2 (1,5-3,3), chirurgie been 1,8 (1,05-3,2)</p> <p>47% vrouw, gem. lft. 48 (sd 27), C</p> <p>36% had chirurgie gehad of open wond, 24% diabetes mellitus, 20% cardiovasculaire aandoening, 14% immuun-deficiëntie, 7% lymfoedeem</p>	Vanwege retrospectieve en niet-vergelijkende design zijn geen conclusies over risicofactoren te trekken

## Welke waarde heeft laboratoriumonderzoek bij het stellen van de diagnose cellulitis en/of erysipelas?

Auteur, jaartal	Studie opzet	Doel	Setting	Aantal geïncludeerde patiënten	Methodologische kenmerken studie	Methodologische tekortkomingen studie	Ziekte Soort - beeld	onderzoek	Uitkomstmaten	Resultaten (voorspelende waarde test)	Ma- te be- wijs	Opmerkingen
Eriksson, 1996	Prospectief cohort-orton-derzoek, meer epidemiologisch van aard	Onderzoeken v.d. klinische, bacteriologische en serologische kenmerken van erysipelas	Afdeling infectieziekten v.e. ziekenhuis in Stockholm	229	Prospectief cohort-onderzoek, waarbij opeenvolgende patiënten met erysipelas een aantal tests kregen. Er is geen vergelijking met een andere groep. Follow-up na een maand	Geen vergelijken- de studie, meer beschrijvend en epidemiologisch van aard. Geen conclusies over diagnostische testeigenschappen mogelijk. Geen vergelijking met gouden standaard	Erysi- pelas	C-reactieve proteïne, perifere leukocyten, kweken keel, nasofarynx, bloed, wonden, zweren of andere huidlaesies. Bij 15 patiënten biopt. Serologie bloed naar streptokokken. Titers van antistreptolysine O en antideoxyribonuclease B. Herhalingsonderzoek bij terugkeer symptomen	Geen specifieke uitkomstmaten, geen voorspellende waarde e.d., epidemiologische beschrijvingen bevindingen	-	-	Het artikel beantwoordt de uitgangsvraag niet.
Lazzarini Lazzarini, 2005	Retrospectief dossieronderzoek	Onderzoeken v.d. klinische kenmerken en behandeluitkomsten van patiënten opgenomen met erysipelas of cellulitis	Afdeling infectieziekten tertiair ziekenhuis in Vicenza, Italië	200 (93 met erysipelas en 107 me cellulitis)	Retrospectief onderzoek, vergelijking met patiënten zonder erysipelas of cellulitis. Follow-up 15 dagen na ontslag, en na 1 jaar telefonisch	Geen gegevens bekend van groep waarmee vergeleken is. Meer beschrijvende studie. Geen conclusies over diagnostische testeigenschappen mogelijk. Geen vergelijking met gouden standaard	Erysi- pelas, cellulitis	Leukocyten sediment, C-reactieve proteïne, microbiologisch onderzoek, zowel in bloed als bij geïnfecteerde huid	Leukocyten verhoogd bij 50%, erythrocyten sediment bij 85% en C-reactieve proteïne bij 97%	-	-	Het artikel beantwoordt de uitgangsvraag niet.
Leppard, 1985	Prospectief onderzoek	Onderzoeken serologische en bacteriologische tests bij patiënten met erysipelas of cellulitis	Recrutering patiënten in 1 <sup>e</sup> lijn, bevestiging diagnose in ziekenhuis, Southampton	35	Prospectief onderzoek, geen vergelijking tussen tests of tussen groepen patiënten. Herhaling onderzoek na 14 dagen	Weinig patiënten, niet systematische opzet. Geen vergelijking met andere onderzoeken of gouden standaard. Beperkte follow-up	Erysi- pelas, cellulitis	Bacteriologisch onderzoek in bloed en uit huidkweken (bij oor, laesies) en keel. Aspiratiecytologie is geprobeerd, maar in alle gevallen niet gelukt	Geen geaggregeerde data, alleen individuele data	-	-	Het artikel beantwoordt de uitgangsvraag niet.
Stevens, 2005	Richtlijn											Dit artikel betreft een richtlijn. De methodologie is niet verantwoord. Dit artikel kan niet gebruikt worden

## Welke waarde hebben een kweek van de porte d'entree, een aspiraat of een huidbiopsie bij patiënten met afwijkend beloop van de cellulitis en/of erysipelas?

Auteur, jaartal	Studie Doel opzet	Setting	Aantal geïncludeerde patiënten	Methodologische kenmerken studie	Methodologische tekortkomingen studie	Ziektebeeld (erysipelas/ cellulitis/ fasciitis)	Uitkomstmaten	Resultaten (risico)	Maatbewijs	Opmerkingen	
Bailey, 2011	Narratieve review									Narratieve review, zonder beschrijving methodologie; exclusie	
Chira, 2010	Systematische review	Onderzoeken - prevalentie Staphylococcus aureus en streptokokken bij patiënten met cellulitis	808	Systematische review van 16 artikelen. Alleen patiënten geïncludeerd met klinische diagnose cellulitis, bevestigd met dunnaald cytologie en/of biopsie van intacte huid	Kwaliteit onderliggende studies niet besproken; hier is geen enkele informatie over bekend. Inclusiecriteria omvatten zelfs letters, bovendien zeer oude geïncludeerde literatuur. De kwaliteit van dit bewijs is waarschijnlijk bijzonder beperkt. Geen meta-analyse; zeer beperkte en niet systematische beschrijving resultaten.	Cellulitis	Positieve dunnaald cytologie ('needle aspiration') of biopsie	Verschillende rapportages. - Dunnaald bijv. 0-40% wat vreemd is, want een positieve kweek was een ingangseis	-	De kwaliteit van dit onderzoek is zo onbetrouwbaar, dat dit artikel geëxcludeerd zou moeten worden.	
Duvanel, 1989	Prospectief onderzoek	Onderzoeken microbiologische kenmerken cellulitis	25	Vergelijking van biopsien centraal uit laesie met biopsien uit rand van laesie (bij alle patiënten). Verder 10 controle specimens gezonde huid van mensen met huidtumoren. Dunnaald cytologie bij 7 patiënten	Verskil in work-up tussen patiënten, beperkt aantal patiënten, rekrutering patiënten niet beschreven, geen blinding. Vreemde keuze voor controle patiënten. Onduidelijk waarom bij wie dunnaald cytologie is gedaan. Lijkt niet erg systematisch uitgevoerd.	Cellulitis	Positieve kweek	28% patiënten positief bij biopsie, 18% van de biopsien, meer bij perifere biopsien dan bij centrale biopsien	C	Geclassificeerd als niet vergelijkend onderzoek, omdat geen vergelijkingen zijn gepresenteerd in het artikel.	
Epperly, 1986	Prospectief onderzoek	Onderzoeken van de noodzaak van dunnaald cytologie bij de diagnose van cellulitis	103	Patiënten met cellulitis, zonder antibioticagebruik. Alle patiënten kregen dunnaald-cytologie, bij 70 patiënten 2 keer. Bij 74 patiënten wondculturen onderzocht.	Geen vergelijkende studie. Onduidelijk waarom en welke patiënten een 2 <sup>e</sup> cytologie kregen. Gemiddelde leeftijd 22 jaar (bijzondere populatie?). Onduidelijk bij welke patiënten wondculturen werden onderzocht.	Cellulitis	Positieve kweek	14,5% van de patiënten had een positieve kweek, en 8,7% van de aspiraties. 98% positieve wondculturen, met name Staphylococcus aureus	C		
Eriksson,	Pro-	Onderzoeken	Afdeling	229	Prospectief cohort-	Geen vergelijkende studie,	Erysipelas	Geen speci-	-	-	Het artikel

<b>1996</b>	spec- tief onder- zoek	v.d. klinische, bacteriologisch e en serologische kenmerken van erysipelas	infectieziekten v.d. ziekenhuis in Stockholm		onderzoek, waarbij opeenvolgende patiënten met ery- sipelas een aantal tests kregen. Er is geen vergelijking met een andere groep. Follow-up na een maand	meer beschrijvend en epidemiologisch van aard. Geen conclusies over diagnostische testeigenschappen mogelijk. Geen vergelijking met gouden standaard		fieke uit- komstmaten, geen voor- spellende waarde e.d., epide- miologische beschrijvin- gen bevin- dingen		beantwoordt de uitgangsvraag niet	
<b>Fleisher, 1980 (a)*</b>	Pro- spec- tief onder- zoek	Onderzoeken klinische kenmerken en laboratorium resultaten bij kinderen met cellulitis	Spoedeisende hulp, kinderziekenhuis Philadelphia	20	Onderzoeken kinde- ren met cellulitis bin- nengekomen, inclusief aspiratieonderzoek. Opnieuw onderzoek na 48 uur, follow-up dossier na 1 maand.	Geen vergelijkende studie, beperkt aantal patiënten	Cellulitis	Positieve kweek in bloed en/of wond	2 kinderen met positieve bloedkweek (beide influenza), 12 kinderen met positieve aspiratie (met name Staphylococcus aureus)	C	Behandeling werd ook bestudeerd, maar valt buiten deze evidence review
<b>Fleisher 1980 (b)*</b>	Pro- spec- tief onder- zoek	Onderzoeken bacteriologi- sche kenmer- ken cellulitis bij poliklinische patiënten en vergelijking met klinische en labdata	Spoedeisende hulp, kinderziekenhuis Philadelphia	50	Zie Fleisher (a)	Zie Fleisher (a). Geen systematisch uitgevoerd onderzoek	Cellulitis	Beschrijven- de kenmerken cellulitis	84% van de patiënten had cellulitis in extremititeit, voornamelijk Staphylococcus aureus. Bij 50% met dunnaald cytologie bacteriecultuur vastgesteld	C	Dit artikel beantwoordt de uitgangsvraag niet
<b>Goldgeier 1983</b>	Retrospec- tief onder- zoek	Onderzoeken v.h. nut van aspiratie bij de initiële diagnostiek van patiënten met acute cellulitis	Afdeling interne gkn en kindergnkn, universitair ziekenhuis	20	Aspiraats bij 20 ptn met cellulitis, met oedeem en evt. blaarvorming. Exclusie: behandeling met antibiotica en ptn met doorbroken huidbarriere	Oorspronkelijk 250 patiënten, maar slechts 20 in studie. Geen beschrijving recrutering, geen beschrijving populatie (zowel kinderen als volwassenen), nauwelijks beschrijving methodologie, retrospectief	Cellulitis	Beschrijvend	Bij 1 pat. pos. resultaat in aspiraats, nl. P.multocida, bij pat. met Waldenström	-	De kwaliteit van dit onder- zoek is zo onbetrouw- baar, dat dit artikel geëx- cludeerd zou moeten worden.
<b>Hook, 1986</b>	Pro- spec- tief onder- zoek	Onderzoeken van de diag- nostische waarde van kweken, cyto- logie, biopsie en bloedon- derzoek bij patiënten met	Spoedeisende hulp, ziekenhuis Seattle	50	Bloed- en kweekonderzoek uitgevoerd bij volwassenen met klinische cellulitis.	Niet vergelijkend onderzoek, geen gouden standaard.	Cellulitis	Beschrijvend e kenmerken cellulitis	Bij 66% van de patiënten werd een primaire infectiehaard ontdekt, veelal ulceraties. 26% van de patiënten had een positieve kweek (20% biopsie, 10% aspiratie, 4% bloed), met name Staphylococcus aureus	C	



<b>Liles, 1985</b>	celulitis Retro-spec-tief onderzoek	Onderzoeken v.d. effectiviteit v. aspiratie om de oorzaak van acute cellulitis op te sporen	Niet beschreven	24	Ptn met diagnose acute cellulitis die aspiratie hadden werden geïnccludeerd, exclusie: pustels en bullae	Retrospectief, geen vergelijking, geen beschrijving patiënten, dit onderzoek is niet systematisch opgezet te noemen	Cellulitis	Beschrijvend	33% had positief aspiraat: - S. aureus, streptokokken, P. mirabilis, P. multocida, P. acne	-	De kwaliteit van dit onderzoek is zo onbetrouwbaar, dat dit artikel geëxcludeerd zou moeten worden.
<b>Newell, 1988</b>	Pro-spec-tief onderzoek	Onderzoeken van de beste plaats om een kweek te maken (centraal of hoek van cellulitis)	Universitair ziekenhuis, Pittsburgh	30	Patiënten kregen dunnaald aspiratie van rand van laesie en centrum, waarbij microbiologie werd bepaald	Weinig patiënten, geen blinding, ongelijke man-vrouw verdeling, niet duidelijk of opeenvolgende patiënten zijn geïnccludeerd. Onduidelijke rapportage resultaten. Geen statistische vergelijking tussen centraal en rand kweken	Cellulitis	Kweekresultaten	Dunnaald cytologie leverde bij 8% van de patiënten een bacteriologische diagnose (3/30 centraal en 2/30 rand)	C	
<b>Sachs, 1990</b>	Pro-spec-tief onderzoek	Onderzoeken van de relatie tussen klinische kenmerken van cellulitis en positieve dunnaald cytologie	Spoedeisende hulp, universitair ziekenhuis, Philadelphia	25	Patiënten werden klinisch onderzocht en kregen dunnaald aspiratie	Weinig patiënten, niet duidelijk of opeenvolgende patiënten geïnccludeerd zijn, onduidelijke rapportage resultaten, niet duidelijk of analyses tevoren zijn bepaald. Diverse toegevoegde analyses	Cellulitis	Relatie tussen positieve aspiratie en klinische kenmerken	4/30 aspiraties positief. Temperatuur lager bij patiënten met positief aspiraat (37,1 versus 38,5, p= 0,007), hogere leukocyten bij positief aspiraat (17,8 versus 11,8, p=0,03). Overige resultaten niet significant	C	Dit artikel heeft slechts 1 auteur (gecontroleerde resultaten?), exclusie
<b>Semel, 1996</b>	Pro-spec-tief patiënt controle onderzoek	Onderzoeken van de relatie tussen tinea pedis en cellulitis en het nut van bacteriologisch onderzoek	Ziekenhuis Miami	24 patiënten en 30 controles	Patiënten met tinea pedis en cellulitis; controles met tinea pedis zonder cellulitis. Kweek bij patiënten en controle gedaan.	Niet systematische beschrijving methodologie. Alle patiënten bleken toch geen tinea pedis te hebben. Twijfel bij systematische uitvoering analyses	Cellulitis	Resultaten bacteriologie	83% van de patiënten had positieve kweek, 57% van de controles ook, meer streptokokken bij patiënten (p<0,01)	B	Beperkte scope van het onderzoek, exclusie vanwege methodologie
<b>Sigurdsson, 1989</b>	Pro-spec-tief onderzoek	Onderzoeken van de oorzaak van cellulitis met behulp van dunnaald biopsie	Ziekenhuis, Reykjavik	89	Patiënten met cellulitis kregen dunnaald aspiratie en bloedonderzoek. Materiaal werd microbiologisch onderzocht	Rekrutering patiënten niet duidelijk, geen vergelijkende studie, studiedesign niet beschreven	Cellulitis	Microbiologische resultaten	32% positieve kweken, vergelijkbaar tussen open en gesloten laesies. Met name Staphylococcus aureus en Staphylococcus epidermidis	C	Studie nu geclassificeerd als prospectief, maar dit staat niet beschreven
<b>Szilagyi,</b>	Pro-	Onderzoeken	Spoedeisende	50	32 patiënten zonder	Kleine groepen	Cellulitis	Microbiologi	61% positieve kweken uit	B	Studie nu

1982	spec- tief onder- zoek	van de etiologie van cellulitis en de diagnostiek daarvan	hulp, Joods ziekenhuis, Montreal	duidelijke porte d'entree, 18 met. Dunnenaald aspiratie centraal en lateraal en in 2 <sup>e</sup> groep ook bij porte d'entree. En kweken van overige plaatsen in het lichaam.	sche resultaten	laesies, nagenoeg niet bij kweken van overige plaatsen in lichaam. Bij patiënten met duidelijke porte d'entree meer positieve kweken (89% versus 43%), met name Streptococci en Staphylococcus aureus	geclassificeerd als prospectief, maar dit staat niet beschreven
------	---------------------------------	---	--	--	--------------------	---	--

\* Fleisher (a): Fleisher G, Ludwig S. Cellulitis: a prospective study. *Ann Emerg Med* 1980; 9: 246-9. Fleisher (b): Fleisher G, Ludwig S, Campos J. Cellulitis: bacterial etiology, clinical features, and laboratory findings. *J Ped* 1980; 591-3.

## Wat is de waarde van compressietherapie bij recidiverende of acute erysipelas?

Auteur, jaartal	Studie opzet	Doel	Setting	Aantal geïncludeerde patiënten	Methodologische kenmerken studie	Methodologische tekortkomingen studie	Ziektebeeld (erysipelas/cellulitis)	Soort compressietherapie	Uitkomstmaten	Resultaten	Maatje bewijs	Opmerkingen
Arsenault, 2011	Prospectief patiënt controle onderzoek	Onderzoeken effect compressietherapie op recidiverende cellulitis bij patiënten met lymfoedeem en ernstige cellulitis in de voorgeschiedenis	Polikliniek voor lymfoedeem Shreveport, VS	10	Opeenvolgende patiënten gerekruteerd voor studie, met geplande evaluatie na 6, 12, 18 en 24 maanden. Uitgebreide klinische evaluatie voor participatie. Individueel compressie protocol per patiënt	Geen vergelijking, terwijl beschreven staat dat het om patiënt controle onderzoek gaat. Zeer weinig patiënten. Geen systematisch toegepaste interventie. Financiële prikkel om mee te doen met onderzoek. Patiënten worden gezien als hun eigen controle vanwege de lange duur van de follow-up	Cellulitis	Individueel compressie protocol per patiënt (Complexe Decongestieve Therapie)	Incidentie ziekenhuisopname vanwege recidiverende cellulitis (overige uitkomstmaten niet gerelateerd aan deze uitgangsvraag)	Gedurende de follow-up was er 1 ziekenhuisopname vanwege recidiverende cellulitis	C	
Stalbow, 2004	Narratieve review											Dit artikel betreft een narratieve review. De methodologie is niet verantwoord. Dit artikel kan niet gebruikt worden voor beantwoording van de uitgangsvraag
Vaillant, 2007		Dit artikel ontbreekt										

## Hoe lang intraveneus antibiotica geven bij opname van (acute) erysipelas en welke?

Auteur, jaartal	Studie opzet	Doel	Setting	Aantal geïncludeerde patiënten	Methodologische kenmerken studie	Methodologische tekortkomingen studie	Ziektebeeld (erysipelas/cellulitis)	Geneesmiddel en dosering	Wijze van toediening (intramusculair/intraveneus/oraal)	Uitkomstmaten	Resultaten	Maatbewijs	Opmerkingen
Corwin, 2005	RCT	Onderzoeken effectiviteit thuisbehandeling in vergelijking met ziekenhuis behandeling met intraveneuze antibiotica bij patiënten met cellulitis	Ziekenhuis, Nieuw-Zeeland	200	Randomisatie patiënten met cellulitis, interventiegroep thuis behandeld, controlegroep in ziekenhuis met zelfde medicatie, follow-up minimaal vier weken. 6 uitvallers in follow-up periode vooral vanwege wijziging diagnose	Niet duidelijk of opeenvolgende patiënten zijn geïncludeerd, geen blinde beoordeling resultaten. Er werden andere analyses gedaan dan gepland	Cellulitis	Cefazoline, 2 mg	Intraveneus	Tijd tot stabilisatie cellulitis. Aantal dagen behandeling met intraveneuze en orale antibiotica, aantal dagen zorg	Tijd tot stabilisatie: thuisgroep (sd 0,11) en ziekenhuisgroep (sd 0,10) → geen verschil. Overige geplande uitkomstmaten niet in artikel besproken (wel andere uitkomstmaten die niet gepland waren)	B	Alleen relatief milde patiënten geïncludeerd
Davis, 2007	Prospectieve open label studie	Onderzoeken effectiviteit daptomycine in vergelijking met vancomycine bij patiënten met huidinfecties	Ziekenhuis, Michigan		Patiënten met gecompliceerde huidinfecties kregen daptomycine, vergelijking met historisch cohort met vancomycine	Geen gecontroleerde omstandigheden (bijv. voor inclusie, geen randomisatie, geen systematische evaluatie), grote kans op vertekening resultaten	Cellulitis	Daptomycine: 4mg/kg/24 uur 3-14 dagen Controle: vancomycine: ≥ 3 dagen 5-20 µg/ml	Intraveneus	Genezing of klinische verbetering, klinisch falen (dossier)	Niet separaat voor patiënten met cellulitis vermeld. Studie kan dus niet gebruikt worden.	-	Slechts weinig patiënten met cellulitis in het onderzoek (veel andere infecties).
Grayson, 2002	Placebo gecontroleerde dubbelblinde RCT	Onderzoeken effectiviteit 1 dd cefazoline + 1 dd probenecide in vergelijking met 1 dd ceftriaxone + placebo bij patiënten met matig tot ernstige cellulitis	Thuisbehandeling, Australië	132	Patiënten met matig tot ernstige cellulitis, in aanmerking voor behandeling thuis, gerandomiseerd in 1 van beide groepen. Evaluatie aan eind van de behandeling en na 1 maand follow-up	Forse uitval gedurende follow-up, mogelijk selectief	Cellulitis	Interventie: 1 dd cefazoline (2 g iv)+1 dd 1 g probenecide (po). Controle: 1 dd ceftriaxone (1 g iv) + 1 dd placebo (po) Behandelduur ter bepaling door arts	Zie geneesmiddel en dosering	Genezing, verbetering, recidivering, microbiologische uitkomsten	Aan eind behandeling geen verschil tussen groepen qua genezing (76% vs 82%). Na follow-up geen verschil (96% vs 91%)	A2	
Kilburn,	Coch-	Onderzoeken	-	25 RCT's	Cochrane syste-	Relatief weinig	Cellulitis +	Verschillende	Verschillende	Sympto-	Uitkomstmaat over-	A1	

Auteur, jaartal	Studie opzet	Doel	Setting	Aantal geïncludeerde patiënten	Methodologische kenmerken studie	Methodologische tekortkomingen studie	Ziektebeeld (erysipelas/cellulitis)	Geneesmiddel en dosering	Wijze van toediening (intramusculair/intraveneus/oraal)	Uitkomstmaten	Resultaten	Maatregelen	Opmerkingen
2010	systematische review	effectiviteit en veiligheid diverse interventies bij patiënten met cellulitis		met 2.488 patiënten	methodologische review	studies per vergelijking	erysipelas	interventies, zie resultaten	interventies, zie resultaten	men (patiënt of behandelaar), ernstige complicaties, kwaliteit van leven, laboratorium, therapeutisch falen, bijwerkingen	al: symptoom verbetering na behandeling. Penicilline vs macrolides/lincosamines/streptogamines (MLS): RR 0,84 (95%BI 0,73-0,97) in voordeel van MLS Penicilline vs cefalosporine: RR 0,99 (95%BI: 0,68-1,43) Nieuw vs. oude cefalosporine: RR 1,00 (95%BI: 0,94-1,06) Prednisolon+antibiotica vs antibiotica: RR 1,02 (95%BI: 0,88-1,17). Quinolone 5 dagen vs 10 dagen: RR 1,00 (0,94-1,07)		
Krasagakis, 2010	Retro-spectief onderzoek	Onderzoeken epidemiologische, klinische en laboratorium kenmerken van patiënten met erysipelas en vergelijking tussen behandeling penicilline en andere antibiotica	Derma-tologische afdeling, ziekenhuis Kreta	99	Retrospectief dossieronderzoek	Geen gecontroleerde opzet (dus grote kans op verschil tussen vergeleken groepen), inclusie patiënten niet transparant. Selectieve exclusie patiënten bij bepaalde analyses. Waarschijnlijk dat patiënten in 'overige antibiotica' groep tevoren klinisch slechter waren. Klein aantal patiënten in 'overige antibioti-	Erysipelas	Penicilline of andere antibiotica (macrolides, cefalosporine) (dosering en duur niet vermeld)	Niet vermeld	Ligduur, dagen koorts, dagen tot normalisatie leukocyten, recidivering, wijziging behandeling	In penicillinegroep korter koorts (1,7 vs 4,5 dagen, p=0,002), overige uitkomsten niet statistisch significant verschillend	B	Exclusie, op basis van methodologie

Auteur, jaartal	Studie opzet	Doel	Setting	Aantal geïncludeerde patiënten	Methodologische kenmerken studie	Methodologische tekortkomingen studie	Ziektebeeld (erysipelas/cellulitis)	Geneesmiddel en dosering	Wijze van toediening (intramusculair/intraveneus/oraal)	Uitkomst maten	Resultaten	Maatregelen	Opmerkingen
Leder, 1998	Observationeel onderzoek	Onderzoeken klinische uitkomsten en farmacokinetiek cefazoline bij patiënten met cellulitis die thuis behandeld worden	Thuisbe-handeling, coördinatie vanuit universi-ziekenhuis, Melbourne	57	Patiënten met cellulitis thuisbe-handeling met cefazoline, klinische evaluatie elke 1-3 dagen	Geen vergelijking met andere therapie, geen gecontroleerd onderzoek. 80% van de patiënten had al andere antibiotica gehad voordat cefazoline werd gestart	Cellulitis	Cefazoline 2dd 2g	Intraveneus	Genezing	Genezing bij 93%	C	
Madaras-Kelly, 2008	Retro-spectief onderzoek	Onderzoeken effectiviteit non-β-lactam antibiotica in vergelijking met β-lactam antibiotica bij patiënten met cellulitis en vergelijking tussen cefalexine en andere β-lactam antibiotica	3 ziekenhuizen voor veteranen, VS	861	Patiënten met cellulitis, met indicatie voor intraveneuze of intramusculaire antibiotica, vergelijking tussen gegeven antibiotica en klinisch resultaat	Geen gecontroleerde opzet, mogelijke verschillen tussen behandelde groepen	Cellulitis	β-lactam therapie (73%), waarvan cefalexine (42%), non-β-lactam therapie (27%), dosering en duur niet vermeld	Niet vermeld	Klinisch falen	Adjusted OR voor klinisch falen: β-lactam vs non-β-lactam: 0,81 (95%BI: 0,53-1,24). Cefalexine vs andere β-lactam: 1,05 (95% BI: 0,67-1,67)	B	
Murray, 2005	Prospectief observationeel onderzoek	Onderzoeken incidentie therapie falen orale en intraveneuze antibiotica bij patiënten met cellulitis	Spoedeisen-hulp 2 tertiaire centra, Ottawa Canada	75	Observationeel onderzoek patiënten die met orale of intraveneuze antibiotica behandeld worden voor cellulitis, erysipelas, of abces. Follow-up een week na ontslag	Geen systematische opzet, verschillen tussen karakteristieken vergeleken groepen waarschijnlijk	Erysipelas, cellulitis, of abces	Intraveneus: 1 dd cefazoline 2g + 1 dd 1 g probenecide per os, of, 1 dd 1 g ceftriaxone Oraal: 7-10 dagen 4 dd 500 mg cefalexine	Zie geneesmiddel en dosering	Therapie falen	Therapiefalen in IV groep: 26% (95% BI: 16-40), oraal: 7% (95%BI: 2-22%). Geen test voor verschil uitgevoerd	B	
Pertel, 2009	Enkelblinde RCT	Onderzoeken effectiviteit daptomycine in vergelijking met vancomycine bij	Opgenomen patiënten van 15 zie-	101	Patiënten met cellulitis of erysipelas, in ziekenhuis met indicatie voor antibiotica, rando-	Patiënten en behandelaren niet geblindeerd. Andere uitkomstmaten gerapporteerd	Cellulitis + erysipelas	Daptomycine 1 dd 4 mg/kg Vancomycine conform 'standard care'	Intraveneus	Tijd tot stabilisatie (verschillende indicato-	Klinisch succes: daptomycine: 94%, vancomycine: 90%. Gemiddelde behandelduur: daptomycine:	B	



Auteur, jaartal	Studie opzet	Doel	Setting	Aantal geïncludeerde patiënten	Methodologische kenmerken studie	Methodologische tekortkomingen studie	Ziektebeeld (erysipelas/cellulitis)	Geneesmiddel en dosering	Wijze van toediening (intramusculair/intraveneus/oraal)	Uitkomstmaten	Resultaten	Maatregelen	Opmerkingen
Stein, 2008	Pilot onderzoek met randomisatie	Onderzoeken kosteneffectiviteit orale versus parenterale antibiotica bij patiënten met cellulitis	kennhuizen, VS	20	Patiënten met cellulitis, gerandomiseerd voor 1 van beide behandelarmen, follow-up 2-4 weken na behandeling	Gesponsord door industrie, zeer weinig patiënten, geen blinding	Cellulitis	Interventie: orale linezolid 600 mg 2 dd Controle: parenterale antibiotica (usual care). Duur behandeling ter beoordeling aan arts	Zie geneesmiddel en dosering	ren), tijd tot ontslag, symptomen, pijn, zwelling	6,1 dagen, vancomycine; 6,2 dagen. Tijd tot stabilisatie, pijn en zwelling vergelijkbaar in beide groepen	B	Voorstel: exclusie
Vick-Fragoso, 2009	RCT	Onderzoeken klinische en microbiologische effectiviteit van moxifloxacin (iv+po) in vergelijking met amoxicilline + clavulanaat (iv+po) bij patiënten met ernstige huidinfecties	Multi-center trial met ziekenhuizen wereld-wijd	804 (maar slechts deel met cellulitis of erysipelas)	Patiënten met ernstige huidinfecties, randomisatie	Geen blinding, weinig patiënten met cellulitis	Cellulitis + erysipelas (+ andere huidinfectie)	Interventie: 1 dd moxifloxacin 400 mg iv, minimaal 3 dagen, daarna 1 dd moxifloxacin 400 mg po 7-21 dagen. Controle: amoxicilline/clavulanaat 1000/200 mg iv 3dd minimaal 3 dagen, daarna 3 dd amoxicilline/clavulanaat 500/125 mg po 7-21 dagen	Zie geneesmiddel en dosering	Genezing, therapiefalen, laboratoriumdata	Alleen data voor cellulitis en erysipelas hier opgenomen. Klinisch succes: Cellulitis: moxifloxacin: 89%, amoxicilline/clavulanaat: 88% Erysipelas: moxifloxacin: 90%, amoxicilline/clavulanaat: 95% (geen significante verschillen)	B	

## Wat is de beste antibiotische behandeling van recidiverende erysipelas?

Auteur, jaartal	Studie opzet	Doel	Setting	Aantal geïncludeerde patiënten	Methodologische kenmerken studie	Methodologische tekortkomingen studie	Ziektebeeld (erysipelas/cellulitis)	Geneesmiddel en dosering	Wijze van toediening (intramusculair/intraveneus/oraal)	Uitkomstmaten	Resultaten	Maatregelen	Opmerkingen
Chosidow, 2012	Letter												Dit artikel betreft een ingezonden brief. Dit artikel kan niet gebruikt worden
Cox, 2006	Retro-spectief onderzoek	Onderzoeken risicofactoren en complicaties van cellulitis	2 algemene ziekenhuizen, UK	171	Retrospectieve analyse van in ziekenhuis opgenomen patiënten met cellulitis, vragenlijst onderzoek	Geen vergelijkend onderzoek, retrospectief, dus mogelijk responders bias, fors aandeel non-responders	Cellulitis	Verlengde toediening antibiotica (> 1 maand), middel en dosering niet beschreven	Niet beschreven	Divers, beschrijvend	93% van de patiënten vond verlengde antibiotica 'zinnig'. Meer verlengde antibiotica bij patiënten met recidiverende cellulitis (64% vs 36%)	C	Het artikel beantwoordt de uitgangsvraag niet
Kremer, 1991	RCT	Onderzoeken effectiviteit verlengde antibiotica voor preventie van recidiverende erysipelas en cellulitis	Ziekenhuis, Israël	36	Patiënten met 2 of meer periodes van erysipelas of cellulitis gerandomiseerd tussen lange (1,5 jr)behandeling met antibiotica en geen profylaxe. Maandelijks evaluatie tot 18 maanden	Weinig patiënten, geen blinding, behoorlijke uitval (20%). Onduidelijke patiënten aantallen, zeer beperkt onderzoek	Erysipelas + cellulitis	Erythromycine 250 mg 2 dd 18 maanden	Niet beschreven, maar oraal is aannemelijk	Recidivering	Interventie: Geen recidivering. Controle: 8 recidiveringen (50%) (p<0,001)	B	
PATCH team, 2012	Dubbelblinde placebo gecontroleerde RCT	Onderzoeken effectiviteit profylactische penicilline (6 maanden) ter preventie van recidiverende cellulitis	20 ziekenhuizen, UK	123	Patiënten met cellulitis gerandomiseerd tussen 6 maanden penicilline V of placebo, follow-up maximaal 36 maanden	Te weinig patiënten geïncludeerd, power te laag	Cellulitis	Interventie: 2dd 250 mg penicilline V Controle: placebo	Oraal	Tijd tot nieuwe episode cellulitis, aantal patiënten met recidiverende cellulitis, aantal episodes, ulceraties, ziekenhuisopname, bijwerkingen,	Interventie: 47% reductie van kans op recidiverende cellulitis, HR = 0,53 (95% BI: 0,26-1,07; p=0,08). Overige vergelijkingen (secundair) ook niet statistisch significant	B	

Auteur, jaartal	Studie opzet	Doel	Setting	Aantal geïncludeerde patiënten	Methodologische kenmerken studie	Methodologische tekortkomingen studie	Ziektebeeld (erysipelas/cellulitis)	Geneesmiddel en dosering	Wijze van toediening (intramusculair/intraveneus/oraal)	Uitkomstmaten	Resultaten	Maatje	Opmerkingen
Sjöblom, 1993	RCT	Onderzoeken effectiviteit dagelijkse antibiotica profylaxe ter preventie van recidiverende erysipelas bij patiënten met veneuze insufficiëntie of lymfoedeem	Afdeling infectieziekten, ziekenhuis Stockholm	40	Patiënten met erysipelas, randomisatie tussen behandeling of geen behandeling. 3 maandelijks controle, follow-up maximaal 1,5 jaar	Geen blinding, weinig patiënten, geen follow-up na behandeling. Beperkte beschrijving resultaten	Erysipelas	1-2 g (afhankelijk van lichaamsgewicht) 2dd phenoxymethylpenicilline (of erythromycine bij allergie). Duur niet vermeld	Niet vermeld, maar oraal is aannemelijk	kosteneffectiviteit Recidiverende erysipelas Staken behandeling intolerantie	Recidivering: interventie: 10%, controle: 40% (p=0,06). In interventie groep: 5 patiënten allergisch voor penicilline, 2 patiënten uitval vanwege bijwerkingen	B	
Thomas, 2010	RCT												Dit artikel is een evaluatie van de beperkte recruitering van de PATCH trial en bevat geen patiënten resultaten. (zie PATCH)
Wang, 1997	Prospectief vergelijkend onderzoek	Onderzoeken effectiviteit benzathine penicilline G profylaxe ter preventie van recidiverende cellulitis	Veteranen ziekenhuis, Taiwan	119	Patiënten met cellulitis, geadviseerd om profylactisch penicilline te nemen. Controles zijn degenen die profylaxe weigeren. Behandeling duurt een jaar, dan direct evaluatie	Geen randomisatie, zelfs geen toewijzing aan groepen (grote kans op bias door verschillen in groepen)	Cellulitis	1,2 megaunits per maand benzathine penicilline G gedurende 1 jaar	Intramusculair	Recidiverende cellulitis	Recidivering: interventie: 13%, controle: 19% (geen test voor significantie)	B	Dit artikel zou vanwege de grote kans op bias geëxcludeerd kunnen worden
Weigelt, 2005	RCT	Onderzoeken effectiviteit	Ziekenhuis,	548 cellulitis	1:1 randomisatie patiënten met	Geen allocation	Gecomplieerde	Linezolid 600mg 2dd vs	Linezolid oraal vanaf begin of	Clinical response na	7 dagen na beëindigen van	B	Kenmerken en resultaten

Auteur, jaartal	Studie opzet	Doel	Setting	Aantal geïncludeerde patiënten	Methodologische kenmerken studie	Methodologische tekortkomingen studie	Ziektebeeld (erysipelas/cellulitis)	Geneesmiddel en dosering	Wijze van toediening (intramusculair/ intraveneus/ oraal)	Uitkomstmaten	Resultaten	Maatregelen	Opmerkingen
		behandeling met linezolid vs. vancomycine bij gecompliceerde huidinfecties met verdenking op of bewezen MRSA.	onbekend welke	(48% van totale populatie gecompliceerde huidinfecties 1180)	gecompliceerde huidinfecties, beide groepen in ziekenhuis behandeld, follow-up tot 7dgn na stop behandeling. 123 pten in cellulitis groep lost to follow-up, reden onbekend. Baseline gelijke karakteristieken beide groepen.	concealment, geen blinding. Lost-to-follow up onduidelijk. Selectieve exclusie bij analyses, onduidelijk waarvoor. Gesponsord door industrie.	huidinfecties (klinisch purulente huidinfectie + systemisch verschijnsel). Verdenking grampositieve infectie en risicofactoren MRSA. Met name S. Aureus werd geïsoleerd waarvan 45% MRSA.	Vancomycine 1g 2dd voor 7-14 dagen (min 4, max 21). Artsen mochten zelf dosering vancomycine aanpassen; evt switch van vancomycine naar penicillines na kweek toegestaan.	geswitcht naar iv, of iv; Vancomycine iv.	≥4 dgn therapie; microbiologisch cure; bijwerkingen	≥4 dgn therapie: Beide groepen verbeterd. Dus geen verschil effectiviteit beide groepen. Gegevens over eradicatie van micro-organismen niet gespecificeerd voor cellulitis groep. Bijwerkingen niet gespecificeerd voor cellulitis, niets over te zeggen.		van cellulitis groep niet voldoende gespecificeerd om betrouwbare uitspraken te doen

## Wat zijn voorspellers voor een ernstig beloop van erysipelas en cellulitis?

Auteur, jaartal	Studie opzet	Doel	Setting	Aantal geïncludeerde patiënten	Methodologische kenmerken studie	Methodologische tekortkomingen studie	Ziektebeeld (erysipelas/cellulitis/fasciitis)	Uitkomstmaten	Resultaten (risico)	Maat bewijs	Opmerkingen
Carra-tala, 2003	Retro-spectief onderzoek	Onderzoeken uitkomsten, inclusief risico op complicaties en mortaliteit, bij patiënten opgenomen voor cellulitis	Universi-tair ziekenhuis, Barcelona	306	Dossier en bloedonderzoek	Niet prospectief, onduidelijk waar het bloedonderzoek vandaan komt, niet duidelijk of patiënten opnieuw benaderd zijn of dat het 'oud' bloed betreft, kans op bias. Methoden niet zo goed beschreven. Oorzaak-gevolg niet altijd duidelijk	Cellulitis	Diverse, waaronder risicofactoren voor ernstig beloop	Associatie met verhoogd risico op complicaties: lagere leeftijd, mannelijk geslacht, meerdere chronische aandoeningen, huidnecrose bij presentatie, laag albumine, hoog serum creatinine, nierinsufficiëntie, langdurige antibiotica behandeling en ligduur. Associatie met mortaliteit: mannelijke geslacht, hartfalen, obesitas, meerdere chronische aandoeningen, orgaanfalen, hypoalbumemie, nierinsufficiëntie, P. aeruginosa als verwekker	B	Alleen statistisch significante resultaten vermeld
Damstra, 2008	Prospectief onderzoek	Onderzoeken bilaterale subklinische lymfatische afwijkingen bij patiënten met unilaterale erysipelas	Perifeer ziekenhuis, Drachten	40	Patiënten met erysipelas, klinisch onderzoek beide benen. 4 maanden na opname lymfoscintigrafie	Weinig patiënten, geen vergelijking met andere groep patiënten	Erysipelas	Relatie resultaten scintigrafie tussen aangedane en niet aangedane been	Zie opmerkingen	-	Dit artikel beantwoordt de uitgangsvraag niet
Figtree, 2010	Retro-spectief onderzoek	Onderzoeken factoren gerelateerd aan mortaliteit, complicaties en lange ligduur ziekenhuis bij patiënten met cellulitis	Tertiair ziekenhuis Sydney	395	Retrospectief onderzoek bij patiënten opgenomen vanwege cellulitis	Niet prospectief, geen vergelijking met andere groep patiënten, forse selectie uit originele dataset patiënten	Cellulitis	Diverse, waaronder risicofactoren voor ernstig beloop	Associatie met ernstige complicaties en mortaliteit: > 60 jaar, verminderde mobiliteit, hartfalen, perifeer vaatlijden, cellulitis in gezicht, neutropenie, systemische infectie, verhoogd CRP, verlaagd albumine, verhoogd creatinine, mentale veroudering, bacteriëmie, vertraagde antibiotica. Associatie met verlengde ligduur: > 60 jaar, opname in verzorgingshuis, verminderde mobiliteit, hartfalen, nierinsufficiëntie, perifeer vaatlijden, lymfoedeem, ulceraties, comorbiditeit, cellulitis in gezicht, orgaanfalen, systemische infectie, verlaagd albumine, verhoogd creatinine, mentale veroudering, langduriger symptomen, bacteriëmie, MRSA, vertraagde antibiotica therapie, verandering van therapie	B	Alleen statistisch significante resultaten vermeld
Karpp-	Patiënt	Onderzoeken risico-	Afde-	90	Patiënten opgeno-	Geen follow-up, dus niet	Cellulitis	Risicofactoren	Geen factoren geassocieerd met ernstig	B	Dit arti-

Auteur, jaartal	Studie opzet	Doel	Setting	Aantal geïncludeerde patiënten	Methodologische kenmerken studie	Methodologische tekortkomingen studie	Ziektebeeld (erysipelas/cellulitis/fasciitis)	Uitkomstmaten	Resultaten (risico)	Maat bewijs	Opmerkingen
elin, 2010	controle onderzoek	factoren cellulitis	ling infectieziekten 2 ziekenhuizen Finland	patiënten ; 90 controles	men met cellulitis vergeleken met controles uit algemene populatie, klinisch onderzoek en interview	mogelijk uitspraak te doen over ernstig beloop		voor cellulitis	beloop onderzocht.		kel beantwoordt de uitgangsvraag niet.
Krasagakis, 2011	Retro-spectief onderzoek	Onderzoeken risicofactoren voor lokale complicatie bij erysipelas	Afdeling dermatologie, universitair ziekenhuis, Kreta	145	Retrospectieve analyse van opgenomen patiënten met erysipelas. Vergelijking tussen patiënten met en zonder lokale complicaties	Geen prospectieve opzet, mogelijk sprake van selectieve analyses	Erysipelas	Risicofactoren voor lokale complicaties	Associatie met lokale complicaties: $\geq 51$ jaar, obesitas, empirische therapie voor opname ziekenhuis, koorts, langere duur symptomen voor opname, hoger CRP, microbiologische isolatie, langere duur koorts, langduriger leukocyten afwijking, lagere respons op antibiotica	B	Alleen statistisch significante resultaten vermeld
Lazzarini, 2005	Retro-spectief onderzoek	Onderzoeken klinische kenmerken en uitkomsten bij patiënten met erysipelas en cellulitis	Afdeling infectieziekten, tertiair ziekenhuis, Italië	200	Retrospectieve analyse van patiënten opgenomen met erysipelas of cellulitis. Follow-up data jaar na ontslag	Geen prospectief onderzoek, forse uitval (>25%) bij follow-up, geen vergelijking met andere groep patiënten, zeer beperkte info over beloop	Erysipelas + cellulitis	Diverse, vooral risicofactoren voor ontstaan, beperkte data over gecompliceerd beloop	Geassocieerd met langere ligduur ziekenhuis: hogere ESR, hogere CRP	B	Exclusie vanwege methodologie
Morpeth, 2006	Prospectief onderzoek	Onderzoeken factoren geassocieerd met langere ligduur ziekenhuis bij patiënten met cellulitis	Afdeling infectieziekten, ziekenhuis Nieuw Zeeland	51	Patiënten opgenomen met cellulitis, checklist, laboratoriumonderzoek, follow-up 6 weken	Selectieve patiënten selectie, niet vergelijkend	Cellulitis	Duur ziekenhuis opname, duur intraveneuze antibiotica behandeling	Associatie met langduriger ziekenhuisopname: gebruik diuretica, alleen wonend, hogere creatinine, verminderde mobiliteit, >70 jaar, ernstig oedeem, ulceratie, groot erytheem, verlaagd Hb	B	Alleen statistisch significante resultaten vermeld
Peralta, 2006	Retro-spectief onderzoek	Onderzoeken risicofactoren voor bacteriëmie bij patiënten met cellulitis	Ziekenhuis, Spanje	308	Retrospectieve analyse van patiënten opgenomen met cellulitis, met name microbiologie bloed	Mogelijk bias in patiënten selectie, geen prospectief onderzoek	Cellulitis	Risicofactoren geassocieerd met bacteriëmie	Hoger risico op bacteriëmie: > 65 jaar, niet eerder antibiotica gehad, geen amoxicilline-clavulanaat, meerdere comorbiditeiten, (lymf)oedeem, eerder cellulitis gehad, koorts, kortere duur symptomen (<2 dagen), ernstige sepsis, uitbreidende cellulitis, hogere neutrofielen, lagere albumine	B	Alleen statistisch significante resultaten vermeld
Pereira	Prospectief	Onderzoeken epi-	Tertiair	428	Analyse van pati-	Methoden slecht	Erysipelas	Epidemiologische	Geen gegevens over ernstiger beloop		Dit arti-



Auteur, jaartal	Studie opzet	Doel	Setting	Aantal geïncludeerde patiënten	Methodologische kenmerken studie	Methodologische tekortkomingen studie	Ziektebeeld (erysipelas/cellulitis/fasciitis)	Uitkomstmaten	Resultaten (risico)	Maatbewijs	Opmerkingen
de Godoy, 2010	-tief dwarsdoorsnede onderzoek	demiologische data en comorbiditeiten van patiënten met erysipelas	ziekenhuis, Brazilië		ënten opgenomen met erysipelas, waarschijnlijk vragenlijst onderzoek	beschreven, geen follow-up, dus geen gegevens over ernstig beloop		gegevens, registratie comorbiditeit			kel beantwoordt de uitgangsvraag niet.
Serdar, 2011	Retro-spectief onderzoek	Onderzoeken factoren geassocieerd met risico op cellulitis bij opgenomen patiënten	Opleidings ziekenhuis Istanbul	185	Retrospectieve analyse van patiënten opgenomen met cellulitis, dossieronderzoek	Geen prospectief onderzoek, geen data over ernstig beloop	Cellulitis	Risicofactoren voor ontstaan erysipelas	Geen gegevens over ernstiger beloop		Dit artikel beantwoordt de uitgangsvraag niet.
Tan, 2007	Retro-spectief onderzoek	Onderzoeken risicofactoren voor acute opname of mortaliteit t.g.v. cellulitis	2 ziekenhuizen, UK	568	Retrospectieve analyse, vergelijking 2 antibiotica protocollen, evaluatie na 1 jaar, dossieronderzoek	Geen prospectief onderzoek, methodiek beperkt omschreven. Het is de vraag of de gevonden risicofactoren gerelateerd zijn aan cellulitis, geen vergelijking met andere groep	Cellulitis	Risicofactoren voor overlijden < 1 jaar	OR voor associatie met survival na 360 dagen: hoge leeftijd 0,93, myocardinfarct 0,30, penetrerende wond 0,06, leverziekte 0,07, immobiliteit 0,28, oedeem been 0,47, gebruik flucloxacilline 3,43, langdurig gebruik medicatie 0,16	B	Alleen statistisch significante resultaten vermeld, exclusie vanwege methodologie

## Welke diagnostische interventies zijn van belang voor het diagnostiseren van een fasciitis necroticans?

Auteur, jaartal	Studie opzet	Doel	Setting	Aantal geïnccludeerde patiënten	Methodologische kenmerken studie	Methodologische tekortkomingen studie	Ziektebeeld†	Soort onderzoek	Uitkomstmaten	Resultaten (voorspellende waarde test)	Matebewijs	Opmerkingen
Andreasen, 2001	Narratieve review + case reports											Narratieve review, zonder verantwoording methodologie; exclusie.
Astorino, 2009	Narratieve review											Narratieve review, zonder verantwoording methodologie; exclusie.
Bingöl-Kologlu, 2007	Retro-spectief onderzoek	Beschrijven gevolgd diagnostisch en therapeutisch beleid bij fasciitis necroticans	Afdeling kinderchirurgie, universitaire ziekenhuis, Ankara	13	Retrospectief dossieronderzoek, inclusie op basis van klinische kenmerken, verder beschrijvend onderzoek, geen diagnostische test-eigenschappen beschreven	Niet prospectief, niet vergelijkend, geen systematisch opgezet onderzoek, heel weinig patiënten	Fasciitis necroticans	-	-	-	-	Dit artikel beantwoordt de uitgangsvraag niet
Brothers, 1998	Prospectief onderzoek	Onderzoeken bruikbaarheid MRI bij onderscheid tussen necrotiserende en infectieuze fasciitis necroticans	Universitair ziekenhuis, VS	9	Opeenvolgende patiënten met verdenking op fasciitis aan het been. Verzameling data: koorts, myoglobine in urine, kweken, leukocyten bloed, lactaat dehydrogenase, creatininekinase en behandeldata. MRI	Geen vergelijkend onderzoek, erg weinig patiënten. Niet duidelijk hoe correcte diagnose wordt bepaald	Fasciitis necroticans	MRI	Necrose op MRI → noodzaak voor operatie	Bij alle patiënten werd de noodzaak voor een operatie correct voorspeld op de MRI	C	
Majeski, 1997	Prospectief onderzoek	Onderzoeken waarde van vroege biopsie bij fasciitis necroticans	Ziekenhuizen, Charleston, VS	43 (van wie 12 met fasciitis necroticans)	Retrospectief onderzoek patiënten verdenking fasciitis necroticans. Biopsie aangedane weefsel, vriesbiopsie, snelle diagnose door patholoog (15 minuten)	Geen vergelijking met andere methoden, kleine groep patiënten	Fasciitis necroticans	Snel vriesbiopsie	Beschrijvend, epidemiologie	Geen resultaten over diagnostische waarde tests		Dit artikel beantwoordt de uitgangsvraag niet
Rodriguez, 2006	Prospectief onderzoek	Onderzoeken vroege cytokine respons (SEH) bij fasciitis necroticans en verschillen cytokine en	Afdeling spoedeisende hulp, ziekenhuis, California	35 (van wie 18 met fasciitis necroticans)	Prospectief onderzoek, patiënten met verdenking fasciitis necroticans, bepaling leukocyten en cytokines op SEH	Geen gerandomiseerd experiment, geen blinding, weinig patiënten, geen follow-up, beperkte beschrij-	Fasciitis necroticans en cellulitis/abces	Snelle bepaling leukocyten en cytokines	Verschillen in bloedwaarden tussen fasciitis necroticans en	Gemiddelde leukocyten: Fasciitis 23,24, cellulitis: 11,63 (p=0,006). Gemiddelde IL-1β: Fasciitis: 45,53, cellulitis: 68,21 (p=0,01)	C	Alleen statistisch significante resultaten vermeld

Auteur, jaartal	Studie opzet	Doel	Setting	Aantal geïnccludeerde patiënten	Methodologische kenmerken studie	Methodologische tekortkomingen studie	Ziektebeeld†	Soort onderzoek	Uitkomstmaten	Resultaten (voorspellende waarde test)	Mate bewijs	Opmerkingen
		leukocyten tussen fasciitis necroticans en cellulitis/abces				ving resultaten			cellulitis/abces			
Schmid, 1998	Retro-spectief onderzoek	Onderzoeken diagnostische waarde MRI in onderscheid fasciitis necroticans en cellulitis	Afdeling radiologie, universitair ziekenhuis, Zürich	17 (van wie 11 met fasciitis necroticans)	Retrospectief onderzoek, patiënten met verdenking fasciitis necroticans, evaluatie waarde MRI	Niet prospectief, geen vergelijking met andere technieken, zeer weinig patiënten	Fasciitis necroticans en cellulitis	MRI	Juiste diagnose gesteld	11/11 fasciitis necroticans correcte diagnose; 5/6 cellulitis correcte diagnose (1 gediagnostiseerd als fasciitis necroticans)	C	
Simonart, 2000	Retro-spectief onderzoek	Onderzoeken risicofactoren fasciitis necroticans door groep A $\beta$ -hemolytische streptokokken	Meerdere ziekenhuizen België	17 met fasciitis necroticans en 145 met cellulitis	Patiënten met fasciitis necroticans retrospectief vergeleken met patiënten met cellulitis	Geen prospectief onderzoek, geen vergelijking testen, weinig patiënten met fasciitis	Fasciitis necroticans en cellulitis	Laboratoriumonderzoek	Gemiddelde bloedwaarden	Gemiddelde creatinine: fasciitis: 2,0; cellulitis: 1,5 ( $p < 0,01$ ). CRP: fasciitis: 27,0; cellulitis: 9,3 ( $p < 0,001$ ). Creatinine kinase: fasciitis: 1892; cellulitis: 139 ( $p < 0,001$ )	C	Vreemde opbouw artikel (geen kopjes). Alleen statistisch significante resultaten vermeld
Simonart, 2004	Retro-spectief onderzoek	Onderzoeken klinische en laboratorium kenmerken van patiënten met fasciitis necroticans	Ziekenhuis in België en Japan	43	Retrospectief onderzoek patiënten met fasciitis necroticans. Onderscheid tussen Groep A $\beta$ -hemolytische streptokokken (GAS) en non-GAS. Bepaling laboratoriumonderzoek	Niet prospectief, geen vergelijking tussen verschillende tests	Fasciitis necroticans	Laboratoriumonderzoek	Gemiddelde bloedwaarden	Gemiddelde creatinine fosfokinase: GAS: 1113, non-GAS: 72,5 ( $p < 0,01$ )	C	Alleen statistisch significante resultaten vermeld
Stamenkovic, 1984	Retro-spectief onderzoek	Beschrijven kenmerken serie patiënten met fasciitis necroticans	Universitair ziekenhuis, Geneve	19 met bevestigde fasciitis necroticans en 6 met klinische verdenking	Retrospectief onderzoek patiënten met fasciitis necroticans, met name beschrijvend	Geen prospectief onderzoek, geen vergelijking tussen tests, weinig patiënten, oude studie	Fasciitis necroticans	Divers, vooral beschrijvend	Geen waarde oordeel tests te geven			Dit artikel beantwoordt de uitgangsvraag niet
Urschel, 1999	Narratieve review											Narratieve review, zonder verantwoording methodologie; exclusie.
Wall, 2000	Retro-spectief	Onderzoeken factoren onder-	Universitair zie-	21 patiënten met fasciitis	Retrospectief patiënt controle. Vergelijking van	Geen prospectief onderzoek, geen	Fasciitis necroti-	Klinisch en laborator-	Gemiddelde waar-	Gemiddelde leukocyten: necrotiserend: 24,5, niet ne-	C	Alleen statistisch

Auteur, jaartal	Studie opzet	Doel	Setting	Aantal geïncludeerde patiënten	Methodologische kenmerken studie	Methodologische tekortkomingen studie	Ziektebeeld†	Soort onderzoek	Uitkomsten	Resultaten (voorspellende waarde test)	Mate bewijs	Opmerkingen
	patiënt controle onderzoek	scheid necrotiserende en niet necrotiserende fasciitis en onderzoeken voorspellende factoren mortaliteit	kenhuis, VS	necroticans 21 controles met niet necrotiserende infectie	necrotiserende met niet necrotiserende infecties. Klinische en laboratoriumvariabelen	vergelijking tussen verschillende tests	cans	umonderzoek	den, vergelijking tussen necrotiserend en niet necrotiserend	crotiserend: 11,1 (p=0,0006). Natrium: necrotiserend: 133, niet necrotiserend: 140 (p<0,0001). Chloride: necrotiserend: 98, niet necrotiserend: 103 (p=0,008). Ureum: necrotiserend 22, niet necrotiserend: 12 (p=0,02). Gas op Röntgen: necrotiserend 39%, niet necrotiserend 5% (p=0,02)		significante resultaten vermeld
Wang, 2004	Prospectief onderzoek	Onderzoeken nut meting zuurstofsaturatie in weefsel bij fasciitis necroticans	Spoedeisende hulp, universitair ziekenhuis Taiwan	19 met fasciitis necroticans 215 met cellulitis	Opeenvolgende patiënten met huidinfecties, divers laboratoriumonderzoek. Meting zuurstofsaturatie in aangedaan been vergeleken met andere been. CT of biopsie, pathologie	Geen tevoren gedefinieerde afkapwaarden, weinig patiënten met fasciitis necroticans	Fasciitis necroticans en cellulitis	Zuurstofsaturatie in weefsel	ROC bij verschillende zuurstofsaturaties	*Optimale resultaten bij grens positieve en negatieve testuitslag bij saturatielevel 70%: sens 100%, spec. 97%, PPV 76%, NPV 100%, LR+ 33 LR- 0	B	
	Retropectief onderzoek	Onderzoeken waarde score systeem voor onderscheid fasciitis necroticans van andere infecties	Algemeen ziekenhuis Singapore	89 patiënten met fasciitis necroticans 225 met andere infecties	Retrospectief onderzoek, vergelijking fasciitis necroticans met andere infecties. Divers laboratoriumonderzoek	Geen prospectief onderzoek, geen vergelijking met andere test, onduidelijke beschrijvingen	Fasciitis necroticans	Risicoscore	Bepaling elemente risicoscore	Finale model bestaat uit CRP, leukocyten, hemoglobine, natrium, creatinine, glucose	C	Exclusie vanwege methodologie
Zacharias, 2010	Deels retrosectief pro-spectief onderzoek	Onderzoeken bruikbaarheid CT om de diagnose necrotiserende fasciitis vast te stellen	Universitair ziekenhuis, VS	67, waarvan 25 chirurgisch vastgestelde fasciitis necroticans hadden	67 patiënten met klinische verdenking op necrotiserende fasciitis kregen een scan. Verzameling data: o.a. infectieplaats, Bloeddruk, temp., witte bloedcellen, duur symptomen, CT uitslag	Geen vergelijkend onderzoek, deels retrospectief	Fasciitis necroticans (chir. en path. bevestigd)	CT	Sensitiviteit, Specificiteit, Positief /negatief voorspellen de waarden	Sens.: 100%, Spec.: 81%, Positief voorspellende waarde: 76% Negatief voorspellende waarde: 100%	C	

\* Sens = sensitiviteit, spec = specificiteit, PPV = positief voorspellende waarde, NPV = negatief voorspellende waarde, LR+ = likelihood ratio van de positieve testuitslag, LR- = likelihood ratio van de negatieve testuitslag

† erysipelas/ cellulitis/ fasciitis

### Bijlage 3. Gradering van bewijs

**Tabel 1. Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies**

	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose*
A1	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controle onderzoek, cohortonderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohortonderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

\* Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk dan geldt de classificatie voor interventies.

**Tabel 2. Indeling van methodologische kwaliteit van kwalitatieve studies**

	Studie
++	Geloofwaardige meta-synthese (synoniemen: meta-etnografie, kwalitatieve meta-analyse, meta-studie) van kwalitatieve studies
+	Geloofwaardige studie
+/-	Studie waarvan de geloofwaardigheid twijfelachtig is
-	Weinig geloofwaardige studie

**Tabel 3. Niveau van conclusie**

	Conclusie gebaseerd op
1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	1 onderzoek van niveau B of C
4	Mening van deskundigen

#### Bijlage 4. Afkortingenlijst

- 95% BI: = 95% betrouwbaarheidsinterval
- PICO = Patient Intervention Comparison Outcome
- RCT = Randomized Controlled Trial