

# Clindamycine en co-trimoxazol: even effectief voor ongecompliceerde huidinfecties?

## Achtergrond

Huidinfecties kunnen oppervlakkig zijn (impetigo, folliculitis) of diep (weke delen). Een huid- en weke deleninfectie is gecompliceerd wanneer chirurgie noodzakelijk wordt, bij vermoeden van of bevestiging van een diepe weke delenaandoening en/of bij belangrijke co-morbiditeit zoals diabetes, perifere vasculair lijden of perifere neuropathie<sup>1</sup>. *Staphylococcus aureus* (SA) is één van de mogelijke verwekkers en in de V.S. worden de meeste huidinfecties veroorzaakt door Methicilline-Resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)<sup>2</sup>. Volgens een rapport van het Wetenschappelijk Instituut voor Volksgezondheid was in 2013 19% van de SA in de Belgische ziekenhuizen methicilline-resistent<sup>3</sup>. Buiten het ziekenhuis lijkt de prevalentie van MRSA veel lager<sup>4</sup>. Bij gecompliceerde huid- en weke deleninfecties met MRSA is de werkzaamheid en de veiligheid van veel antibiotica onderzocht in ziekenhuizen. In de ambulante praktijk worden hiervoor co-trimoxazol en clindamycine aanbevolen<sup>4</sup>. De hier besproken studie vergelijkt voor het eerst het effect van beide antibiotica voor de behandeling van ongecompliceerde huidinfecties.

## Samenvatting

### Duiding

Pierre Chevalier,  
médecin généraliste

### Referentie

Miller LC, Daum RS, Creech CB, et al; for the DMID 07-0051 Team. Clindamycin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin infections. *N Engl J Med* 2015;372:1093-103.

## Bestudeerde populatie

- 524 patiënten die op raadpleging kwamen in een ziekenhuis (V.S.); 29,6% kinderen; 52,3% mannen; gemiddelde leeftijd 27,1 jaar
- huidinfectie met minstens 2 van de volgende tekenen of symptomen sedert minstens 24 uur: erytheem, oedeem of verharding, lokale warmte, purulent vocht, gevoeligheid voor pijn of druk, diagnose van cellulitis (53,4%), abces (30,5%) of beiden (15,6%); patiënten met abces >5,0 cm diameter, met meerdere infectieplaatsen of met cellulitis zonder abces (erysipelas inbegrepen)
- exclusiecriteria: oppervlakkige huidinfectie (bv. impetigo), infecties die gespecialiseerde zorg vereisen (perirectaal, genitaal, hand), bijtewonden, hoge koorts (>38,5°), gebruik van immunosuppressiva, immuungecompromitteerde patiënten (bv. diabetes, nierlijden), morbide obesitas (BMI >40), infectie op de plaats van een chirurgische ingreep of prothese, antibacteriële behandeling in de voorafgaande 14 dagen, patiënten die langdurig in een zorginstelling verblijven, patiënten met kanker of een inflammatoire aandoening die in de voorbije 12 maanden een behandeling vereisten, majeure chirurgie in de voorbije 12 maanden.

## Onderzoeksoepzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenterstudie
- drainage van eventueel abces vóór randomisatie (44,5% van de patiënten)
- randomisatie over behandeling gedurende 10 dagen met:
  - ~ clindamycine (n=264) 3 maal per dag 2 tabletten van 150 mg
  - ~ co-trimoxazol (n=260): 2 maal per dag 2 tabletten van 160/800 mg
- aanpassing van de dosis voor kinderen (eventueel in oplossing).

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: genezing op dag 7 tot 10 na het beëindigen van de 10-daagse behandeling; falen gedefinieerd als persisterende tekenen of symptomen van infectie, stopzetten van de behandeling tijdens de eerste 48 uur omwille van onge-

## Klinische vraag

Zijn clindamycine en co-trimoxazol even werkzaam op het vlak van genezing en even veilig voor de behandeling van ongecompliceerde, niet-oppervlakkige huidinfecties (abces, cellulitis of beiden) bij kinderen en volwassenen?

wenste effecten, nieuwe infectie op een andere plaats, chirurgische interventie of hospitalisatie omwille van de infectie

- **intention to treat analyse** en analyse van de populatie die kon geëvalueerd worden (89%).

## Resultaten

- genezing na 10 dagen: intention to treat analyse: 80,3% in de clindamycinegroep en 77,7% in de co-trimoxazolgroep met een verschil van -2,6% (95% BI van -10,2 tot 4,9 en p=0,52); evalueerbare patiënten: verschil van -1,2% (95% BI van -7,6 tot 5,1 en p=0,77)
- geen significante verschillen bij de verschillende subgroepen (kinderen, volwassenen of patiënten met abces, cellulitis of beiden), of naargelang de geïdentificeerde kiemen
- graad van genezing 1 maand na de behandeling: identiek in beide groepen
- gelijklopend aantal ongewenste effecten (18,9% in de clindamycinegroep en 18,6% in de co-trimoxazolgroep): vooral diarree, nausea, braken, pruritus, rash; geen ernstige ongewenste effecten; evenveel studie-uitval (8,3% en 8,8%)
- geen kweek afgenomen bij 43,5% van de patiënten
- SA bij 41,4%, MRSA bij 31,9% (77% van de SA-infecties); 12,4% van de SA-infecties resistent aan clindamycine en 0,5% resistent aan co-trimoxazol.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat clindamycine en co-trimoxazol niet significant verschillen op het vlak van werkzaamheid en ongewenste effecten voor de behandeling van ongecompliceerde huidinfecties, met inbegrip van cellulitis en abces.

Financiering van de studie National Institute of Allergy and Infectious Diseases en National Center for Advancing Translational Sciences, National Institutes of Health.

Belangenconflicten van de auteurs 5 van de 9 auteurs verklaren belangenconflicten te hebben met verschillende farmaceutische firma's.

## Methodologische beschouwingen

Deze RCT is methodologisch goed opgezet. Vóór de randomisatie stratificeerden de auteurs de populatie in functie van enerzijds een klein abces (<5 cm bij volwassenen) en anderzijds een groter abces of cellulitis. Ze pasten blokrandomisatie toe (met variabele grootte) waarbij de toewijzing geheim bleef voor patiënten en onderzoekers, alleen niet voor de apotheker die de correcte dosis moest bepalen. De geneesmiddelen waren identiek en ook de smaak van de pediatrische oplossing werd gemaskeerd. In de co-trimoxazolgroep werd 's middags een placebo toegediend. De dosis clindamycine (3 maal 300 mg per dag) lag tussen de minimale (600 mg per dag) en de maximale (1,8 g per dag) door het BCFI aanbevolen dosis, en was lager dan de dosis die BAPCOC aanbeveelt (1,2 g per dag).

## Interpretatie van de resultaten

Niettegenstaande er verschillen waren op het vlak van resistentie, kon men geen verschil vaststellen voor klinische genezing. In het totaal ging het echter maar over 28 resistente patiënten. 11 van de 15 patiënten in de clindamycinegroep met clindamycine-resistente SA werden genezen verklaard en het verschil met de clindamycinegevoelige infecties was niet statistisch significant ( $p=0,06$ ). Zoals de auteurs vermelden, is de werkzaamheid van de 2 antibiotica niet verschillend bij patiënten met een abces >5 cm (46% van de geïncludeerde patiënten), maar de resultaten kunnen ook betekenen dat incisie en drainage alleen eveneens effectief zijn. Placebogecontroleerde studies zullen dat moeten uitklaren. De auteurs vermelden geen resultaten voor de subgroep van patiënten met een klein abces (<5 cm, 317 patiën-

ten), bij wie men antibiotica ook vergeleek met placebo. Voor deze groep patiënten is het nut van antibiotica bovenop drainage of incisie (nog) minder goed aangetoond. Bij patiënten met cellulitis is een kweek niet mogelijk en in de hier besproken studie ging het om 80% van de patiënten. Meestal is *Streptococcus pyogenes* de vermoedelijke verwekker<sup>5</sup>. In de hier besproken studie lijkt co-trimoxazol effectief bij cellulitis (en dus ook werkzaam tegen *Streptococcus pyogenes*).

## Ongewenste effecten

De incidentie van ongewenste effecten is gelijklopend met beide antibiotica. De populatie is gemiddeld wel relatief jong (27,1 jaar), de steekproef is beperkt en patiënten met co-morbiditeit waren uitgesloten. We weten niet hoeveel ouderen (bv. 65-plussers) deelnamen aan de studie. We kunnen dus niet uitsluiten dat bij populaties met meer risico's (vooral ouderen) de aard en de incidentie van de ongewenste effecten van beide antibiotica wel verschillend zijn. Clindamycine verhoogt het risico van infectie door *Clostridium difficile*, waarvan de ernst kan toenemen bij immuungecompromitteerde patiënten en ouderen<sup>6</sup>. Sulfamethoxazol, trimethoprim en clindamycine in combinatie met sommige andere geneesmiddelen verhogen het risico van neutropenie, zelfs agranulocytose bij ouderen, en nieuwe infecties<sup>7</sup>. Trimethoprim verhoogt het risico van hyperkaliëmie<sup>8</sup>. Dat zijn allemaal redenen om de noodzaak en de keuze van een antibioticum goed te overwegen.

## Referenties

- Nichols RL, Florman S. Clinical presentations of soft-tissue infections and surgical site infections. Clin Infect Dis 2001;33(Suppl2):S84-93.
- Ray GT, Suaya JA, Baxter R. Incidence, microbiology, and patient characteristics of skin and soft-tissue infections in a U.S. population: a retrospective population-based study. BMC Infect Dis 2013;13:252.
- WIV. Nationale surveillance van Methicilline-Resistente Staphylococcus aureus (MRSA).
- BAPCOC. MRSA in de ambulante praktijk. In: Belgische gids voor anti-infectieuzen behandeling in de ambulante praktijk. Editie 2012. Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee.
- Eells SJ, Chira S, David CG, et al. Non-suppurative cellulitis: risk factors and its association with Staphylococcus aureus colonization in an area of endemic community-associated methicillin-resistant S. aureus infections. Epidemiol Infect 2011;139:606-12.
- Inhibiteurs de la pompe à protons : infections à Clostridium difficile. Rev Prescr 2013;33:432-4.
- Neutropénies sévères et agranulocytoses d'origine médicamenteuse. Rev Prescr 2011;31:110-5.
- Antoniou T, Hollands S, Macdonald EM, et al; Canadian Drug Safety and Effectiveness Research Network. Trimethoprim-sulfamethoxazole and risk of sudden death among patients taking spironolactone. CMAJ 2015;187:E138-43.

## Productnamen

- clindamycine : Clindamycine EC®, Clindamycine Fresenius Kabi®, Clindamycine Sandoz®, Dalacin C®
- co-trimoxazol (sulfamethoxazol + trimethoprim): Bactrim®, Eusaprim®

## Besluit van Minerva

Deze RCT van goede methodologische kwaliteit toont aan dat clindamycine en co-trimoxazol op het vlak van werkzaamheid en veiligheid nuttig kunnen zijn voor de behandeling van ongecompliceerde huidinfecties bij een selecte groep kinderen en volwassenen. De prevalentie van MRSA was zeer hoog en er is niet vergeleken met andere antibiotica.

## Voor de praktijk

Voor de behandeling van cellulitis en erysipelas beveelt de antibiotica-gids van BAPCOC op basis van expertconsensus in eerste instantie flucloxacilline aan en clindamycine bij IgE-gemedieerde penicilline-allergie<sup>4</sup>. Deze keuze kan in vraag gesteld worden bij vermoeden van een MRSA-infectie, maar dat is in België meestal niet het geval. De antibiotica-gids verduidelijkt in welke omstandigheden men bedacht moet zijn op een MRSA-infectie en wanneer een keuze voor clindamycine of co-trimoxazol verantwoord is<sup>4</sup>: patiënten met een verhaal van (eerdere) MRSA-infectie bij henzelf, hun gezinsleden of contactpersonen in een gesloten gemeenschap (kinderopvang, kazerne, gevangenis) of sportclub en bij patiënten die onlangs in het buitenland verbleven. Verder vermeldt de gids: 'huidabcessen kunnen ambulante behandeld worden met incisie en drainage, al dan niet aangevuld met orale antibiotica' (nvd: cellulitis en erysipelas zijn hier uitgesloten vermits ze sowieso antibiotica vereisen volgens de gids). De hier besproken studie in een context van hoge MRSA-prevalentie bevestigt dat clindamycine en co-trimoxazol even nuttig zijn. De vraag blijft open of het nuttig is om antibiotica toe te voegen na incisie en drainage van het abces.