

# Läkemedelsbehandling av bakteriella hud- och mjukdelsinfektioner i öppenvård – bakgrundsdocument

Texter publicerade under rubriken Bakgrundsdocumentation är författarens/författarnas enskilda. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

## Hud- och mjukdelsinfektioner i öppenvård – epidemiologi, bakteriologi och diagnostik

Magnus Falk, Mats Foldevi

## Behandling av infektioner efter bett

Katarina Westling

## Erysipelas

Björn KG Eriksson

## Hudinfektioner hos barn

Margareta Eriksson, Rutger Bennet

## Borreliainfektion (*erythema migrans*, lymfocytom, akrodermatit)

Johan Sanmartin Berglund, Daniel Bremell

## Infektioner vid svårläkta ben-, fot- och trycksår

Hanna Wickström

## Den diabetiska foten

Jan Apelqvist

## Follikuliter, furunkulos och abscesser

Karin Berggård, Meirav Holmdahl

## Nekrotiserande mjukdelsinfektioner

Magnus Brink

## Vakuumassisterad sårbehandling

Markku Haapamäki

# Hud- och mjukdelsinfektioner i öppenvård – epidemiologi, bakteriologi och diagnostik

Magnus Falk, Mats Foldevi

## Sammanfattning

Hud- och mjukdelsinfektioner är vanliga i öppenvård. I primärvård utgör dessa närmare en femtedel av alla infektioner och föranleder i många fall antibiotikabehandling. De vanligaste orsakerna till behandling är *erythema migrans*, erysipelas och impetigo, tillsammans med ospecificerade hudinfektioner. Adekvat diagnostik för fastställande av agens görs med bakterieodling. Odling bör endast ske vid kliniska tecken till infektion, eftersom tolkningen av utfallet alltid måste ställas i relation till kliniska infektionstecken då icke-infektiös kolonisering av olika bakterier är vanlig eller kan utgöra en del av hudens normalflora. Grampositiva kocker (framförallt *Staphylococcus aureus*) är det ojämförligt största fyndet, följt av betahemolytiska streptokocker grupp A, C och G samt *Pseudomonas aeruginosa*. Gramnegativa bakterier och anaerobier spelar en väsentlig roll vid postoperativa infektioner. Antibiotikaresistens utgör som i övriga världen ett växande problem, men är till omfattningen jämförelsevis låg i förhållande till de flesta länderna i Europa. I dagsläget utgör i Sverige meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA) bakomliggande agens i närmare 2 % av samtliga hud- och mjukdelsinfektioner orsakade av *Staphylococcus aureus*.

## Epidemiologi

En diagnos- och forskrivningsstudie i primärvården från 2000, 2002 och 2005 visade att när alla patientbesök med symtom på infektion under en novembervecka registrerades utgjorde hud- och mjukdelsinfektioner 10 % av dessa (1). Vid en nyare studie med data från PRIS, primärvårdens infektionsregister, med data från 2008, 2010 och 2013, deltog respektive 47, 58 och 88 vårdcentraler från dessa tre år. I detta register var andelen hud- och mjukdelsinfektioner av alla infektioner 11 % 2008, 12 % 2010 och 16 % 2013. Antalet antibiotikarecept per tusen patienter (TIN) för dessa infektioner var relativt stabilt under dessa år, 29–31 recept/TIN (2).

Från journaldata i region Östergötland finns rapporter med data där diagnos, antibiotikaförskrivning och vissa laboratorieanalyser kopplas ihop, omfattande samtliga 43 vårdcentraler i Östergötland, inklusive tre jourcentraler. Enligt dessa rapporter från 2016 utgjorde ospecificerad hudinfektion (8,5/TIN) den vanligaste hud- och mjukdelsinfektion som antibiotikabehandlades, följt av *erythema migrans* (4,7/TIN), impetigo (3,5/TIN) och rosfeber (3,5/TIN). Vilka antibiotika som förskrevs för de olika diagnoserna ses i Tabell I.

Samma rapporter visar att den enskilda läkaren i Östergötlands primärvård per år behandlar i medeltal 5,7 patienter med antibiotika för hudinfektion UNS (utan närmare specifikation), 3,4 för *erythema migrans*, 2,9 för rosfeber, 2,4 för impetigo och 2,1 för akne. Totalt förskrivs antibiotikabehandling för i medeltal 14,4 hud- och mjukdelsinfektioner per läkare och år, men med en tendens till att ett litet antal läkare antibiotikabehandlar i betydligt högre grad än genomsnittet.

**Tabell I. Fördelning av förskrivna perorala antibiotika för hud- och mjukdelsinfektioner i primärvården Östergötland 2016.**

	Hudinfektion ospecificerad	Rosfeber	Impetigo	<i>Erythema migrans</i>
Penicillin V	9 %	50 %*	12 %	85 %*
Flukloxacillin	65 %*	23 %	65 %*	
Klindamycin	13 %	15 %	4 %	
Cefadroxil	6 %	8 %	17 %*	
Övriga	7 %	4 %	2 %	15 %

\*Rekommenderade förstahandsläkemedel

## Bakteriologi

### Infektionsförsvar

Huden utgör kroppens största barriär mot omgivningen, vilket förutom skydd mot yttre, fysikaliska faktorer såsom värme, kyla, strålning och skadliga ämnen med mera också till betydande del innefattar skydd mot främmande organismer. Redan snabbt efter födseln koloniserar epitelet i hud och slemhinnor av väsentligen harmlösa mikroorganismer, en naturlig koloniseringsprocess som åtföljs av en mognadsprocess i immunsystemet som är avgörande för fortsatt överlevnad. Epitel-skiktet i huden med sin snabba cellomsättning, tillsammans med den normala, endogena mikrofloran, utgör en robust barriär mot oönskade mikroorganismer, och mot att dessa får möjlighet att invadera underliggande vävnader. Denna kolonisationsresistens upprätthålls av specifika immunfaktorer såsom fria fettsyror och pH-förhållanden men förstärks av det cellulära och humoral försaret som är specifikt och adaptivt. Därtill skyddas huden också av så kallade defensiner, små peptider i storleken 30–40 aminosyror, som produceras främst av keratinocyter men också av cirkulerande immunceller såsom granulocyter (3,4). Förutom antimikrobiella egenskaper verksamma mot såväl bakterier som svampar och virus, har dessa defensiner också kemotaktiska egenskaper och förmåga att aktivera olika immunceller.

## ”Antibiotikaresistens utgör ett växande problem”

### Hudens normala, endogena bakterieflora

Den endogena, normala hudfloran utövar ett viktigt skydd mot främmande patogener, huvudsakligen genom konkurrens om näring och genom produktion av bakteriostatiska substanser, bland annat så kallade bakteriociner (4,5). Vanligen indelas den ordinära hudfloran i en mer eller mindre konstant, bofast (resident) och en tillfällig, passager (transient) population. Den förra äger oftare än den senare adhesionsförmåga och benägenhet att replikeras.

Bakterietätheten varierar mellan kroppslökalor och är generellt lägre, men med större andel transienta kolonier, på stora, plana, torra hudytor (102 CFU/cm<sup>2</sup>) och högre och mer resident på fuktigare lokaler såsom hudveck (107 CFU/cm<sup>2</sup>). Grampositiva bakterier har en större förmåga att överleva på torra ytor än gramnegativa. Koagulasnegativa stafylokocker (KNS) och *Micrococcus* spp. dominerar tillsammans med aeroba difteroida stavar (*Corynebacterium* spp. och *Brevibacterium* spp.). Cirka 30–40 % av befolkningen är bärare av *Staphylococcus aureus*, främst i näsöppningen och perinealt. Patienter med vissa hudsjukdomar, till exempel atopisk dermatit är bärare av *Staphylococcus aureus* i 80–100 %. Bärarskap av Grupp A-streptokocker (*Streptococcus pyogenes*) förekommer

i näsa och svalg, någon gång i torra eksem men inte på frisk hud. Talgkörtlar är ofta koloniserade med *Propionibacterium acnes* men även andra anaerobers såsom *Peptostreptococcus* spp. och *Clostridium* spp. kan förekomma på eller i yttersta hudskiktet, speciellt hos äldre människor. Vid sjukdom som leder till sängliggande koloniserar huden snabbt med *Enterobacteriaceae* spp. och annan fekal flora.

En skada i huden och dess naturliga barriär kan gynna tillväxt av sjukdomsframkallande bakterier. En gemensam egenskap för dessa patogener, och som bidrar till inflammation och vävnadsskada, är bildningen av bakterietoxiner. Denna triggas sannolikt via ett signalsystem mellan de olika individerna i den aktuella bakteriepopulationen, och startar inte förrän populationen når en kritisk nivå, så kallad *quorum sensing* (4). I normalfallet utövar den endogena bakteriefloran kontroll över sådana populationer, men om andra delar av hudens barriärfunktion skadas eller försämras, exempelvis vid en sårskada eller sprickbildning, lämnas en väg för patogena stammar att få fäste i underliggande vävnadsskikt i hud eller underhud.

### Definitioner (6)

#### Kontamination (förorening)

Icke önskvärd utsädd av mikroorganismer på biologiska eller andra ytor eller i en vävnad, till exempel vid en operation. I detta stadium ingen tillväxt av bakterier.

#### Kolonisation

Tillväxt av en kontaminerande flora i ytskiktet på en vävnad. Den koloniserande floran är inte att betrakta som etiologiskt agens vid tecken på infektion men kan ge upphov till valideringssvårigheter vid odling, speciellt vid ischemiska eller diabetiska sår.

#### Infektion

Tillväxt av mikroorganismer med toxisk påverkan i vävnad som hos immunkompetenta individer svarar med tecken på inflammation. Inflammationstecken kan vara diskreta hos immundefekta.

#### Abscess

Lokaliserad ansamling av pus inuti en vävnad. Kan vara akut eller kronisk. Med ökad ålder avgränsas abscesskaviteten, med dess innehåll av inflammatoriska och nekrotiska celler samt mikroorganismer, av en kapsel. Ytlig abscess benämns ofta ”böld”. Kall abscess saknar omgivande tecken på inflammation och förekommer vid bland annat tuberkulos.

### Cellulit

Diffust avgränsad kraftig inflammation i subcutis i regel orsakad av mikroorganismer. Vid incision är exsudatet i tidigt stadium inte purulent. Vid progression kan smältning ske så att det bildas ett flegmone (flegmonös cellulit).

### Flegmone

Kraftig inflammation med vävnadssönderfall som ger smältning av subkutan vävnad. Ibland trögflytande var, andra gånger ses mer lättflytande seropurulent pus-sjöar, så kallat diskvattenpus, där variationen i manifestation beror på arten av mikroorganismer och lesionens ålder.

### Nekrotiserande mjukdelsinfektion

Samlingsbegrepp för synnerligen allvarlig infektion djupt i subcutis med föga respekt för anatomiska gränser. Infektionen sprider sig ofta i fascieplanet (nekrotiserande fasciit), ibland med invasion av muskelvävnad (myosit) och åtföljande kompartmentsyndrom, för att senare rupturera huden och spontant tömma sig utåt. Patognomont är svår djup smärta ”pain out of proportion” trots att huden har normalt utseende initialt. Så småningom blir huden glansig, spänd, värmeökad och diffust rodnad, eventuellt med krepitationer. Under loppet av enstaka timmar kan rödvioletta blåsor och septisk allmänpåverkan utvecklas. Akut operation i tidigt skede är diagnostiskt viktigt och kan vara livräddande.

### Indikation för mikrobiologisk diagnostik

Endast sår som visar tecken på infektion ska provtas. Undersökningen är ämnad att fastställa vilka agens som orsakar infektionen och deras känslighet för antibiotika. Ibland är syftet att påvisa en viss typ av bakterier eller undersöka om patienten är infekterad eller koloniserad med meticillinresistenta *Stafylococcus aureus* (MRSA), vankomycinresistenta enterokocker (VRE), *Extended spectrum beta-lactamase* (ESBL)-bildande eller andra resistenta bakterier. Ett odlingsresultat ska aldrig ensamt bilda underlag för ställningstagande till antibiotikabehandling, som ska vara grundad på tydliga tecken på infektion, som är underbyggd med odling och resistensbestämning.

### Anamnesticke uppgifter

Kvaliteten på undersökningen bestäms i hög grad av provtagningen och hur väl kliniska data är ifyllda på remissen. Följande uppgifter på remissen avgör vilka *odlingsmedier* som ska användas (stort antal möjliga plattor och buljonger att välja mellan), *inkubationsatmosfär* (aerob/anaerob/kapnofil/mikroaerofil), *odlingstidens längd* (två dagar till flera veckor) och hur laboratoriet ska tolka relevansen av det som vuxit fram:

- hud- och mjukdelsinfektionens ålder,
- lokalisation,
- eventuellt främmande kropp,
- uppkomstmekanism (mekanisk, cirkulationsbetingad, termisk, spontan),
- i vilken miljö (söt- respektive saltvatten, jord, trädgård, lantbruk, djurkontakt, postoperativt etc.),
- underliggande sjukdom,
- immundefekt,
- antibiotika (ange tidigare given, pågående, planerad),
- vårdhygieniska eller andra epidemiologiska aspekter (tidigare känd MRSA, VRE eller ESBL, vistats eller vårdats utomlands på sjukhus med känd endemisk situation eller nära person med multiresistenta bakterier).

### Validering av odlingsfynd

Vid validering av odlingsfynd från sårodling används på det bakteriologiska laboratoriet en indelning av mikrober avseende graden av sjukdomsframkallande förmåga i *primär patogen*, *sekundär patogen*, respektive *föga patogen* (Tabell II) (6). Dessutom görs en sannolikhetsbedömning (prediktivitet) för att det aktuella fyndet kan ha etiologisk betydelse.

*Hög prediktivitet* innebär att den framodlade bakterien med stor sannolikhet orsakar infektionen. *Låg prediktivitet* utsluter inte att bakterien medverkat aktivt i infektionsförloppet men det är mer osäkert om så är fallet. En sammanfattande beskrivning på vilka odlingsfynd som är av betydelse vid olika infektioner i hud och mjukdelar ges i Tabell II.



Samtliga behandlingsrekommendationer och bakgrundsdocument finns publicerade på [lv.se/behandlingsrekommendationer](http://lv.se/behandlingsrekommendationer)

**Tabell II. Schematisk guide för validering av laboratoriefynd avseende virulens (sjukdomsframkallande förmåga) och sannolikt orsakssamband (prediktivitet) (6).**

	Prediktivitet		
	Hög	Måttlig	Låg
<b>Primärpatogen</b>	<i>Yersinia pestis</i> <i>Vibrio vulnificus</i> <i>Capnocytophaga canimorsus</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Streptobacillus moniliformis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Bacillus anthracis</i> <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Clostridium tetani</i> <i>Bartonella</i> spp. <i>Borrelia burgdorferi</i> GAS	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus lugdunensis</i> <i>Neisseria weaveri</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Sekundärpatogen</b>	<i>E. coli</i> * GCS, GGS <i>Streptococcus anginosus-gruppen</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Actinomyces</i> spp. <i>Actinobacillus</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Clostridium perfringens</i> * <i>Fusobacterium necrophorum</i> * <i>Bacteroides fragilis</i> * <i>Fingoldia magna</i> **	Övriga <i>Enterobacteriaceae</i> spp.* <i>Enterococcus</i> spp.* GBS* <i>Staphylococcus intermedius</i> * <i>Bacillus cereus</i> * <i>Acinetobacter</i> spp.* <i>Stenotrophomonas</i> spp.* <i>Pseudomonas</i> spp.* <i>Porphyromonas</i> spp.* <i>Prevotella</i> spp.* <i>Peptostreptococcus</i> spp.* <i>Fusobacterium</i> spp.* <i>Clostridium</i> spp.*	KNS <i>Aeromonas</i> spp. <i>Plesiomonas</i> spp. <i>Flavobacterium</i> spp. <i>Candida</i> spp. och annan jästsvamp
<b>Föga patogen</b>	<i>Rhodococcus equi</i> <i>Nocardia</i> spp.	<i>Corynebacterium</i> spp. <i>Veillonella</i> spp.* <i>Bacillus</i> spp.*	<i>Propionibacterium</i> spp. <i>Micrococcus</i> spp. Alfastreptokocker <i>Lactobacillus</i> spp. <i>Eubacterium</i> spp. <i>Pediococcus</i> spp. <i>Lactococcus</i> spp. <i>Bifidobacterium</i> spp. <i>Alcaligenes</i> spp.

\*Dock låg prediktivitet vid öppna ytliga sår.

\*\**Fingoldia* tillhörde tidigare *Peptostreptococcus* spp.

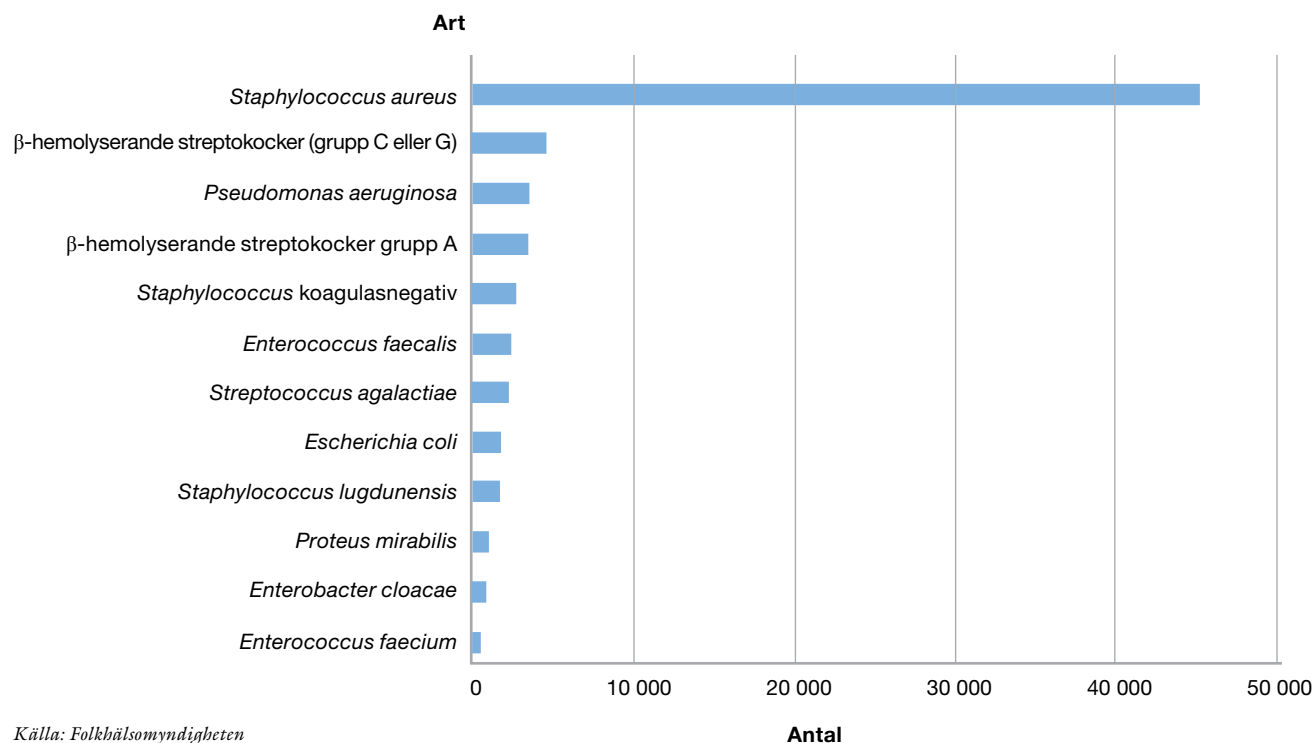
GAS = Grupp A-streptokocker (*Streptococcus pyogenes*), GBS = Grupp B-streptokocker (*Streptococcus agalactiae*),

GCS = Grupp C-streptokocker, GGS = Grupp G-streptokocker.



Samtliga behandlingsrekommendationer och bakgrundsdokument finns publicerade på [lv.se/behandlingsrekommendationer](http://lv.se/behandlingsrekommendationer)

**Figur 1. Nationella data över odlingsfynd från sårsekret.**



Källa: Folkhälsomyndigheten

De vanligast isolerade bakterierna från sårsekret 2017 (öppenvård och slutenvård), totalt antal odlingar cirka 90 000 varav cirka 61 000 positiva. Data från 10 av 19 laboratorier som deltar i Svebar (Svensk bevakning av antibiotikaresistens). Sammanställt av Folkhälsomyndigheten.

### Vanliga bakteriefynd vid sårodling

Från sårodlingar återfinns framför allt grampositiva kocker, visar nationella data från 2017 (Figur 1). *Staphylococcus aureus* dominerar stort. Betahemolytiska streptokocker grupp A (GAS), grupp G (GGS) och grupp C (GCS) är viktiga patogener. Enterokocker och gramnegativa bakterier koloniserar ofta sår men är sällan orsak till infektioner. Gramnegativa bakterier och anaerobier spelar dock en väsentlig roll vid postoperativa infektioner efter potentiellt kontaminerad kirurgi.

### Resistenssituation

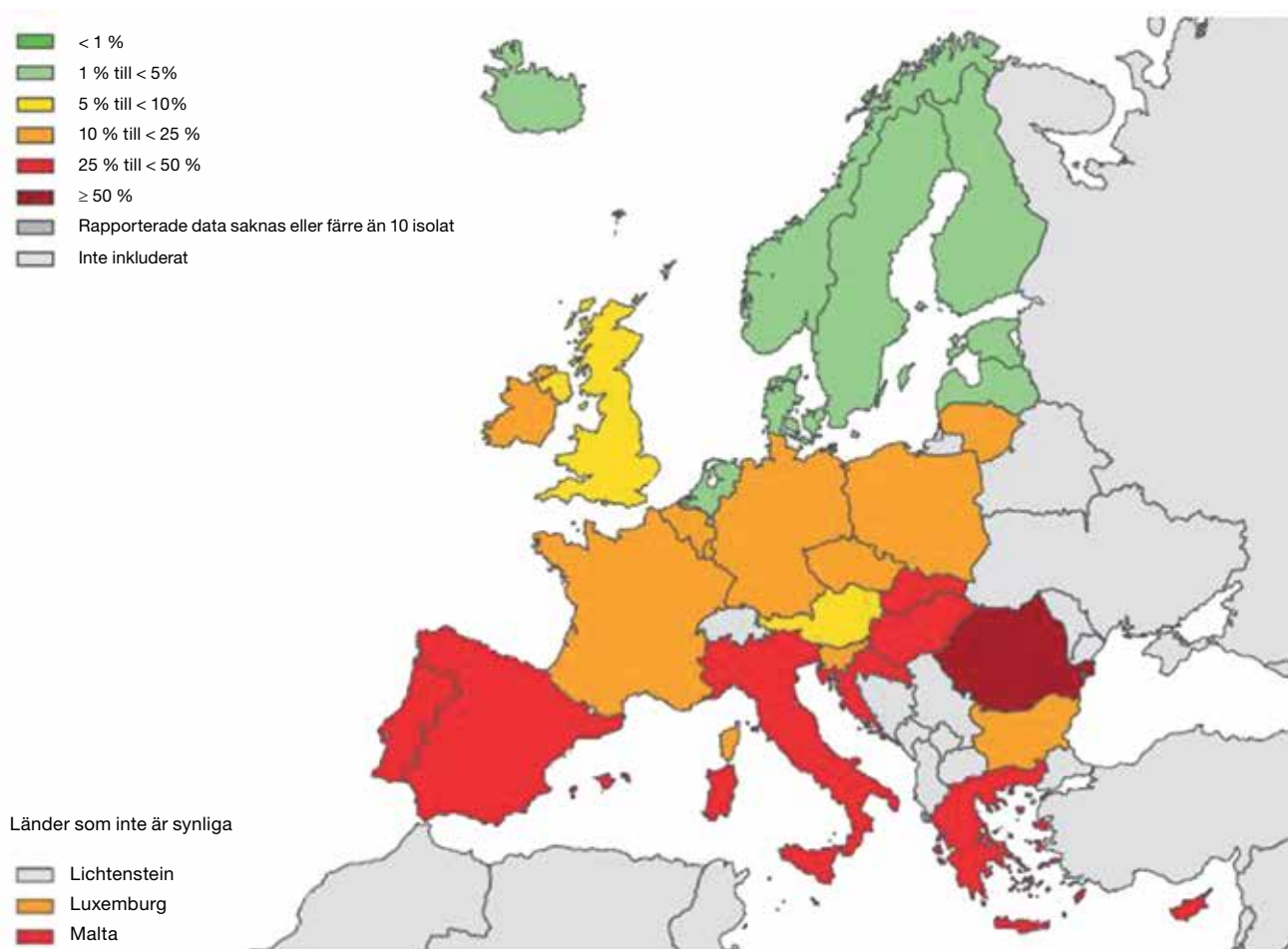
Incidensen av MRSA i Sverige ökar, både i primär- och slutenvård. År 2017 var andelen MRSA 1,5 % av det totala antalet *S. aureus*-isolat från blododlingar i Sverige. Andelen MRSA från hud- och mjukdelsinfektioner var samma år 1,8 %. Jämfört

med övriga Europa är dock förekomsten av MRSA fortfarande förhållandevis låg (8,9). Den bland impetigoinfektioner för några år sedan så vanliga fusidinsyresänsitiva *Staphylococcus aureus*-klonen har minskat i utbredning men utgör fortfarande en betydande andel av stammar funna i de yngre åldersgrupperna. Streptokocker är fullt känsliga för penicillin. Nationella data från Swedres-Svarm 2017 visar att resistens förekommer mot makrolider och klindamycin hos 2 % av GAS från blodisolat.

Vankomycinresistenta enterokocker (VRE) uppvisar en mer växlande incidens med periodvisa utbrott, framförallt med ett par större sådana 2007 och 2014 (7), men utgör i praktiken inte något större problem vid sårproblematik i primärvården. På äldreboenden och andra ”öppenvårdsinstitutioner” kan dock dessa mikroorganismer bli vårdhygieniskt intressanta i till exempel öppna kroniska sår.



Samtliga behandlingsrekommendationer och bakgrundsdocument finns publicerade på [lv.se/behandlingsrekommendationer](http://lv.se/behandlingsrekommendationer)

Figur 2. Fördelningen av andelen MRSA av totala antalet *Staphylococcus aureus* i blododlingar i Europa 2016 (8).

## Referenser

1. André M, Vernby Å, Odenholt I, et al. Diagnosis-prescribing surveys in 2000, 2002 and 2005 in Swedish general practice: Consultations, diagnosis, diagnostics and treatment choices. *Scand J Inf Dis*. 2008;40:648–54.
2. Tyrstrup M, Beckman A, Mölstad S, Engström S, Lannering C, Melander E, et al. Reduction in antibiotic prescribing for respiratory tract infections in Swedish primary care—a retrospective study of electronic patient records. *BMC Infect Dis*. 2016;16:709.
3. Korting HC, Schöllmann C, Stauss-Grabo M, Schäfer-Korting M. Antimicrobial peptides and skin: a paradigm of translational medicine. *Skin Pharmacol Physiol*. 2012;25:323–34.
4. Yamazaki Y, Nakamura Y, Núñez G. Role of the microbiota in skin immunity and atopic dermatitis. *Allergol Internat*. 2017; 66:539–44.
5. Yiyin Erin Chen YE, Tsao H. The skin microbiome: Current perspectives and future challenges. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:143–55.
6. Claesson B. Allmän klinisk del i Referensmetodik för laboratoriediagnostik vid kliniskt mikrobiologiska laboratorier. I. Infektionsdiagnostik. III. Bakteriologisk diagnostik av infektioner i hud, mjukdelar, skelett och inre organ. 1:a upplagan 2003, SMI-tryck nr 147-2003; pp 15–88. ISSN 1400-3473. Red: Claesson B, Hallander H, Nyberg A, Thore M, Wollin R.
7. Swedres-Svarm 2017. Consumption of antibiotics and occurrence of resistance in Sweden. Solna/Uppsala, ISSN1650-6332.
8. European centre for disease prevention and control. Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union – EARS-Net surveillance data, November 2016. Hämtad 2017-12-04 från: [https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/antibiotics-EARS-Net-summary-2016\\_0.pdf](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/antibiotics-EARS-Net-summary-2016_0.pdf)
9. van Bijnen EM, Paget JW, den Heijer CD, Stobberingh EE, Bruggeman CA, Schellevis FG. Primary care treatment guidelines for skin infections in Europe: congruence with antimicrobial resistance found in commensal *Staphylococcus aureus* in the community. *BMC Fam Pract*. 2014;15:175.

# Behandling av infektioner efter bett

Katarina Westling

## Sammanfattning

Infekterade kattbett är vanligast. Kattens skarpa tänder ger upphov till djupa infektioner, som oftast drabbar övre extremiteterna. *Pasteurella multocida* är den vanligaste bakterien, *Staphylococcus aureus* är däremot ovanligt vid kattbett. Vid infektioner orsakade av *Pasteurella multocida* kommer symtomen inom 2–4 timmar efter bettet, med intensiv smärta, rodnad och svullnad. Allmäntillståndet är däremot opåverkat.

*Pasteurella multocida* är känslig för penicillin G och amoxicillin som är förstahandsmedel, medan antibiotika som brukar användas vid mjukdelsinfektion som isoxazolylpenicillin och klindamycin saknar effekt på *Pasteurella multocida*.

*Cat scratch disease* orsakas av *Bartonella henselae* och ger oftast ett sår och efterföljande lymfkörtelsvullnad. Antibiotikabehandling (azitromycin eller doxycyklin) ges vid långdraget förlopp.

Hundbett drabbar framför allt barn och oftast i ansiktet. Vid infektioner är *Pasteurella multocida* vanligt men även *Staphylococcus aureus* (30 %) och streptokocker förekommer. Allmäntillståndet är däremot opåverkat. Vid hundbett rekommenderas antibiotikabehandling både mot *Pasteurella multocida* och *Staphylococcus aureus*, till exempel amoxicillin eller klavulansyra.

De vanligaste orsakerna till infektion efter människobett är bett som sker i anslutning till knytnävsslag mot ansiktet eller spontana bett, exempelvis barn på förskola. Munhålans streptokocker, *Staphylococcus aureus* och HACEK-gruppens bakterier är vanliga vid dessa infektioner. Behandling rekommenderas med amoxicillin eller klavulansyra. Vid människobett ska risken för blodsmitta beaktas.

Behandlingstid för mjukdelsinfektion vid infekterade bett är 10–14 dagar.

Det finns evidens för antibiotikaproylax vid människobett, vilket saknas vid katt- och hundbett. Antibiotikaproylax kan dock övervägas vid bett som är lokaliserade i ansiktet, i direkt anslutning till led och till patienter som är immunsupprimerade eller splenektomerade.

## Bakgrund

Kattbett är den vanligaste orsaken till infektion efter djurbett trots att hundbett står för 80–90 % av alla akutbesök efter djurbett. Orsaken är att kattbett ofta leder till infektioner (2,3) medan endast cirka en femtedel av alla hundbett blir infekterade (1-3). Katternas skarpa tänder ger upphov till djupa, smala sår som inokulerar bakterierna på djupet – ofta drabbas händer och armar. Hundbett ger ofta upphov till lacererande skador som lokaliserar till ansikte, huvud och nacke (4).

Normalfloran från katternas och hundarnas munhåla skiljer sig åt. *Pasteurella* har isolerats i upp till 80–90 % från kattens munhåla, där *Pasteurella multocida* dominerar (5), medan det i munfloran hos hundar isolerats i 28–60 % (5,6). Hos hundar förekommer också *Pasteurella canis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pseudintermedius* och *Capnocytophaga canimorsus* samt *Neisseria weaveri* (7-10).

I en svensk studie från Karolinska Universitetssjukhuset togs munhåleswab för odlingar på de bitande katterna till patienter som sökt sjukvård på grund av infekterat kattbett (11). I 80 % (30/38) av de katter där provtagning gjorts odlades *Pasteurella*, hos en av katterna fanns *Prevotella* spp., hos ingen av katterna isolerades *Staphylococcus aureus* eller alfastreptokocker från munhålan. I ett kontrollmaterial från ett djursjukhus bestående av 25 katter i samma studie hade samtliga katter växt av *Pasteurella multocida* i munhålan. *S. aureus* förekom inte. I en studie från USA, där man tagit munhåleswab från 409 katter, hade 368 (90 %) av katterna växt av *Pasteurella multocida* i munhålan (12).

## ”Kattbett är den vanligaste orsaken till infektion efter djurbett”

### Infekterade kattbett

I en svensk prospektiv studie av 79 fall med infekterade kattbett var lokaliseringen av betten övre extremiteterna i 92 % (73/79), patienternas medelålder var 49 år och 70 % (55/78) var kvinnor (11). I en studie från USA av 57 fall med infekterade kattbett var 72 % kvinnor, medelåldern var 39 år och i 86 % av fallen drabbades de övre extremiteterna (3). I en nyligen publicerad retrospektiv studie av 193 patienter med infekterade kattbett i handen (13), var tiden (medelvärde) från bett tills sjukvård uppsöktes 27 timmar, 30 % sjukhusvårdades och komplikationer som abscess, tendovaginit och nedsatt rörlighet var vanliga.

I den svenska studien var mjukdelsinfektion vanligast 65/79 (84 %) (11). Symtomen vid ankomsten till sjukhus beskrivs i Tabell I. Komplikationer uppstod hos 18 %, varav artrit förekom i fem fall, abscesser i fyra fall, tendovaginit i fyra fall och sepsis i ett fall. Långtidskomplikationer uppstod hos tre patienter: en patient utvecklade destruktion av DIP-leden i långfingret efter att initialt ha behandlats med isoxazolylpenicillin, en patient genomgick steloperation i tummen och en patient fick en protesinfektion i ett knä orsakad av *Pasteurella multocida*. I 64 av fallen i denna studie togs odlingar. Dessa redovisas i Tabell II.



Tabell I. Kliniska symtom hos 89 patienter med infekterade kattbett.

Symtom	Antal patienter (%)
Erytem > 2 cm	70 (89 %)
Ödem	66 (83 %)
Svår smärta	61 (77 %)
Feber	14 (18 %)

Tabell II. Odlingfynd från sår eller ledvätska från 64 patienter med infekterade kattbett.

Etiologi	Andel (%)
<i>Pasteurella multocida</i>	45 (70 %)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (3 %)
<i>Streptococcus</i> grupp C	1 (2 %)
Anaeroba bakterier	10 (15 %)
Ingen växt	16 (25 %)

En nyligen publicerad svensk studie från Östergötland av mikrobiologiska data från 92 patienter med infekterade sår orsakade av djur visade att hos de patienter som hade sår orsakade av katt dominerade *Pasteurella multocida* (10).

Symtomen vid *Pasteurella multocida*-infektion debuterar snabbt två till fyra timmar efter bett med svår smärta, erytem, svullnad och som regel ett opåverkat allmäntillstånd. Septikemi av *Pasteurella* är beskrivet i ett antal fall, oftast hos immunsupprimerade patienter (14). Patienter med *Pasteurella multocida*-infektion orsakad av bett har en mycket låg mortalitet (15).

I en retrospektiv studie från Södersjukhuset i Stockholm av 27 patienter som vårdats inläggande på grund av infektion till följd av kattbett, hade 9/11 (81 %) patienter som inte tidigare behandlats med antibiotika växt av *Pasteurella multocida* i sår, senskidor eller abscesser (16). Förutom *Pasteurella multocida* fanns växt av viridansstreptokocker och koagulasnegativa stafylokocker i två fall. Inte i någon av odlingarna fanns växt av *Staphylococcus aureus* eller betahemolytiska streptokocker. I 48 % av patienterna förekom abscess, osteomyelit, artrit eller tenosynovit.

I en studie från USA hade 75 % av patienterna med infekterade kattbett växt av *Pasteurella multocida*, streptokocker förekom hos 46 % och *Staphylococcus aureus* förekom hos endast 4 % av patienterna (3). Anaeroba bakterier förekom i hälften av fallen.

#### Antibiotikabehandling vid infekterade kattbett

I den svenska prospektiva studien fick 22 av patienterna, varav 19 var inläggande, intravenös behandling med penicillin G eller cefalosporiner intravenöst följt av peroral behandling med penicillin V eller amoxicillin i majoriteten av fallen (11). Fem patienter behandlades med doxycyklin och en patient med ciprofloxacin, flertalet på grund av allergi. Specifik behandling mot anaeroba bakterier med metronidazol gavs endast till en patient. Patienter med cellulit behandlades med anti-

biotika i 10–14 dagar med penicillin eller amoxicillin. Inga recidiv uppstod på denna behandling. Patienter med abscess och osteomyelit behandlades längre tid. En av patienterna som hade behandlats med isoxazolylpenicillin initialt utvecklade en destruktion av DIP-leden i ett finger. Terapisvikt på isoxazolylpenicillin har även beskrivits i andra fall, bland annat i en svensk studie från Umeå, där sju patienter vårdats inläggande efter att ha behandlats med isoxazolylpenicillin vid *Pasteurella multocida*-infektion. Dessutom utvecklade en patient terapisvikt på erytromycinbehandling och ytterligare en patient under cefadroxilbehandling (17).

#### Cat scratch disease

*Cat scratch disease* orsakas av *Bartonella henselae*. En papel utvecklas efter bettet, lymfkörtelsvullnad och feber uppstår. Infektionen är oftast självläkande, men komplikationer som endokardit och osteomyelit förekommer. Hos den immunsupprimerade patienten är symtomen allvarligare med långdragen feber, hudutslag (bacillär angiomatos) och peliosis-hepatit. Vid långdraget förlopp kan antibiotikabehandling vara aktuell.

I en studie randomiserades patienterna till antingen behandling med azitromycinbehandling i fem dagar eller till placebo. I gruppen som behandlades med azitromycin fick patienterna en åttioprocentig reduktion av lymfkörtelförstoringen jämfört med patienterna i placebogruppen (18). Skillnaden var statistiskt signifikant. Doxycyklin och rifampicin har också effekt på *Bartonella*. Diagnosen ställs med serologi, odling och PCR i blod (analyserna utförs vid Mikrobiologen, Akademiska Sjukhuset i Uppsala). I en svensk studie hade 34 % (24/71) av patienterna som sökt på grund av infekterade kattbett och provtagits antikroppar mot *Bartonella henselae*. Serokonversion mot *Bartonella henselae* uppstod hos 4/34 patienter, varav två inte hade blivit klösta utan endast blivit bitna av katten (19).

### Tularemi

Tularemi orsakas av *Francisella tularensis* och smittar via myggbett/fästingbett men finns beskrivet för patienter rivna/bitna av katt. Symtomen är lymfkörtelsvullnad, feber som uppstår 1–21 dagar efter bittet, vanligast efter 3–5 dagar (20). Diagnosen ställs med PCR från lymfkörtel-aspirat. Isolaten är känslig för ciprofloxacin och doxycyklin.

### Infekterade hundbett

Hundbett drabbar oftare barn, vanligast på ansikte och bål, och oftare män än kvinnor (3,4). En nyligen publicerad studie från Östergötland av mikrobiologiska data hos patienter som sökt för infektioner orsakade av hund visade att *Pasteurella* spp. var vanlig, framför allt *Pasteurella canis* men också *Neisseria weaveri* samt *Capnocytophaga canimorsus* och *Eikenella corrodens* (10). I en studie från USA som omfattade 50 patienter med infekterade hundbett var medelåldern 28 år och 62 % var män. De bakterier som odlades fram från sår var *Pasteurella multocida* 50 %, *S. aureus* 20 %, streptokocker 46 % samt anaeroba bakterier i hälften av fallen (3). I en studie från Uppsala har man hos hund identifierat *Staphylococcus pseudintermedius*, som tidigare diagnostiserats som *Staphylococcus aureus* (9).

*Capnocytophaga canimorsus* är en gramnegativ stav som har funnits isolerad framför allt hos hundar och som har orsakat svåra infektioner som sepsis och meningit efter hundbett. Immunsuppression har beskrivits i många av fallen (21). Mortaliteten i sepsis är 30 %. *Capnocytophaga canimorsus* är känslig för penicillin, amoxicillin-klavulansyra och kinoloner, men inte för isoxazolympenicillin (22,23). Trimetoprim-sulfa har nedsatt känslighet för *Capnocytophaga canimorsus*.

### Bett från gnagare

Vid bett från gnagare som hamster och marsvin kan infektioner orsakade av *Streptobacillus moniliformis* förekomma, vilket ger symptom i form av feber, makulopalpulösa exantem och ledbesvär. Infektioner orsakade av *Actinobacillus* och *Hemophilus* förekommer också.

### Kaninbett

Infektioner vid bett från kanin orsakas oftast av *Pasteurella multocida*, men även *Capnocytophaga canimorsus* har rapporterats. Fall av tularemi har beskrivits.

### Infektioner orsakade av människobett

De vanligaste orsakerna till infektion efter människobett är bett som sker i anslutning till knytnävsslag mot ansiktet eller spontana bett, exempelvis barn på förskola.

I en prospektiv studie av 50 patienter med infekterade människobett var 70 % av patienterna män och medianåldern var 28 år (24). I 86 % av betten involverades händerna, 56 % orsakades av knytnävsslag och 44 % orsakades av bett av andra skäl. Abscesser noterades hos 48 %, purulenta sår hos 46 % och 5 % av patienterna utvecklade tendovaginit. Tid från bett till infektion var 22 timmar (medelvärde). Blandinfektion med aeroba och anaeroba bakterier fanns hos 54 %, enbart anaerober hos 44 %. I odlingar dominerade streptokocker (84 %), där munhålets streptokocker var vanligast. *S. aureus* förekom i 30 %. *Eikenella corrodens* (munhålebakterier ur HACEK-gruppen) förekom hos 30 %, *Haemophilus* spp. i 22 %. I en amerikansk studie av 73 bett, av vilka 34 var människobett, var 22 infekterade (25). Samtliga 22/22 hade växt av alfastreptokocker i sårodlingar, beta-hemolytiska streptokocker fanns hos 9/22, *S. aureus* odlades hos 10/22 patienter, *S. epidermidis* hos 11/22 patienter, *Corynebakterier* hos 9/22 samt *Eikenella corrodens* hos 4/22 patienter.

Vid människobett bör risken för blodsmitta beaktas.

### Antibiotikakänslighet vid bett

Isolat av *Pasteurella multocida* har visat sig vara känsliga *in vitro* för penicillin G (MIC 0,03–0,25), amoxicillin (MIC 0,06–0,25), levofloxacin och moxifloxacin (MIC 0,008–0,03) (4,26), doxycyklin (MIC 0,125–0,25), trimetoprim-sulfametoxazol (MIC 0,03–0,25), amoxicillin-klavulansyra (MIC 0,125–0,25), moxifloxacin (MIC 0,0015–0,003) och ciprofloxacin (MIC 0,0015–0,016) (23). I en europeisk studie var samtliga *Pasteurella multocida*-isolat från hund- eller kattbett fullt känsliga för penicillin G och amoxicillin/klavulansyra (27). 20–25 % av *Staphylococcus pseudintermedius*-isolaten var resistent mot penicillin och upp till 10 % hade nedsatt känslighet för amoxicillin/klavulansyra (27). I en amerikansk studie visade isolaten av *Pasteurella multocida* en hög känslighet för penicillin G och amoxicillin-klavulansyra (12).

Resistensbestämningar för *Pasteurella multocida* görs vid mikrobiologiska laboratorier enbart mot penicillin G men det bedöms att *Pasteurella multocida* har en god känslighet för penicillin V.

Isoxazolympenicilliner och klindamycin saknar effekt mot *Pasteurella multocida* (28). Erytromycin och orala cefalosporiner har i flera studier haft dålig effekt på *Pasteurella multocida* (28). Trimetoprim-sulfa och doxycyklin (23) har god *in vitro*-effekt på *Pasteurella multocida*. *Eikenella corrodens* är *in vitro*-känslig för moxifloxacin (MIC ≤ 0,015–0,03), amoxicillin-klavulansyra (MIC 0,006–0,05), penicillin G och trimetoprim-sulfa har god effekt mot *Eikenella*. Däremot saknar både isoxazolympenicillin och klindamycin effekt på *Eikenella corrodens* (2). *Capnocytophaga canimorsus* är känslig för penicillin, amoxicillin-klavulansyra, kinoloner, men inte för isoxazolympenicillin (22,23) och trimetoprim-sulfa.

Inga randomiserade studier finns vad gäller behandlingstidens längd. Vid mjukdelsinfektion föreslås en behandlingstid på 10–14 dagar. I en svensk studie av infekterade kattbett rapporterades inga recidiv på denna behandlingstid vid mjukdelsinfektion (11). För abscesser, tendovaginitter och osteomyelit krävs längre behandlingstider samt kirurgisk revision.

## ”Guidelines föreslår antibiotikaproylax vid katt- och hundbett som är lokaliserade i ansiktet”

### Antibiotikaproylax

Inga större randomiserade studier finns för antibiotikaproylax vid bitt. Den Cochrane-review som omfattade studier som gjorts fram till 2001 visade att det fanns evidens för antibiotikaproylax vid människobett men inte för katt- eller hundbett (29). De flesta guidelines föreslår antibiotikaproylax vid katt- och hundbett som är lokaliserade i ansiktet, i direkt anslutning till led och till patienter som är immunsupprimerade eller splenektomerade (30). Längden för proylax har i studier varierat mellan två och sju dagar (29).

### Referenser

- Dire DJ, Hogan DE, Riggs MW. A prospective evaluation of risk factors for infections from dog-bite wounds. *Acad Emerg Med.* 1994;1:258-66.
- Goldstein EJ. Bite wounds and infection. *Clin Infect Dis.* 1992;14:633-8.
- Talan DA, Citron DM, Abrahamian FM, et al. Bacteriologic analysis of infected dog and cat bites. Emergency Medicine Animal Bite Infection Study Group. *N Engl J Med.* 1999;340:85-92.
- Weiss HB, Friedman DI, Coben JH. Incidence of dog bite injuries treated in emergency departments. *JAMA.* 1998;279:51-3.
- Ganiere JP, Escande F, Andre G, et al. Characterization of *Pasteurella* from gingival scrapings of dogs and cats. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 1993;16:77-85.
- Bailie WE, Stowe EC, Schmitt AM. Aerobic bacterial flora of oral and nasal fluids of canines with reference to bacteria associated with bites. *J Clin Microbiol.* 1978;7:223-31.
- Brook I. Management of human and animal bite wound infection: an overview. *Curr Infect Dis Rep.* 2009;11(5):389-95.
- Abrahamian FM, Goldstein EJ. Microbiology of animal bite wound infections. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24(2):231-46.
- Börjesson S, Gómez-Sanz E, Ekström K et al. *Staphylococcus pseudintermedius* can be misdiagnosed as *Staphylococcus aureus* in humans with dog bite wounds. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015 Apr;34(4):839-44.
- Gustavsson O, Johansson AV, Monstein HJ et al. A wide spectrum of fastidious and ampicillin-susceptible bacteria dominate in animal-caused wounds. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;35(8):1315-21.
- Westling K, Farra A, Cars B, et al. Cat bite wound infections: a prospective clinical and microbiological study at three emergency wards in Stockholm, Sweden. *J Infect* 2006;53:403-7.
- Freshwater A. Why your housecat's trite little bite could cause you quite a fright: a study of domestic felines on the occurrence and antibiotic susceptibility of *Pasteurella multocida*. *Zoonoses Public Health* 2008;55:507-13.
- Babovic N, Cayci C, Carlsen BT. Cat bite infections of the hand: assessment of morbidity and predictors of severe infection. *J Hand Surg Am.* 2014;39(2):286-90.
- Raffi F, Barrier J, Baron D, et al. *Pasteurella multocida* bacteremia: report of thirteen cases over twelve years and review of the literature. *Scand J Infect Dis* 1987;19:385-93.
- Giordano A, Dincman T, Clyburn BE et al. Clinical Features and Outcomes of *Pasteurella multocida* Infection. *Medicine (Baltimore).* 2015 Sep;94(36).
- Westling K, Bygdeman S, Engkvist O, et al. *Pasteurella multocida* infection following cat bites in humans. *J Infect* 2000;40:97-8.
- Holm M, Tarnvik A. Hospitalization due to *Pasteurella multocida*-infected animal bite wounds: correlation with inadequate primary antibiotic medication. *Scand J Infect Dis* 2000; 32:181-3.
- Bass JW, Freitas BC, Freitas AD, et al. Prospective randomized double blind placebo-controlled evaluation of azithromycin for treatment of cat scratch disease. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:447-52.
- Westling K, Farra A, Jorup C, et al. *Bartonella henselae* antibodies after cat bite. *Emerg Infect Dis* 2008; 14:1943-4.
- Capellan J, Fong IW. Tularemia from a cat bite: case report and review of feline-associated tularemia. *Clin Infect Dis.* 1993 Apr;16(4):472-5.
- Lion C, Escande F, Burdin JC. *Capnocytophaga canimorsus* infections in human: review of the literature and cases report. *Eur J Epidemiol.* 1996;Oct12(5):521-33.
- Goldstein EJ, Citron D, Hudspeth M, et al. In vitro activity of Bay 12-8039, a new 8-methoxyquinolone, compared to the activities of 11 other oral antimicrobial agents against 390 aerobic and anaerobic bacteria isolated from human and animal bite wound skin and soft tissue infections in humans. *Antimicrobial Agents Chemother* 1997; 41:1552-7.
- Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV, et al. In vitro activities of thedes-fluoro(6) Quinolone BMS-284756 against aerobic and anaerobic pathogens isolated from skin and soft tissue animal and human bite wound infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:866-70.
- Talan DA, Abrahamian FM, Moran GJ. Clinical presentation and bacteriologic analysis of infected human bites in patients presenting to emergency departments. *Clin Infect Dis* 2003;37:1481-9.
- Goldstein EJ, Citron DM, Wield B, et al. Bacteriology of human and animal bite wounds. *J Clin Microbiol* 1978;8:667-72.
- Citron DM, Warren YA, Fernandez HT, et al. Broth microdilution and disk diffusion tests for susceptibility testing of *Pasteurella* species isolated from human clinical specimens. *J Clin Microbiol* 2005;43:2485-8.
- Ludwig J, De Jong A, Moyaert F et al. *Pasteurella multocida* infections. Antimicrobial susceptibility monitoring of dermatological bacterial pathogens isolated from diseased dogs and cats across Europe. *Journal of Applied Microbiology* 2016;121:1254-67.
- Weber DJ, Wolfson JS, Swartz MN, et al. *Pasteurella multocida* infections. Report of 34 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*1984;63:133-54.
- Medeiros I, Saconato H. Antibiotic prophylaxis for mammalian bites. *Cochrane Database Syst Rev*:2001;CD001738.
- Stevens DL, Bisno AL, Chambers H F et al.,Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014;59(2):147-59.



Samtliga behandlingsrekommendationer och bakgrundsdokument finns publicerade på [lv.se/behandlingsrekommendationer](http://lv.se/behandlingsrekommendationer)

# Erysipelas

Björn KG Eriksson

## Sammanfattning

Erysipelas eller rosfeber är en ytlig infektion i huden. Insjuknandet är akut med en utbredd rodnad, värmeökad hudförändring, feber och ibland andra konstitutionella symtom. Vanligaste lokalisering är benen och dominerande etiologi är betahemolytiska streptokocker, framför allt grupp A och G. Erysipelas behandlas med penicillin. Komplikationer utgörs oftast av lokala abscesser och nekroser medan bakteriem och sepsis är ovanligt. Risken för återfall är stor och drabbar framför allt patienter med svullna ben och brott i hudbarriären.

## Definition

Det finns ingen internationellt accepterad definition. Erysipelas har i svenska studier definierats som en akut insättande infektion, ofta med frossa, allmänpåverkan och feber minst 38°C, samt en välvgränsad, rodnad, värmeökad, eventuellt smärtsam hudförändring (1,2). Cellulit ses som en mera djupt liggande infektion, som når ned i subcutis, med en mera diffus avgränsning i huden (3,4). Båda begreppen anses dock spegla en liknande infektionsprocess och etiologi, och i nyare litteratur används båda begreppen parallellt, där erysipelas ses som en distinkt variant av cellulit (4). Erysipelas på underbenen, jämfört med i ansiktet, har ofta rodnad med mindre skarp kant, vilket ofta diagnostiseras som cellulit i engelsk litteratur (3,4). En begränsad hudrodnad som omger ett purulent sår eller abscess ingår här inte i definitionen, inte heller lokalt rodnad hud kring en fokal suppurativ infektion som till exempel bursit eller septisk artrit.

## ”Erysipelas ses som en distinkt variant av cellulit”

### Etiologi

Erysipelas är klassiskt associerat till betahemolytiska streptokocker (BHS) grupp A (grupp A-streptokocker, GAS, *Streptococcus pyogenes*). Under senare decennier har en förskjutning av klinisk bild skett med lokalisering till de nedre extremiteterna i stället för till ansiktet, och grupp G-streptokocker (GGS) har där påvisats som en lika vanlig eller vanligare orsak än GAS (2). Vid spontant uppträdande erysipelas påvisas BHS som regel hos mindre än en tredjedel, oftast från sårodlingar (2).

Odling av hudbiopsier eller vävnadsvätska aspirerad med finnål har prövats i ett flertal studier med magert utbyte, och även moderna molekylärbioologiska metoder ger få fynd (2,5). I ett par tidiga studier, där man i hudbiopsier använt latexagglutination och immunofluorescens, kunde man dock identifiera BHS, framför allt GAS, GCS och GGS, i hög frekvens. Med latexagglutination påvisades BHS i 7 av 12 fall med erysipelas (6), och med direkt immunofluorescens i 19 av 27 fall (7). I den senare studien användes även serologi, och BHS bedömdes vara etiologi hos 26 av 27 patienter med erysipelas och hos 11 av 15 patienter med cellulit, baserat på odlingsresultat, direkt immunofluorescens och serologi (7).

*Staphylococcus aureus* kan ofta påvisas tillsammans med BHS eller ensamt i sårodlingar, men är fortfarande en omdiskuterad patogen vid erysipelas och cellulit. I en molekylärbioologisk studie av patienter med cellulit hittades tecken till förekomst av *S. aureus* lika ofta i den inflammerade huden som i frisk hud från det andra benet (5).

I andra studier har streptokockserologi använts för att påvisa tecken till genomgången infektion med GAS eller GGS. I en svensk studie fanns förhöjda ASO (antistreptolysin)-titrar i 61 % jämfört med 30 % och förhöjt ADNAsB (antideoxyribonukleas B) i 51 % jämfört med 30 % i konvalescentsera kontra akutsera (2). Även nyare studier har använt streptokockserologi. I en amerikansk studie bedömdes 73 % av patienter med erysipelas eller cellulit ha BHS som etiologi baserat på streptokockserologi i kombination med blododlingar och terapeutiskt svar på betalaktamantibiotika, dock med aktivitet mot *S. aureus* (8). I en norsk studie bedömdes 72 % av patienter med erysipelas eller cellulit ha BHS som etiologi baserat på odlingar från blod eller steril vävnad eller serologi. I ytterligare 13 % bedömdes BHS som sannolik etiologi baserat på terapeutiskt svar på penicillin (9). I en fallkontrollstudie av icke-nekrotiserande cellulit från Finland bedömdes BHS vara etiologi hos 53 av 77 patienter (69 %) baserat på serologi, och i ytterligare tio fall på grund av terapeutiskt svar med enbart penicillin, totalt 83 % (10).

Stammar av virulenta GGS eller GCS har på senare tid ofta visats tillhöra ett särskilt species, *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, som kan ha grupp C- eller grupp G-antigen och rapporterats kunna orsaka allvarliga infektioner i hud- och mjukdelar (11). I en svensk retrospektiv studie av erysipelas tillhörde samtliga GGS och GCS *S. equisimilis* (12). I en prospektiv studie från Finland utgjorde de flesta GGS-stammar *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (13).

Blododlingar med positiva odlingsfynd kan möjligen reflektera sann etiologi vid erysipelas och cellulit, även om dessa utfaller positivt i få fall. I en sammanställning av ett flertal studier (14) var blododlingar positiva hos 4,8 respektive 4,9 % hos patienter inkluderade som erysipelas respektive erysipelas/cellulit. I studier som inkluderat patienter med diagnosen cellulit var 7,9 % av blododlingar positiva. I alla grupper av studier dominerade BHS, med viss dominans för GAS hos studier som inkluderat patienter klassificerade som ”erysipelas”, medan BHS av icke grupp A dominerade i studier där diagnoserna angavs som erysipelas/cellulit eller cellulit. *S. aureus* utgjorde cirka 14 % av de positiva blododlingsfynden i alla studier (14).

## ”Typisk erysipelas är oftast orsakad av betahemolytiska streptokocker”

Sammanfattningsvis torde insjuknande i typisk erysipelas i den absoluta majoriteten av fallen vara orsakade av BHS. Vid lokalisering till nedre extremiteterna är etiologi oftast GGS, följt av GAS. Vid annan lokalisering än benen kan GAS vara vanligare än GGS. Även GBS och GCS förekommer i enstaka fall. Erysipelas och cellulit bedöms i majoriteten av fallen ha liknande etiologi (7). Vid påtagligt purulenta inslag eller vid positiva odlingsfynd kan *S. aureus* ibland vara svårt att utesluta som orsak.

Mycket ovanliga etiologier såsom Gramnegativa bakterier, till exempel *E. coli* eller Klebsiella, eller andra agens, kan förekomma vid erysipelasliknande tillstånd hos immunosupprimerade patienter (3). Efter exposition för bräckt eller sött vatten kan *Vibrio vulnificus* eller *Aeromonas* ge liknande sjukdomstillstånd (3). Hos små barn var *Haemophilus influenzae* typ b tidigare en återkommande orsak till cellulit i ansiktet (3,4).

### Epidemiologi

Erysipelas och cellulit är vanliga diagnoser i både öppen och slutenvård men få studier har försökt kartlägga incidensen i en befolkning. I en studie från Belgien behandlades 1,5–3 patienter per 1 000 patientår i öppenvård för erysipelas (15). I en studie från Nederländerna med en befolkning på ungefär 16 miljoner behandlades cirka 25 000 i öppenvård för erysipelas eller cellulit i nedre extremiteten, motsvarande en incidens på 179,6 per 100 000 invånare per år. Cirka 3 500 vårdades på sjukhus (12,1 per 100 000 invånare) med kraftigt ökande incidens hos patienter över 65 år. Den totala vårdkostnaden för erysipelas/cellulit beräknades till 17,3 miljoner euro för ett år, där kostnaden för sjukhusvård beräknades utgöra 80 % (16).

### Klinik och diagnostik

De flesta patienter insjuknar akut med allmänsymtom i form av feber, frossa, ibland med kräkningar och diarréer (1). Feber kan dock saknas när patienten söker vård. Något senare utvecklas vid klassisk erysipelas en välavgränsad, ödematös, ibland smärtande rodnad med vallartad avgränsning mot normal hud, medan cellulit avser en något mera diffus avgränsning utan vallartad kant (3,4). Ibland finns initialt inga lokala obehag, vilket gör att diagnosen kan missas, liksom när rodnaden uppkommer någon dag senare (2). Lokalisation är framför allt den nedre extremiteten (60–70 %), därefter ansikte eller arm (1,2). Erysipelas i armen och ibland över thorax drabbar framför allt kvinnor som genomgått bröstcancerkirurgi och som sedan utvecklat lokalt lymfödem.

Diagnosen är klinisk. Ofta finns ett brott i hudbarriären som trolig ingångsport, såsom bensår, traumatisk skada, hudåkomma, insektsbett eller sår mellan tårna (*athlete's foot*). C-reaktivt protein (CRP) kan underlätta vid differentialdiagnostiska problem och uppnår ofta höga värden inom ett par dygn (2,12).

Bakteriologiska fynd är som regel magra, vilket beskrivits ovan. BHS påvisas i någon tredjedel av fallen och då oftast i odlingar från närliggande sår (2). Odling från svalg och nasofarynx är oftast negativa för BHS (2). Blododlingar ger generellt lågt utbyte, ofta under 5 % (1,2). I en studie av Bläckberg och medarbetare utfördes blododlingar i 49 % av fallen, oftare hos patienter med *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) eller immunosuppression, och bedömdes positiva i 9 % (12). Utbytet av blododlingar är större hos patienter som inte antibiotikabehandlats före provtagning och troligen även hos patienter som har lymfödem eller är immunosupprimerade. Liksom från sår odlingar identifieras i blododlingar oftast GAS eller GGS, någon gång grupp GCS eller GBS. I senare rapporter dominerar ofta GGS över GAS, framför allt hos patienter med erysipelas i den nedre extremiteten (2,12). Även *S. aureus* påvisas, som nämnts ovan, i några fall i blododlingar hos patienter som fått diagnosen erysipelas (1,2,14).

### Disponerande faktorer

Medelålder är oftast över 60 år, och det är vanligt med underliggande sjukdomar som malignitet, hjärtsjukdom, diabetes, obesitas med BMI > 30, alkoholism, liksom lokala disponerande faktorer som lymfödem, venös insufficiens, hudsjukdomar, traumatiska sår eller kroniska bensår (1,2,12). Ofta rapporteras att fler män än kvinnor drabbas, men detta varierar mellan olika studier.

I en fransk sjukhusbaserad fall-kontrollstudie av erysipelas i nedre extremiteten fann man vid multivariat analys följande oberoende riskfaktorer: brott i hudbarriären (såsom bensår, fissurer, intertrigo, trycksår, hudsjukdom eller fissurer mellan tår) OR 23,8 (10,7–52,5), venös insufficiens OR 2,9 (1,0–8,7), lymfödem OR 71,2 (5,6–908), benödem OR 2,5 (1,2–5,1), övervikt OR 2,0 (1,1–3,7). Inget samband påvisades med diabetes, alkohol eller rökning (17).

I en sjukhusbaserad kontrollerad studie från Island befanns följande faktorer starkt associerade till cellulit: tidigare anamnes på cellulit OR 31,04 (4,14–232,20), fynd av *S. aureus* eller BHS i odling mellan tår OR 28,97 (5,47–153,48), erosioner eller sår på huden på benen OR 11,80 (2,47–56,33) och genomgången safenektomi OR 8,49 (1,62–44,52). *Tinea pedis* befanns vara en riskfaktor endast om bakteriefynd mellan tår exkluderades, det vill säga patogena bakterier mellan tår snarare än svampinfektionen i sig, disponerade för erysipelas/cellulit i nedre extremiteten (18).

I en fall-kontrollstudie från Finland jämfördes patienter med erysipelas/cellulit med friska kontroller. I multivariat analys påvisades ett samband med kroniskt ödem i extremiteten OR 11,5 (1,2–114,4), brott i hudbarriären OR 6,2 (1,9–20,2) och obesitas med BMI  $\geq$  30 OR 5,2 (1,3–20,9). Däremot sågs inget samband med malign sjukdom eller rökning (19).

*Athlete's foot* till följd av svampinfektion med fissurer och eventuell maceration av huden mellan tårna på den ipsilaterala foten, misstänktes tidigt ha ett samband med insjuknande i erysipelas/cellulit i nedre extremiteten (20). Detta har bekräftats i senare kontrollerade studier, framför allt vid samtidig förekomst av BHS i odling mellan tår (18,21), och med ökande risk vid mera omfattande svampinfektion i foten (22).

## ”Det är viktigt att identifiera icke-infektiösa tillstånd”

### Differentialdiagnostik

Erysipelas eller cellulit måste skiljas från andra infektioner i hud- och mjukdelar som beskrivs i andra avsnitt. Det är också viktigt att identifiera icke-infektiösa tillstånd med liknande utseende i huden, där inte antibiotikabehandling utan annan utredning och terapi är indicerat. Hit hör kontaktallergier, djup ventrombos, arteriell insufficiens med rodnad distalt på nedre extremiteter, med flera tillstånd (3). Ett vanligt tillstånd som torde orsaka onödig antibiotikabehandling är bilaterala hypostatiska, rodnade förändringar på underbenen vid venös insufficiens. Anamnes med insjuknande utan feber eller andra infektionssymtom och avsaknad av inflammatoriska parametrar såsom förhöjd CRP kan vara vägledande.

### Komplikationer

I en svensk fallserie med 229 patienter (2) noterades komplikationer hos 14 %, mestadels lokal hudnekros eller abscessbildning. I några fall förekom septisk artrit i knä, hudnekros som krävde transplantation, osteit i foten eller gangrän som krävde underbensamputation. Två patienter avled till följd av hjärtsvikt. I studien av Bläckberg och medarbetare med över 1 100 episoder noterades allmänt god prognos och endast fyra dödsfall (12).

### Behandling

Betastreptokocker grupp A har klassiskt betraktats som etiologi vid erysipelas och är universellt känsliga för penicillin (23). Penicillin är också aktivt mot GGS, GCS och GBS. Klindamycin används ofta vid påvisad penicillinallergi. Resistens mot klindamycin förekommer hos GAS i låg frekvens, ofta kopplad till resistens mot erytromycin där resistens strax under 5 % rapporteras i svenska blododlingar med GAS (24). Resistens mot klindamycin och erytromycin är något högre hos GBS, strax över 10 % (24).

I en tidig sjukhusbaserad svensk studie, inte strikt randomiserad, sågs en tendens till lika bra eller bättre effekt av oral jämfört med intravenös behandling med penicillin vid måttligt svår erysipelas (25). I en Cochrane-analys avseende terapi vid erysipelas/cellulit inkluderades 23 randomiserade studier med 25 jämförelser (26). Endast åtta studier hade erysipelas/cellulit som primär patientgrupp, i övriga studier ingick de som undergrupp. Inga definitiva slutsatser kunde dras angående optimal antibiotikabehandling. I två randomiserade studier från Frankrike jämfördes intravenös följt av oral penicillinbehandling, med endast oral behandling med roxithromycin i den ena studien, respektive pristnamycin i den andra. En tendens till bättre resultat sågs med de senare orala preparaten, dock med viss ökad risk för biverkningar (26). I en studie från Australien av cellulit i underbenen jämfördes tillägg av bensylpenicillin eller placebo till flukloxacillin, utan skillnad i utfall mellan grupperna (27). Studier över behandlingsduration saknades. I en svensk studie gavs tillägg med steroider för att förkorta inflammatoriska inslag. En viss förkortning av symtomduration sågs, men studien ansågs otillräcklig för att kunna ge rekommendationer (28).

Penicillin är förstahandsval vid erysipelas/cellulit och kan ges som penicillin V 1 g x 3 som normal dos, vilket kan dubblas vid vikt > 90 kg. Vid behov av parenteral terapi ges bensylpenicillin 1–3 g x 3 intravenöst. Vid penicillinallergi typ 1 rekommenderas klindamycin, 300 mg x 3 per os som normal dos. Intravenöst ges klindamycin 600 mg x 3. Klindamycin bör ses som ett andrahandsval vid erysipelas. Det är i huvudsak ett bakteriostatiskt antibiotikum och viss resistens förekommer både hos BHS och hos *S. aureus*.

Misstanke på infektion med *S. aureus* bör generellt vara mycket låg vid klinisk bild som erysipelas/cellulit. I sällsynta fall kan antibiotika som täcker *S. aureus* anses nödvändigt och föranleda behandling med isoxazolylpenicillin (4). Aktiviteten hos flukloxacillin mot GAS är hög (29). Som nämnts medförde tillägg av bensylpenicillin till flukloxacillin inte bättre behandlingsresultat jämfört med tillägg av placebo (27). I dessa fall torde man alltså kunna använda flukloxacillin 1 g x 3 oralt eller kloxacillin 2 g x 3 intravenöst som singelterapi vid erysipelas/cellulit, där *S. aureus* misstänks som ensamt agens eller i kombination med BHS. Vid verifierad penicillinallergi kan man ge klindamycin, 300 mg x 3 per os, som normal dos. Resistens mot klindamycin förekommer i cirka 5 % hos *S. aureus* från blodisolat (24).

Optimal behandlingstid är inte studerad men normal praxis är tio dagar. Patienter som behandlas i öppen vård bör följas upp under förloppet för att upptäcka terapivikt eller andra komplicerande faktorer.

De flesta patienter har mild sjukdom och kan behandlas i öppenvård med antibiotika per os. Inläggning på sjukhus och eventuell intravenös behandling beror på infektionens allvarlighetsgrad och klinisk påverkan, behov av hjälp med nutrition eller sårvård, behandling av samtidig underliggande sjukdom eller andra faktorer. Misstanke om allvarlig komplikation såsom nekrotiserande fasciit bör föranleda omedelbar inläggning på sjukhus, se avsnittet om Nekrotiserande mjukdelsinfektioner. I en svensk studie sjukhusvårdades drygt 50 % av de patienter som sökte akut för erysipelas (12).

De flesta patienterna förbättras snabbt och utvecklar inga komplikationer efter insatt antibiotikabehandling. I en studie från Norge förbättrades lokalstatus eller biokemiska parametrar som CRP och leukocyttal hos över 70 % av patienterna dag 3 efter ankomst till sjukhus (30). Byte till bredare antibiotikaterapi gjordes ändå i 34 %, oftast redan inom två dagar, troligen ofta i onödan. Viss rodnad kvarstod hos knappt 60 % av patienterna vid avslutad antibiotikabehandling.

## ”Patienter som behandlas i öppenvård bör följas upp”

Behandling av predisponerande faktorer bör ges på vanliga kliniska grunder, även om kontrollerade studier saknas över påverkan på förloppet eller risken för recidiv (26). Vid erysipelas/cellulit i underbenet förekommer ofta olika former av ödem, vanligen till följd av venös insufficiens eller lymfödem, och kompressionsbehandling och högläge av benet kan användas. Tecken till svampinfektion mellan tår bör uppmärksammas och åtgärdas.

### Recidiv

Recidiv efter erysipelas/cellulit är vanligt. I tidigare sjukhusbaserade studier från Stockholm sågs återfall i 12–29 % med uppföljningstid mellan 6 månader och 3 år (1,2,31). I en brittisk studie av erysipelas/cellulit i nedre extremiteten med uppföljning i öppen vård sågs recidiv i 47 % och en tendens till kvarstående ödem och ulceration i det drabbade benet (32). I en studie från infektionskliniken i Lund med 502 patienter fanns anamnes för recidiv hos 26 %. Lokalisation till benen, som förekom i 69 %, medförde större risk för

recidiv, och i multivariat analys fanns association framför allt till lymfödem. Vid lokalisation till armen var recidiv associerat till lokal operation och lymfödem, vilket tidigare rapporterats för kvinnor med bröstcancer och lokal lymfkörtelutrymning (33).

Antibiotikaprofylax mot recidiv har prövats i flera studier. I en Cochrane-översikt gjordes en metaanalys av fem studier, tre mindre och två större (34). I en av de mindre studierna användes långverkande intramuskulärt penicillin (34). I en tidig studie från Israel jämfördes erytromycin 250 mg x 2 under 18 månader med ingen behandling till patienter med två eller flera episoder av erysipelas/cellulit. Inga recidiv sågs hos de 16 patienterna i behandlingsgruppen, medan 8 av 16 obehandlade patienter recidiverade (35). I en studie från Stockholm jämfördes penicillin V 1 g x 2, som normal dos, med ingen behandling, med 20 patienter i varje grupp. I behandlingsgruppen sågs två recidiv jämfört med åtta hos patienter utan behandling,  $p = 0,06$  (36).

I de båda större, multicenter, dubbelblinda, placebokontrollerade, brittiska studierna (från samma forskargrupp) användes penicillin V i låg dos, 250 mg x 2. I den ena studien gavs profylax till patienter under sex månader efter minst en tidigare episod av erysipelas/cellulit (37). Recidiv sågs hos 20 % i den behandlade gruppen jämfört med hos 33 % i placebogruppen ( $p = 0,07$ ). I den andra studien (38) användes penicillin V 250 mg x 2 under tolv månader efter två eller flera tidigare attacker, med en uppföljningstid av två år efter avslutad terapi. Recidiv noterades i 22 % i behandlingsgruppen mot 37 % i placebogruppen ( $p = 0,01$ ). Ingen skillnad sågs i recidivfrekvens mellan grupperna efter avslutad profylax (27 %). Indikatorer för behandlingssvikt var BMI 33 eller högre, tre eller flera tidigare episoder och förekomst av ödem. En diskussionspunkt var huruvida den använda penicillindosen var för låg.

I Cochrane-översikten gjordes en metaanalys. Antibiotikaprofylax bedömdes minska risken för recidiv med 69 % jämfört med ingen behandling eller placebo (RR 0,31, KI 0,13–0,72,  $p = 0,007$ ) med NNT = 6. Effekten bedömdes inte säkert kvarstå efter utsatt profylax. Biverkningar bedömdes milda, utan associerade dödsfall. Antibiotikaprofylax vid erysipelas/cellulit bedömdes relevant efter två eller flera episoder (34).

Åtgärder riktade mot lokala och allmänna disponerande faktorer anses klart motiverade av medicinska skäl, men kontrollerade studier saknas över effekten mot recidiv (34).



Samtliga behandlingsrekommendationer och bakgrundsdokument finns publicerade på [lv.se/behandlingsrekommendationer](http://lv.se/behandlingsrekommendationer)

## Referenser

- Jorup-Rönström C. Epidemiological, bacteriological and complicating features of erysipelas. *Scand J Infect Dis.* 1986;18:519–24.
- Eriksson B, Jorup-Rönström C, Karkkonen K, Sjöblom AC, Hom SE. Erysipelas: Clinical and bacteriologic spectrum and serological aspects. *Clin Infect Dis.* 1996;23:1091–9.
- Swartz MN. Cellulitis. *N Engl J Med.* 2004;350:904–12.
- Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014;59(2):e10–52.
- Crisp JG, Takhar SS, Moran GJ, et al. Inability of polymerase chain reaction, pyrosequencing, and culture of infected and uninfected site skin biopsy specimens to identify the cause of cellulitis. *Clin Infect Dis.* 2015;61(11):1679–87.
- Bernard P, Toty L, Mounier M, Denis F, Bonnetblan J-M. Early detection of streptococcal group antigens in skin samples by latex particle agglutination. *Arch Dermatol.* 1987;123:468–70.
- Bernard P, Bedane C, Mounier M, et al. Streptococcal cause of erysipelas and cellulitis in adults. *Arch Dermatol.* 1989;125:779–82.
- Jeng A, Beheshti A, Li J, Nathan R. The role of beta-hemolytic streptococci in causing diffuse, nonculturable cellulitis. A prospective investigation. *Medicine.* 2010;89: 217–26.
- Bruun T, Oppegaard O, Kittang BR, Mylvaganam H, Langeland N, Skrede S. Etiology of Cellulitis and Clinical Prediction of Streptococcal Disease: A Prospective Study. *Open Forum Infectious Diseases* 2016; 3, Issue 1:1–9.
- Karppelein M, Siljander T, Haapala AM, et al. Evidence of streptococcal origin of acute non-necrotizing cellulitis: a serological study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34:669–72.
- Rantala S. *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* bacteremia: an emerging infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33:1303–10.
- Bläckberg A, Trell K, Rasmussen M. Erysipelas, a large retrospective study of aetiology and clinical presentation. *BMC Infect Dis.* 2015;15:402.
- Siljander T, Karppelein M, Vähäkuopus S, et al. Acute bacterial, non-necrotizing cellulitis in Finland: microbiological findings. *Clin Infect Dis.* 2008;46:855–61.
- Gunderson CG, Martinello RA. A systematic review of bacteremias in cellulitis and erysipelas. *J Infect.* 2012; 64:148–55.
- Bartholomeeusen S, Vandenbroucke J, Truyers C, Buntinx F. Epidemiology and comorbidity of erysipelas in primary care. *Dermatology.* 2007;215:118–22.
- Goettsch WG, Bouwes Bavink JN, Herings RMC. Burden of illness of bacterial cellulitis and erysipelas of the leg in Netherlands. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:834–9.
- Dupuy A, Benchikhi H, Roujeau JC, et al. Risk factors for erysipelas of the leg. *Br Med J.* 1999;318:1591–4.
- Björnsdóttir S, Gottfredsson M, Thorisdóttir A, et al. Risk factors for acute cellulitis of the lower limb: A prospective case-control study. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1416–22.
- Karppelein M, Siljander T, Vuopio-Varkila J, 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.
- Baddour LM, Bisno AL. Recurrent cellulitis after coronary bypass surgery: association with superficial fungal infection in saphenous venectomy limbs. *JAMA* 1984;251:1049–52.
- Semel J, 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.
- Roujeau JC, Sigurgeirsson B, Kortling HC, Kerl H, Paul C. Chronic dermatomycoses of the foot as risk factors for acute bacterial cellulitis of the leg: A case-control study. *Dermatology.* 2004;209:301–7.
- Jones ME, Karlosky JA, Draghi DC, Thornsberry C, Sahm DF, Nathwani D. Epidemiology and antibiotic susceptibility of bacteria causing skin and soft tissue infections in the USA and Europe: a guide to appropriate antimicrobial therapy. *Int J Antimicrob Agents.* 2003;22:406–19.
- Swedres-Svarm 2016. Consumption of antibiotics and occurrence of resistance in Sweden. Solna/Uppsala. ISSN1650-6332.
- Jorup-Rönström C, Britton S, Gavlevik A, Gunnarsson K, Redman AC. The course, costs and complications of oral versus intravenous penicillin therapy of erysipelas. *Infection.* 1984;12:390–4.
- 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.
- Leman P, Mukherjee D. Flucloxacillin alone or combined with benzylpenicillin to treat lower limb cellulitis. *Emerg Med J.* 2005;22(5):342–46.
- Bergkvist PI, Sjöbeck K. Antibiotic and prednisolone therapy of erysipelas: A randomized, double blind, placebocontrolled study. *Scand J Infect Dis.* 1997;29(4):377–82.
- Referensgruppen för antibiotikafrågor. Flukloxacillin – dosering. Kunskapsunderlag. Hämtad från <http://www.sls.se/raf/kunskapsunderlag/flukloxacillin-dosering/>
- Bruun T, Oppegaard O, Hufthammer KO, Langeland N, Skrede S. Early response in cellulitis: A prospective study of dynamics and predictors. *Clin Infect Dis.* 2016;63(8):1034–41.
- Jorup-Rönström C, Britton S. Recurrent erysipelas: Predisposing factors and cost of prophylaxis. *Infection.* 1987;15:105–6.
- Cox NH. Oedema as a risk factor for multiple episodes of cellulites/erysipelas of the lower leg: A series with community follow up. *Br J Dermatol.* 2006;155:947–50.
- Inghammar M, Rasmussen M, Linder M. Recurrent erysipelas – risk factors and clinical presentation. *BMC Infect Dis.* 2014;14:270.
- Dalal A, Eskin-Schwartz M, Mimouni D, et al. Interventions for the prevention of recurrent erysipelas and cellulitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 6. Art. No.: CD009758. DOI: 10.1002/14651858.CD009758.pub2.
- Kremer M, Zuckerman R, Avraham Z, Raz R. Long-term antimicrobial therapy in the prevention of recurrent soft tissue infections. *J Infect.* 1991;22(1):37–40.
- Sjöblom AC, Eriksson, Jorup-Rönström C, Karkkonen K, Lindqvist M. Antibiotic prophylaxis in recurrent erysipelas. *Infection.* 1993;21:390–3.
- Thomas K, Crook A, Foster K, et al. 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.
- Thomas KS, Crook AM, Nunn AJ, et al. Penicillin to prevent recurrent leg cellulitis. *N Eng J Med.* 2013;368 (18):1695–703.



Samtliga behandlingsrekommendationer och bakgrundsdokument finns publicerade på [lv.se/behandlingsrekommendationer](http://lv.se/behandlingsrekommendationer)



# Hudinfektioner hos barn

Margareta Eriksson, Rutger Bennet

## Sammanfattning

Antalet barn med hudinfektioner ökar i såväl öppen som sluten vård och utgör cirka 10 % av infektionsdiagnoserna. Vanligaste bakteriella etiologi är *S. aureus*, mer sällan *S. pyogenes* (GAS).

Den vanligaste diagnosen är impetigo, en ytlig hudinfektion som spontanläker. Detta tar dock 2–3 veckor, varför smittspridning och reinfektion kan vara ett problem. Klåda är en riskfaktor och faktorer som kan förebygga klåda, såsom behandling av skabb och adekvat eksembehandling, är viktiga. Behandlingen består i första hand av rengöring med tvål och vatten. Kortklippta naglar och täckning av hudförändringarna är värdefullt för att undvika smittspridning. Vid terapivikt får man använda sig av antibiotika, där lokal behandling är lika bra som oral. I första hand används fusidinsyra, alternativt retapamulin så länge detta finns kvar på marknaden.

Abscesser hos barn ska i första hand incideras och behöver inte antibiotikabehandlas. Smärtlindring kan ges i form av salva med lokalanestetikum. Erysipelas (ytligare och med klar gräns) samt ”stjärtfluss” med verifierad streptokocketiologi (snabbtest) kan behandlas med penicillin V. I övrigt behövs vid systembehandling av hudinfektioner täckning av såväl *S. aureus* som *S. pyogenes*. Hos barn som behöver behandlas med mixtur är smaken ofta ett problem. Som alternativ rekommenderar vi då cefadroxil som ges i mindre volym och har en bättre smak. Så fort man kan använda tabletter ska dessa ges.

## Bakgrund

Internationellt har i populationsbaserade studier frekvensen av hudinfektioner ökat, såväl numerärt som i relation till andra infektioner. Ökningen har noterats i både öppen och sluten vård och återspeglas i aktuella översikter och guidelines (1-5). I Stockholmsområdet genomfördes 2016 en inrapportering av infektionsbesök och antibiotikaförskrivning på 167 vårdcentraler, den så kallade RAVE-undersökningen, som omfattade 78 % av populationen. En hudinfektion var huvuddiagnos hos 14 % av barn 0–17 år och 9 % av barn 0–4 år. Som jämförelse har vi under samma period studerat besök med samma diagnoser på akutmottagning och i sluten vård

för barn bosatta i norra Stockholm (Tabell I). I tabellen visas också de vanligaste sökorsakerna avseende hudinfektioner.

Hudinfektioner orsakas huvudsakligen av *S. aureus* inklusive MRSA samt *S. pyogenes* (3). Ytliga infektioner orsakas mer sällan av MRSA som är vanligare vid abscesser. MRSA är vanligtvis känsliga för trimetoprim-sulfa och klindamycin, men man bör vara medveten om att 2–3 % av såväl *S. aureus* som *S. pyogenes* är resistent mot klindamycin samt att trimetoprim-sulfa har otillräcklig effekt mot *S. pyogenes* i djupare infektioner.

Hudinfektioner består av ett brett spektrum från lindriga, ytliga infektioner som impetigo till livshotande tillstånd såsom nekrotiserande fasciit. Både *S. aureus* och *S. pyogenes* kan dessutom producera toxin som utifrån en banal lokalinfektion kan ge livshotande, sepsisliknade toxinchock, *toxic shock syndrome* (TSS) (6).

## ”Små epidemier förekommer i familjer och på förskolor”

### Impetigo

Impetigo är den vanligaste hudinfektionen hos barn i öppen-vård och förefaller ha ökat som sökorsak i ett flertal västländer. Den orsakas oftast av *S. aureus*, ibland i kombination med *S. pyogenes*. Impetigo anses drabba 3 % av alla barn någon gång. I låg- och medelinkomstländer är den ett ännu större problem och ett flertal prevalensstudier har angett frekvenser kring 12 % (7).

Impetigo är en ytlig hudinfektion förenad med spontanläkning, dock vanligtvis först efter 2–3 veckor. Smittspridning och reinfektioner blir därför ofta ett problem.

Små epidemier förekommer i familjer och på förskolor där barns nära lek och även indirekt kontakt via leksaker eller handdukar gynnar smittspridning. Riskfaktorer utgörs av hudskador inklusive rivmärken vid klåda såsom av insektsbett och eksem, varmt fuktigt klimat, trångboddhet med mera.

Impetigo kan således vara såväl primär som sekundär och indelas kliniskt i icke bullös och bullös form. Den icke bullösa formen är vanligast hos både förskole- och skolbarn.

Tabell I. Hudinfektioner Stockholm 2016 hos barn under 18 år.

	Frekvens per 100 000	Vanligaste diagnoser
Öppen vård	6 500	Impetigo, hudinfektion UNS, paronyki, borrelia
Akutmottagning	230	Abscess, hudinfektion UNS
Sluten vård	45	Abscess, cellulit

Den debuterar med erytem och ytlig blåsa som snabbt spricker, varefter exsudatet torkar in och bildar en guldgul krusta. Inte sällan ses inflammation av omgivande hud. Förändringen är oftast lokaliserad till ansikte och extremiteter. Svullnad av regionala lymfkörtlar förekommer, speciellt vid streptokockgenes.

Den bullösa formen orsakas alltid av *S. aureus*. Exfoliativa toxiner leder till progredierande blåsbildning. Blåsorna spricker efter några dagar, varefter tunna, brunaktiga, lackliknande krustor bildas. Förändringar kan förekomma var som helst på kroppen, oftast på bålen men även i handflator och på fotsulor. Bullös impetigo är vanligare hos små barn och kallas hos nyfödda *pemphigus neonatorum*. Hos yngre barn som saknar skyddande antikroppar, vilka normalt bildas under de första levnadsåren, kan en omfattande dermatolys utvecklas. Tillståndet kallas då för *staphylococcal scalded skin syndrome* (SSSS) (8). Första tecknet på SSSS är rodnad och smetig hud runt ögon och mun. Under det närmaste dygnet utvecklas med början på halsen och i hudveck en hudrodnad som i typiska fall är smärtsam. Rodnaden sprider sig och följs av mer eller mindre uttalad blåsbildning samt hudavlossning. Ett brännskadeliknande tillstånd med svåra vätskeförluster kan utvecklas. Även om SSSS och TSS är sällsynta är det viktigt att man i öppen vård känner igen symtomen, då tidig remittering och behandling kan förebygga försämring (6,8).

## ”Ett brännskadeliknande tillstånd med svåra vätskeförluster kan utvecklas”

### Differentialdiagnoser

Vid icke bullös impetigo är insektsbett och vattkoppor differentialdiagnoser. Den bullösa formen kan vara svår att skilja från herpes zoster och herpes simplex samt enteroviroser med blåsor. I randzonen av svampinfektioner, såväl candida som ringorm, kan blåsor också förekomma.

”Exotiska” alternativ som kan förvärras vid utrikes och inrikes resor utgörs av *leishmaniasis* och tularemi.

### Behandling

De flesta studier av impetigobehandling avser tillstånd med måttlig utbredning och avsaknad av systemsymtom. Avsikten med behandlingen är då i första hand att påskynda läkning, lindra symtom samt stoppa smittspridning, i andra hand att förhindra progress och komplikationer. En Cochrane-översikt uppdaterad 2012 inkluderar 68 studier med 5 708 patienter (9). I olika studier behandlas 24 orala och 21 topikal terapi. Antibiotika var bättre än placebo, men ingen skillnad förelåg mellan lokal och oral behandling. Penicillin gav en lägre läkningsfrekvens än preparat med stafylokocktäckning. Orala antibiotika hade mera biverkningar, speciellt från gastrointestinkanalen. En uppdatering från Nya Zeeland sträcker sig fram till 2016 (10). I denna oroar man sig för en ökning av impetigo och andra stafylokockinfektioner. Man understryker ånyo att indikation för behandling, förutom utbredd

sjukdom, utgörs av risk för smittspridning och reinfektioner. Ett stort problem är en ökande antibiotikaresistens, inte enbart mot meticillin utan också i cirka 10 % av fallen mot lokalt verkande antibiotika såsom fusidinsyra, retapamulin och mupirocin (11). Genom ett skolbaserat program med sköterska som övervakade ospecifik lokalbehandling, det vill säga tvätt, kortklippta naglar och övertäckning av förändringarna, behövde endast 4 % av barnen ytterligare åtgärder. Omvårdnaden omfattande alla barn, alltså inte enbart dem som hade uppenbara symtom. När denna handläggning inte var lämplig studerades effekten av kortare oral behandling med trimetoprim-sulfä två gånger dagligen i tre dagar respektive dubbel dos en gång dagligen i fem dagar. Man fick då en utläkningsprocent på 85 % efter sju dagar i båda grupperna (12). Väteperoxid (Mikrocid) nämndes, men man tyckte att det behövdes ytterligare en studie förutom den som genomfördes 1994 (13).

I Sverige kommer tillverkningen av retapamulin att upphöra, och fusidinsyra blir då åter förstahandsmedel för lokal antibiotikabehandling. Resistens mot fusidinsyra finns för närvarande hos mindre än 5 % av framodlade stammar, men kan ånyo förväntas öka vid tillagande användning. Peroral behandling med stafylokockantibiotikum kan bli aktuell vid utbredda förändringar. Den försvåras av den mycket bittra smaken på mixturer såsom flukloxacillin (14). Om flukloxacillin inte kan användas föreslår vi cefadroxil som har en bättre smak och ges i betydligt mindre volym. Tyvärr har restnoteringar av mixturer blivit allt vanligare vilket försvårar behandlingen.

### Andra sekundära hudinfektioner

Sekundära hudinfektioner utgör en stor och varierande grupp av diagnoser där hudskadan kan utgöras av allt från eksem och brännskada till operationssår. Flertalet läker spontant med enbart lokalbehandling. Kvarstående gula krustor och hudrodnad ingår i det normala läkningsförloppet vid hudskador, mest framträdande efter 2–3 dagar, och kan ge ett falskt intryck av sekundärinfektion.

Insektsbett och parasitangrepp (skabb, loppor) kan, som ovan nämnts, ge upphov till sekundärinfekterade områden till följd av klåda. Klådan vid parasitangrepp orsakas av allergisk reaktion typ IV och uppträder först efter en viss sensitiserings-tid (15). Behandlingen är densamma som vid impetigo. Lokalbehandling mot skabb och loppor måste också genomföras.

Huden vid eksem är ofta koloniserad med *S. aureus*. Vid sekundärinfektion förvärras eksemet och blir vätskande. Det räcker ofta med intensifierad lokalbehandling med glukokortikoider för att sekundärinfektionen ska försvinna. I den ovan nämnda RAVE-undersökningen behövde endast 2 % behandlas med antibiotika. Kaliumpermanganat, ett adstringerande medel, kan appliceras i form av bad eller baddningar. Behandlingen torkar ut huden, vilket också motverkar bakterietillväxt. Den ges en gång dagligen under några få dagar tills eksemet inte längre vätskar. Kaliumpermanganat har även en viss klådstillande effekt.

### Andra bakteriella agens

Husdjursbett drabbar oftare barn än vuxna. Tidig behandling riktas mot bakterier i munfloran hos bitande djur, vanligen katt och hund. Vid sent insatt behandling bör även barnets hudflora täckas. Handläggningen skiljer sig dock inte från den hos vuxna, se rekommendationstexten, *Antibiotika-behandling vid bett*, sidan 7.

*Borrelia* överförs via fästingbett och kan ge upphov till *erythema migrans*. Komplikationer såsom multipla erytem, lymfocytom och senare neuroborrelios är vanligare hos barn än hos vuxna. För handläggning se rekommendationstexten, *Erythema migrans*, avsnittet *Behandling* sidan 6.

### Virus och svamp

Virusinfektioner i huden, framför allt av *Herpes simplex*, kan ge stora besvär hos personer med eksem, främst atopisk dermatit. Virus kan då snabbt sprida sig över stora hudområden och orsaka *eczema herpeticum*, som bäst behandlas med peroralt aciklovir.

Vårtor och mollusker är andra exempel på virusangrepp. *Molluscum contagiosum* är en vanlig hudinfektion som kan vara mer uttalad hos patienter med atopisk dermatit. Ofta ses också ett mera aktivt eksem runt molluskerna. Molluskerna försvinner till slut (kan ta flera år) spontant, men vid påtagliga besvär kan man avlägsna dem med kurettage. Molluskerna utgör ingen kontraindikation mot steroider vid eksembehandling.

Ytliga svampinfektioner kan drabba hud inklusive hårbotten och naglar. *Candida* förekommer i fuktiga veck men aldrig på i övrigt frisk hud. Ringorm är en ytlig infektion som sprids från pälsbärande djur till barn.

## ”Virus kan snabbt sprida sig över stora hudområden”

### Cellulit och erysipelas

Cellulit drabbar djupare strukturer i subcutis. Erysipelas är en något ytligare infektion som orsakas av *S. pyogenes*. Erysipelas har ofta en kort sjukhistoria och en hudrodnad med välmarkerad gräns. Erysipelas hos barn skiljer sig inte från den hos vuxna, se bakgrundsdokumentet med titeln [Erysipelas](#), sid 12.

Cellulit karaktäriseras av rodnad, ödem och värmeökning med diffus gräns. Den orsakas av flera olika bakterier såsom *S. aureus*, pneumokocker, *S. agalactiae*. Behandlingen sker alltid med systemiska antibiotika med täckning för både *S. aureus* och *S. pyogenes* (16).

Hos barn kan man se intertriginösa infektioner med intensiv hudrodnad i fuktiga hudveck på hals, ljumskar med mera. En vanlig etiologi är streptokocker. Diagnosen kan ställas med snabbstreptokocktest. Behandling är penicillin V. Ibland kan de vara svåra att skilja från candidainfektioner, där lesionerna uppvisar en glänsande, röd botten när den vita beläggningen avlägsnas.

På samma sätt kan man se streptokockinfektioner perianalt, som kan utvecklas till en cellulit med smärta och klåda. Streptokocker kan också orsaka vulvit hos flickor och balanit hos pojkar. Behandlingen för alla dessa tillstånd är penicillin V.

Mindre celluliter kan ibland vara omöjliga att skilja från en reaktion på insektsbett. Obehandlade progredierar båda tillstånden ofta under några dagar. CRP kan stiga måttligt vid såväl en bakteriell som en toxinmedierad reaktion. Den senare ger dock oftast inte samma smärta eller palpationsömheter.

Nekrotiserande fasciit är en allvarlig diagnos som karaktäriseras av rodnad, svullnad och intensiv smärta. Den förekommer som komplikation till vattkoppor.

## ”Mindre celluliter kan vara omöjliga att skilja från insektsbett”

### Abscesser

På akutmottagningar och i slutenvård är hudabscesser vanliga. Abscess utgörs av varsamling i det subkutana rummet. Avgränsningen mot cellulit kan vara svår och ibland kan båda tillstånden förekomma samtidigt. 25 % av celluliter är förenade med abscess. Ultraljud kan vara av värde för att bedöma om det finns en abscess (17). Klinisk bedömning är dock tillräcklig i de flesta fall (18). Det vanligaste bakteriefyndet är *S. aureus*. I USA har frekvensen ökat sedan MRSA blivit vanlig. Cirka 4 % av barn med abscesser i norra Stockholm hade MRSA (opublicerade data). Abscesser utan feber eller allmänpåverkan behöver sällan antibiotikabehandlas efter en adekvat utförd kirurgisk dränering. I en studie från 2010 som omfattade 161 barn fann man ingen skillnad när incision kompletterades med antibiotika (trimetoprim-sulfa) eller placebo (19). I en senare studie från 2017 med 786 patienter, varav 35 % barn, fann man förbättrad korttidsprognos med antibiotika (klindamycin respektive trimetoprim-sulfa) jämfört med placebo 83–69 % (20). Ibland behöver abscessen incideras mer än en gång, vilket i sig inte föranleder insättande av antibiotika.

*Paronyki* är en mjukdelsinfektion som omger finger- och tånaglar och vanligtvis förorsakas av *S. aureus*. Predisponerande faktorer kan vara nagelbitning och fingersugning, varvid även munfloran kan vara involverad (kronisk paronyki). I första hand bör lokalbehandling med alsolspritomläggning provas, i andra hand kan det bli aktuellt att tömma en abscess. Smärtlindring kan ges i form av salva med lokalanestetikum. Om mer bedövning behövs remitteras till akutmottagning. Antibiotika ska inte användas.

*BCG-abscesser* på vaccinationsstället eller utgående från ipsilateral, axillära lymfknutor uppstår hos några procent av vaccinerade spädbarn, och eftersom cirka 30 % av svenska barn vaccineras är de inte ovanliga. Barnen är obesvärade men många föräldrar är oroliga. Dessa ”kalla” abscesser behöver varken dräneras eller antibiotikabehandlas utan tömmer sig vid behov spontant och läker ut på 3–12 månader. De sekundärinfekteras sällan.

## Referenser

1. Goto T, Tsugawa Y, Mansbach JM, Camargo CA, Jr., Hasegawa K. Trends in infectious disease hospitalizations in US children, 2000 to 2012. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35: e158-63.
2. Hasegawa K, Tsugawa Y, Cohen A, Camargo CA, Jr. Infectious disease-related emergency department visits among children in the US. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:681-5.
3. Larru B, Gerber JS. Cutaneous bacterial infections caused by *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes* in infants and children. *Pediatr Clin North Am*. 2014;61:457-78.
4. Rush J, Dinulos JG. Childhood skin and soft tissue infections: new discoveries and guidelines regarding the management of bacterial soft tissue infections, molluscum contagiosum, and warts. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28:250-7.
5. Yamamoto LG. Treatment of skin and soft tissue infections. *Pediatr Emerg Care*. 2017;33:49-55.
6. Adalat S, Dawson T, Hackett SJ, Clark JE. In association with the British Paediatric Surveillance Unit. Toxic shock syndrome surveillance in UK children. *Arch Dis Child*. 2014;99:1078-82.
7. Bowen AC, Mahe A, Hay RJ, Andrews RM, Steer AC, Tong SY, et al. The Global Epidemiology of Impetigo: A Systematic Review of the Population Prevalence of Impetigo and Pyoderma. *PLoS One*. 2015; 10: e0136789.
8. Staiman A, Hsu DY, Silverberg JI. Epidemiology of staphylococcal scalded skin syndrome in U.S. children. *Br J Dermatol*. 2018;178:704-8.
9. Koning S, van der Sande R, Verhagen AP, van Suijlekom-Smit LW, Morris AD, Butler CC, et al. Interventions for impetigo. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD003261.
10. Vogel A, Lennon D, Best E, Leversha A. Where to from here? The treatment of impetigo in children as resistance to fusidic acid emerges. *N Z Med J*. 2016;129:77-83.
11. McNeil JC, Hulten KG, Kaplan SL, Mason EO. Decreased susceptibilities to retapamulin, yupirocin, and chlorhexidine among *Staphylococcus aureus* isolates causing skin and soft tissue infections in otherwise healthy children. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:2878-83.
12. Bowen AC, Tong SY, Andrews RM, O'Meara IM, McDonald MI, Chatfield MD, et al. Short-course oral co-trimoxazole versus intramuscular benzathine benzylpenicillin for impetigo in a highly endemic region: an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2014;384:2132-40.
13. Christensen OB, Anehus S. Hydrogen peroxide cream: an alternative to topical antibiotics in the treatment of impetigo contagiosa. *Acta Derm Venereol*. 1994;74:460-2.
14. Baguley D, Lim E, Bevan A, Pallet A, Faust SN. Prescribing for children – taste and palatability affect adherence to antibiotics: a review. *Arch Dis Child*. 2012;97:293-7.
15. Dadabhoy I, Butts JF. Parasitic skin infections for primary care physicians. *Prim Care*. 2015;42:661-75.
16. Mistry RD. Skin and soft tissue infections. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60:1063-82.
17. Marin JR, Dean AJ, Bilker WB, Panebianco NL, Brown NJ, Alpern ER. Emergency ultrasound-assisted examination of skin and soft tissue infections in the pediatric emergency department. *Acad Emerg Med*. 2013;20:545-53.
18. Fenster DB, Renny MH, Ng C, Roskind CG. Scratching the surface: a review of skin and soft tissue infections in children. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27:303-7.
19. Duong M, Markwell S, Peter J, Barenkamp S. Randomized, controlled trial of antibiotics in the management of community-acquired skin abscesses in the pediatric patient. *Ann Emerg Med*. 2010;55:401-7.
20. Daum RS, Miller LG, Immergluck L, Fritz S, Creech CB, Young D, et al. A placebo-controlled trial of antibiotics for smaller skin abscesses. *N Engl J Med*. 2017;376:2545-55.



Samtliga behandlingsrekommendationer och bakgrundsdokument finns publicerade på [lv.se/behandlingsrekommendationer](http://lv.se/behandlingsrekommendationer)

# Borreliainfektion (*erythema migrans*, lymfocytom, akrodermatit)

Johan Sanmartin Berglund, Daniel Bremell

## Sammanfattning

Infektioner orsakade av fästingburna spiroketer tillhörande *Borrelia burgdorferi* sensu lato-komplexet förekommer främst under perioden april–november i hela Sverige fränsett i fjällvärden. Borreliapiroketerna orsakar hudmanifestationer i form av *erythema migrans*, lymfocytom och akrodermatit. Av dessa är *erythema migrans* absolut vanligast och yttrar sig som en långsamt tillväxande hudrodnad kring platsen för fästingbettet. Diagnosen är endast klinisk och serologiska inte tas. Lymfocytom är en smärtfri uppträdning på örsnibb eller bröstvärta och ses vanligen hos barn. Diagnosen är klinisk och ska kombineras med histologi vid tveksamhet. Akrodermatit drabbar vuxna och yttrar sig som en blårod missfärgning på extremiteternas extensorsidor, ofta tillsammans med neuropati i det afficerade området. Vid akrodermatit ses höga antikroppstitrar i serum, vilket stödjer den kliniska diagnosen. Vid osäkerhet tas biopsi för histologisk undersökning. Erythema migrans, lymfocytom och akrodermatit behandlas i första hand med fenoximetylpenicillin men i olika doser och behandlingstider.

## Bakgrund

Borreliainfektion är en vektorburen zoonos överförd via fästingbett av arten *Ixodes*, i Sverige uteslutande *Ixodes ricinus*, och orsakad av spiroketer tillhörande *Borrelia burgdorferi* sensu lato-komplexet, huvudsakligen *B. afzelii*, *B. garinii* och mer sällsynt *B. burgdorferi* sensu stricto (1,2).

Fästingen och därmed sjukdomen förekommer allmänt i tempererade zoner på norra halvklotet, i Sverige i hela landet fränsett i fjällvärlden men främst i landets södra och mellersta delar och längs Östersjö- och Bottenhavskusten. Omkring 25 % av fastbitna fästingar i Sverige har visat sig vara infesterade av borreliabakterier och uppskattningsvis behandlas cirka 10 000 svenskar årligen för infektionen (1). Insjukandet sker vanligen i perioden april till november men med betydande variation i incidens från år till år. Variationen är sannolikt relaterad till klimatfaktorer – milda vintrar och varma fuktiga somrar med lite nederbörd ger högre incidens av sjukdomen (3).

Infektionen orsakar ett sjukdomskomplex med symtom från bland annat hud, leder och centrala nervsystemet (4). Den vanligaste manifestationen av borreliainfektion är *erythema migrans* och hudmanifestationer representerar minst 70 % av sjukdomsfallen.

## Exponering och postexpositionsprofylax

Risken att drabbas av borreliainfektion kan reduceras genom att man, om möjligt, undviker skuggiga områden med högt gräs under fästingsäsongen och vid vistelse i dylik terräng

använder täckande klädsel. Insektsrepellerter innehållande N,N-dietyl-3-metyl-benzamid (DEET) minskar fästingexposition. Viktigast är dock daglig inspektion och tidigt avlägsnande av fästingar från huden. Flera studier har visat att risken för bakterieöverföring och infektion ökar ju längre tid fästingen får sitta kvar och suga blod. Risken för borreliainfektion efter fästingbett har i olika studier uppskattats till från < 1 % till 5 %, och inkluderar både subkliniska och kliniska infektioner (5-7). Då studierna endast omfattar fästingbett som noterats av patienterna och de flesta fästingbett aldrig noteras, är den faktiska risken att insjukna efter fästingbett sannolikt betydligt lägre. Postexpositionsprofylax har studerats och metaanalys av amerikanska studier har visat att profylax med engångsdos doxycyklin 200 mg skulle kunna minska risken för borreliainfektion efter fästingbett från 2,2 till 0,2 % (8-10). Dessa siffror är dock inte automatiskt överförbara till europeiska fästingar och borreliagenotyper. Beräkningar inom ett högendemiskt område i södra Sverige visar att fler än 200 fästingbett skulle behöva behandlas för att undvika ett enda *erythema migrans* om postexpositionsprofylax användes rutinmässigt (5). I Europa rekommenderas inte postexpositionsprofylax, medan det enligt amerikanska rekommendationer kan övervägas i vissa fall.

Vaccin mot borreliainfektion fanns tidigare registrerat i USA och Kanada med en skyddseffekt om cirka 80 % mot *B. burgdorferi* sensu stricto-infektion men drogs tillbaka från marknaden av tillverkaren 2002. Kliniska försök med nya vaccin pågår men inget preparat finns ännu registrerat.

## ”I Europa rekommenderas inte postexpositionsprofylax”

### *Erythema migrans*

*Erythema migrans* är den vanligaste manifestationen av borreliainfektion. Typiskt uppträder den som en hudrodnad, som under dagar till veckor expanderar i storlek utifrån platsen för det föregående fästingbettet. Vanligaste tidpunkten för diagnos är 14 dagar efter bittet då erytemet nått en storlek om minst fem centimeter i diameter, men inkubationstiden varierar mellan 3 och 30 dagar (11). Den erytematösa hudlesionen kan variera i utseende: ”klassiskt ringformad”, rund, oval, platt eller lätt upphöjd, homogen eller skiftande rodnad från ljusrosa till blårod. Även ulceröst och vesikulärt inslag kan förekomma men är ovanligare (11,12). Variationen i utseende beror delvis på den infekterande borreliarten men också på värdfaktorer såsom patientens kön. Den i Sverige idag vanligast förekommande formen är en homogen oval hudrodnad med ett centralt bettmärke om fästingen avlägsnats (13).

Lokal klåda från platsen för fästingbettet är inte ovanligt och förekommer hos 10–15 % av *erythema migrans*-fallen. I skandinaviska studier förekommer i upp till en tredjedel av fallen milda associerade allmänsymtom, såsom led- och muskelsmärta, trötthet, huvudvärk och mer ovanligt feber (11). Dessa symtom förekommer oftast utan andra tecken på disseminerad infektion men kan vara tecken på tidig hematogen spridning av borreliapiroketerna. Samtidig infektion med annan fästingpatogen kan också i vissa fall vara en möjlig förklaring till allmänsymtom.

Vid adekvat antibiotikabehandling har erytemet försvunnit inom en mediantid om två veckor. Obehandlat försvinner *erythema migrans* spontant inom en mediantid om fyra veckor, men kan i enstaka fall fortsätta expandera i storlek och kvarstå i månader liksom övergå till kronisk hudmanifestation, acrodermatitis chronica atrophicans (14). Hematogen spridning orsakar komplikationer i form av engagemang av leder och nervsystem, vilket har rapporterats i upp till cirka 60 respektive 17 % av obehandlade fall.

Diagnosen är klinisk utifrån anamnes på fästingexposition och hudmanifestationens utseende. Serologiska tester har inget värde vid *erythema migrans* på grund av låg sensitivitet med falskt negativa tester i upp till 60 % av fallen. Andra metoder såsom PCR och odling från hudbiopsier används i forskningssammanhang, men är för ohanterliga metoder för att användas i rutindiagnostik.

Ett flertal randomiserade kontrollerade studier avseende behandling av *erythema migrans* med flera olika antibiotika finns publicerade, majoriteten dock med ett litet antal patienter i studierna varför den statistiska styrkan i undersökningarna generellt är låg (15-26). Sammanfattningsvis finns flera studier som visar att fenoxymetylpenicillin, amoxicillin, doxycyklin, cefuroxim, azitromycin med flera är lämpliga för behandling av *erythema migrans* utan att några data talar för fördelaktigare behandlingsresultat av något av dessa preparat. Andra makrolider än azitromycin och första generationens cefalosporiner visar däremot på sämre resultat (27). I Sverige, Danmark och Norge och på andra håll i Europa finns sedan tidigare konsensus och en lång terapitradition för behandling av okomplicerade *erythema migrans* med fenoxymetylpenicillin utan att man i klinisk praxis upplevt några tecken till terapivikt. Amerikanska rekommendationer förordar amoxicillin eller doxycyklin och från finländska borreliaforskare har amoxicillin förordats att utifrån teoretisk grund bättre kunna förebygga komplikationer från centrala nervsystemet. Några data som styrker detta finns inte och i USA finns fenoxymetylpenicillin inte kommersiellt tillgängligt, varför detta inte studerats där. I två svenska uppföljande studier om 231 respektive 570 patienter behandlade för *erythema migrans* med fenoxymetylpenicillin har inga kliniska tecken till terapivikt eller CNS-engagemang observerats (28,29). Vad avser behandlingslängden vid *erythema migrans* finns få jämförande studier. Wormser med flera har i en amerikansk studie om 180 patienter med *erythema migrans* visat att tio dagars behandling med peroralt doxycyklin är lika effektivt som 20 dagars behandling (15). Aberer med flera har visat motsvarande vid jämförelse av 102 österrikiska

patienter som behandlades i två respektive tre veckor med fenoxymetylpenicillin (26). I en annan österrikisk studie på 204 barn med *erythema migrans* och/eller lymfocytom sågs ingen skillnad i utläkning mellan de patienter som behandlades med fenoxymetylpenicillin och dem som behandlades med amoxicillin och inga patienter drabbades av extrakutana borreliamanifestationer (12). En nyligen genomförd studie i Norge som jämförde fenoxymetylpenicillin, amoxicillin och doxycyklin visade ingen skillnad i behandlingseffekt eller symtom ett år efter behandling (30).

### Lymfocytom

Borrelialymfocytom är en mer ovanlig form av lokaliserad hudborrelios i tidigt skede. Denna hudmanifestation med proliferation av lymfocytceller drabbar oftare barn än vuxna och ses hos barn framför allt på örsnibben, medan bröstvårtan är den vanligaste lokaliseringen hos vuxna. Enstaka fall med lymfocytom på nästippen eller skrotum finns beskrivna. Lymfocytom ter sig som en blårod tumorliknande papulös förändring, cirka en till fem centimeter stor. Den kan vara värmeökad men ger inte upphov till smärta. Vid lokalisering till mamillen är malignitet en viktig differentialdiagnos. Vid behandling läker borrelialymfocytom utan ärrbildning, men försvinner långsammare än *erythema migrans*. Jämförande studier av antibiotikabehandling vid lymfocytom saknas, men klinisk erfarenhet och fallserier där peroralt doxycyklin, fenoxymetylpenicillin eller amoxicillin givits under 14 dagar har visat god utläkning (31-33).

### Akrodermatit

Acrodermatitis chronica atrophicans är en kronisk hudförändring som vanligen orsakas av en infektion med *Borrelia afzelii* som varit obehandlad under flera månader eller år. Denna ofta utbredda hudmanifestation är främst beskriven hos europeiska patienter. Akrodermatit kan debutera som en blåaktig missfärgning distalt på extremitetens extensorsida, oftast på benen eller fötterna. Förändringen är initialt inflammatorisk men atrofierar efterhand och huden blir pappers-tunn, blårodaktig och ”potatisliknande” (14). Ofta finns en lokal sensorisk neuropati och ibland en ledpåverkan i det affekterade området (34). Förändringen diagnostiseras oftast hos äldre vuxna och är överrepresenterad hos kvinnor. Vid akrodermatit påvisas i regel kraftigt förhöjda antikroppstitrar mot borrelia. Randomiserade kontrollerade terapistudier saknas och behandlingsrekommendationer bygger på mindre fallserier och klinisk erfarenhet. Publicerade studier har visat effekt av peroralt doxycyklin, amoxicillin samt fenoxymetylpenicillin (35). Behandlingstidens längd har i dessa studier varit 3–4 veckor. God klinisk erfarenhet finns dock för att två veckors behandling är tillräcklig. Även vid adekvat antibiotikabehandling läker akrodermatit långsamt och ofta med en bestående atrofi och missfärgning av det tidigare infekterade hudområdet samt i en del fall även bestående neuropati (36).

## Referenser

1. Wilhelmsson P, Fryland L, Lindblom P, Sjöwall J, Ahlm C, Berglund J, et al. A prospective study on the incidence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato infection after a tick bite in Sweden and on the Åland Islands, Finland (2008-2009). *Ticks Tick Borne Dis*. 2016 Feb;7(1):71-9.
2. Stone BL, Tourand Y, Brisette CA. Brave New Worlds: The Expanding Universe of Lyme Disease. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2017 Sep;17(9):619-29.
3. Benner L, Halling A, Berglund J. Increased incidence of Lyme borreliosis in southern Sweden following mild winters and during warm, humid summers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006 Jul;25(7):426-32.
4. Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP, Jaulhac B, Kaiser R, Krause A, et al. Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Jan;17(1):69-79.
5. Stjernberg L, Berglund J. Risk of acquiring tick bites in south-eastern Sweden. *Scand J Infect Dis*. 2002;34(11):840-4.
6. Fryland L, Wilhelmsson P, Lindgren P-E, Nyman D, Ekerfelt C, Forsberg P. Low risk of developing *Borrelia burgdorferi* infection in the south-east of Sweden after being bitten by a *Borrelia burgdorferi*-infected tick. *Int J Infect Dis*. 2011 Mar;15(3):e174-81.
7. Hofhuis A, van de Kasstele J, Sprong H, van den Wijngaard CC, Harms MG, Fonville M, et al. Predicting the risk of Lyme borreliosis after a tick bite, using a structural equation model. *PLoS ONE*. 2017;12(7):e0181807.
8. Warshafsky S, Lee DH, Francois LK, Nowakowski J, Nadelman RB, Wormser GP. Efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: an updated systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Jun;65(6):1137-44.
9. Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, Falco RC, Freeman K, McKenna D, et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an Ixodes scapularis tick bite. *N Engl J Med*. 2001 Jul 12;345(2):79-84.
10. Shapiro ED, Gerber MA, Holabird NB, Berg AT, Feder HM Jr, Bell GL, et al. A controlled trial of antimicrobial prophylaxis for Lyme-disease after deer-tick bites. *N Engl J Med*. 1992;327(25):1769-73.
11. Benner L. Erythema migrans in primary health care. Lunds universitet, 2005. Lund University Medical Dissertations no 113.
12. Glatz M, Resinger A, Semmelweis K, Ambros-Rudolph CM, Mülleger RR. Clinical spectrum of skin manifestations of Lyme borreliosis in 204 children in Austria. *Acta Derm Venereol*. 2015 May;95(5):565-71.
13. Benner L, Fraenkel C-J, Garpmos U, Halling A, Ingman M, Ornstein K, et al. Clinical appearance of erythema migrans caused by *Borrelia afzelii* and *Borrelia garinii* – effect of the patient's sex. *Wien Klin Wochenschr*. Springer-Verlag; 2006 Sep;118(17-18):531-7.
14. Asbrink E, Hovmark A, Olsson I. Clinical manifestations of acrodermatitis chronica atrophicans in 50 Swedish patients. *Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg A*. 1986 Dec;263(1-2):253-61.
15. Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Visintainer P, et al. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003 May;138(9):697-704.
16. Weber K, Wilske B, Preac-Mursic V, Thurmayer R. Azithromycin versus penicillin V for the treatment of early Lyme borreliosis. *Infection*. 1993 Nov;21(6):367-72.
17. Weber K, Preac-Mursic V, Wilske B, Thurmayer R, Neubert U, Scherwitz C. A randomized trial of ceftriaxone versus oral penicillin for the treatment of early European Lyme borreliosis. *Infection*. 1990 Mar;18(2):91-6.
18. Strle F, Ruzic E, Cimperman J. Erythema migrans: comparison of treatment with azithromycin, doxycycline and phenoxymethylpenicillin. *J Antimicrob Chemother*. 1992 Oct;30(4):543-50.
19. Luger SW, Pappone P, Wormser GP, Nadelman RB, Grunwaldt E, Gomez G, et al. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in treatment of patients with early Lyme disease associated with erythema migrans. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995 Mar;39(3):661-7.
20. Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, Luger SW, Bosler EM, Rahn DW, et al. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1996 May;124(9):785-91.
21. Hansen K, Hovmark A, Lebech AM, Lebech K, Olsson I, Halkier-Sørensen L, et al. Roxithromycin in Lyme borreliosis: discrepant results of an in vitro and in vivo animal susceptibility study and a clinical trial in patients with erythema migrans. *Acta Derm Venereol*. 1992 Aug;72(4):297-300.
22. Eppes SC, Childs JA. Comparative study of cefuroxime axetil versus amoxicillin in children with early Lyme disease. *Pediatrics*. 2002 Jun;109(6):1173-7.
23. Barsic B, Maretic T, Majerus L, Strugar J. Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of erythema migrans. *Infection*. 2000 May;28(3):153-6.
24. Arnez M, Radsel-Medvescek A, Pleterski-Rigler D, Ruzic-Sabljić E, Strle F. Comparison of cefuroxime axetil and phenoxymethyl penicillin for the treatment of children with solitary erythema migrans. *Wien Klin Wochenschr*. 1999 Dec;111(22-23):916-22.
25. Arnez M, Pleterski-Rigler D, Luznik-Bufon T, Ruzic-Sabljić E, Strle F. Solitary erythema migrans in children: comparison of treatment with azithromycin and phenoxymethylpenicillin. *Wien Klin Wochenschr*. 2002 Jul;114(13-14):498-504.
26. Aberer E, Kahofner P, Binder B, Kinacian T, Schauerer H, Berghold A. Comparison of a two- or three-week regimen and a review of treatment of erythema migrans with phenoxymethylpenicillin. *Dermatology (Basel)*. 2006;212(2):160-7.
27. Agger WA, Callister SM, Jobe DA. In vitro susceptibilities of *Borrelia burgdorferi* to five oral cephalosporins and ceftriaxone. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992 Aug;36(8):1788-90.
28. Benner L, Danell S, Berglund J. Clinical outcome of erythema migrans after treatment with phenoxymethyl penicillin. *Scand J Infect Dis*. 2003;35(2):129-31.
29. Asbrink E, Olsson I, Hovmark A. Erythema chronicum migrans Afzelius in Sweden. A study on 231 patients. *Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg A*. 1986 Dec;263(1-2):229-36.
30. Eliasson KE, Reiso H, Berild D, Lindbæk M. Comparison of phenoxymethylpenicillin, amoxicillin, and doxycycline for erythema migrans in general practice. A randomised controlled trial with a 1-year follow-up. *Clin Microbiol Infect*. 2018 Mar 2.
31. Arnez M, Ruzic-Sabljić E. Borrelial lymphocytoma in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Dec;34(12):1319-22.
32. Maraspin V, Nahtigal Klevišar M, Ruzic-Sabljić E, Lusa L, Strle F. Borrelial lymphocytoma in adult patients. *Clin Infect Dis*. 2016 Oct 1;63(7):914-21.
33. Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljić E, Jurca T, Picken RN, et al. Solitary borrelial lymphocytoma in adult patients. *Wien Klin Wochenschr*. 2002 Jul;114(13-14):515-23.
34. Kindstrand E, Nilsson BY, Hovmark A, Pirskanen R, Asbrink E. Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans – a late *Borrelia* manifestation. *Acta Neurol Scand*. 1997 Jun;95(6):338-45.
35. Weber K, Preac-Mursic V, Neubert U, Thurmayer R, Herzer P, Wilske B, et al. Antibiotic therapy of early European Lyme borreliosis and acrodermatitis chronica atrophicans. *Ann NY Acad Sci*. 1988;539:324-45.
36. Kindstrand E, Nilsson BY, Hovmark A, Pirskanen R, Asbrink E. Peripheral neuropathy in acrodermatitis chronica atrophicans – effect of treatment. *Acta Neurol Scand*. 2002 Nov;106(5):253-7.



Samtliga behandlingsrekommendationer och bakgrundsdokument finns publicerade på [lv.se/behandlingsrekommendationer](http://lv.se/behandlingsrekommendationer)

# Infektioner vid svårläkta ben-, fot- och trycksår

Hanna Wickström

## Sammanfattning

Symtom som värme, smärta, rodnad och sekretion återfinns hos majoriteten av patienterna med svårläkta sår utan att sårinfektion föreligger. Svårläkta sår är så gott som alltid kontaminerade eller koloniserade av bakterier, som i de flesta fall inte förhindrar sår-läkningen. Att behandla bakomliggande orsak till såret är avgörande för sår-läkningen. Ett fåtal av patienterna drabbas av sår-infektion. Lokal sårinfektion behandlas med tätare om-läggningar och mekanisk debridering av nekrotisk vävnad. Antiseptiska lösningar och antimikrobiella förband ska i första hand användas vid tecken till lokal sårinfektion och avslutas när infektionstecknen gått tillbaka. Systemisk antibiotika är indicerad vid erysipelas, odlingsfynd av betahemolyserande streptokocker grupp A, C och G, allmänpåverkan, feber eller tecken på disseminerad infektion. Rekommenderad behandling: Flukloxacillin 1 g x 3 i 10 dagar (*S. aureus*). Penicillin V 1 g x 3 i 10 dagar (betahemolyserande streptokocker). Vid penicillinallergi typ 1 ges klindamycin 300 mg x 3 i 10 dagar.

## Bakgrund

Svårläkta ben-, fot- och trycksår definieras som sår som inte har läkt inom sex veckor (1). Svårläkta sår är symtom på underliggande sjukdom, vanligen i de större kärlen (venös, arteriell eller venösarteriell insufficiens) eller i mikrocirkulationen (inflammatorisk eller icke-inflammatorisk vaskulit). Andra orsaker är fysikaliska såsom trauma och tryck (traumatiskt sår, trycksår) eller hudtumör (basaliom, skivepitelcancer). Diabetes mellitus med perifer kärlsjukdom och neuropati predisponerar för fotsår. Även patienter med inflammatorisk ledsjukdom som reumatoid artrit riskerar i högre grad att drabbas av svårläkta sår. Vid diagnosättning bör underliggande sjukdomar registreras (2). Ett svårläkt sår ska av läkare få specifik sår-diagnos, preciserat för att optimal behandling ska kunna ges (3). Enligt tidigare studier är prevalensen ben- och fotsår cirka 0,3 % och man räknar med att ungefär 1 % av den vuxna befolkningen vid något tillfälle haft bensår (4). Förekomsten ökar mot bakgrund av stigande andel äldre samt individer med kroniska sjukdomar och komplexa vårdbehov (3,5).

## Dokumentation

Dokumentation av ett svårläkt sår ska innehålla sår-diagnos, underliggande sjukdomar, ankel/armindex, sårstorlek, smärtregistrering med visuell analog skala (VAS) samt läkningshämmande faktorer. Svårläkta sår bör registreras i det nationella kvalitetsregistret RiksSår, för att tillförsäkra patienterna rätt diagnos, adekvat behandling, identifiera riskfaktorer och medverka till rationell antibiotikabehandling och adekvat smärtbehandling (3). Resultat från RiksSår 2009–2012 visar signifikant minskning av antibiotikabehandlingen av såren från 71 % innan registrering till 29 % efter registrering (6).

## Sår-diagnoser

### Venösa sår

Vanligast är det venösa bensåret, som beror på djup och/eller ytlig venös insufficiens. I sjukhistorien finns ofta åderbråck, tidigare djup ventrombos (DVT) och aktiverad protein C-resistens (APC-resistens). Kliniska tecken är brunmissfärgad hud i damaskzonen, hypostatiskt eksem och inte sällan *atrophie blanche*. Venösa sår behandlas med adekvat kompression och, om möjligt, åderbråcksskirurgi (3).

### Arteriella sår

Arteriella sår uppkommer på grund av benartärsjukdom (ateroskleros). Såren är ofta smärtsamma och lokaliserade distalt, till tå och häl. Ibland kan underliggande senor exponeras och såret ha svarta nekroser. Rökstopp, gångträning, trombocyt- och kolesterolhämmande medicinering är ett måste. Revaskulariseringsåtgärd via kärlkirurgisk kompetens är behandlingen.

### Venös-arteriella sår

Sår med både en venös och arteriell komponent, det vill säga nedsatt arteriell cirkulation och samtidigt tecken på venös insufficiens med ödem, benämns venös-arteriella sår. Dessa behandlas som venösa respektive arteriella sår, där dosanpassad kompression behövs tillsammans med eventuell revaskulariseringsåtgärd.



Samtliga behandlingsrekommendationer och bakgrundsdocument finns publicerade på [lv.se/behandlingsrekommendationer](http://lv.se/behandlingsrekommendationer)



### Fotsår hos diabetiker

I huvudsak förekommer två typer av fotsår, nämligen arteriellt sår och neuropatiskt sår, ofta i kombination. Den diabetiska foten beskrivs i särskilt bakgrundsdokument.

### Trycksår

Patienter som har svårt att förflytta sig är särskilt utsatta för tryckskador. Den modifierade Nortonskalan (7) används för att hitta riskpatienter. Där sammanräknas poäng för psykiskt status, fysisk aktivitet, rörelseförmåga, födo- och vätskeintag, inkontinens och allmäntillstånd. Nortonpoäng  $\leq 20$  visar på ökad risk för tryckskada. Yttre riskfaktorer är tryck, skjuv, friktion och fukt och inre riskfaktorer är nedsatt rörlighet/näringsstillstånd, hög ålder, smärta och över-/undervikt. Avlastning är avgörande för sårsläkning.

### Traumatiska sår

Traumatiska sår är sår som uppkommit efter trauma eller kirurgi, där kärlinsufficiens och neuropati saknas eller inte bedöms vara orsak till att såret är svårsläkt. Posttraumatiskt eller postoperativt ödem är vanligt som orsak och behandlas med adekvat kompression.

### Småkärlssjukdomssår

Processen kan vara inflammatorisk (vaskulitsår, reumatiskt sår, *pyoderma gangrenosum*) eller icke-inflammatorisk (hypertensivt sår). Diagnosen ställs genom stansbiopsi/PAD och behandling sker via hudklinik.

### Tumörsår

Hudtumörer kan ge upphov till svårsläkt sår. Vanligast är basalcellscancer och skivepitelcancer. Viktigt är att flera stansbiopsier från olika delar av sår/sårkanter tas. Behandlingen är kirurgisk borttagning.

## ”Symtom tolkas ofta felaktigt som sårinfektion och behandlas med antibiotika”

### Sårinfektion – en klinisk diagnos

Symtom som värme, smärta, rodnad och sekretion återfinns hos majoriteten av patienter med svårsläkt sår. Dessa tecken tolkas ofta felaktigt som sårinfektion och behandlas med antibiotika, vilket bidrar till överförskrivning och ökad antibiotikaresistens (8). Svårsläkt sår är så gott som alltid kontaminerade eller koloniserade av bakterier, som i de flesta fall inte förhindrar sårsläkning. Sårödling enbart kan inte användas som diagnostiskt instrument (9). Ett fåtal patienter drabbas av sårinfektion som försämrar sårsläkningen.

För att säkerställa att ett svårsläkt sår är infekterat behövs hänsynstagande till *riskfaktorer*, hänsynstagande till *sårets*

*diagnos, bedömning av kliniska tecken på sårinfektion och utvärdering av läkningsförlopp och insatt behandling (9-11).*

### Riskfaktorer (11)

- Komorbiditet som diabetes mellitus, hjärt-kärlsjukdom, malignitet, reumatoid artrit
- Undernäring
- Medicinering med kortikosteroider, immunsuppressiv medicinering
- Sårbedd/lokalisering
- Nekrotisk vävnad i sårbedden
- Fördröjd sårsläkning
- Utbrett eller djupt sår
- Beläget i närheten av kontaminerat område

### Sårets diagnos

Infektioner hos patienter med svårsläkt sår ter sig olika beroende på diagnos, där de venösa såren i enstaka fall är utgångspunkt för erysipelas, de arteriella för utbredd vävnadsdöd och fotsår vid diabetes för djupa mjukdelsinfektioner och osteit.

### Kliniska tecken på sårinfektion (9-11)

- Nyttillkommen/ökad/ändrad smärta
- Illaluktande sår
- Ökad/ändrad sekretion
- Fördröjd sårsläkning
- Ökat ödem runt såret
- Ökad rodnad runt såret

### Utvärdering av läkningsförlopp och behandling (10-11)

- Ökad omlägningsfrekvens för att följa läkningsförloppet, framför allt hos patient med arteriellt sår eller diabetesfotsår.
- Har sårsläkning påbörjats?
- Minskad smärta, sekretion, sårstorlek, lukt?
- Används de lämpligaste sårprodukterna/materialen?
- Mekanisk revision av såret?
- Tillräcklig kompression?
- Vid utebliven förbättring inom 10–14 dagar, ny bedömning av patient och sår.
- Sårödling? Eventuella laboratorieprover: SR, CRP, vita blodkroppar.

### Indikationer för antimikrobiell lokalbehandling (10-13)

1. Lokal sårinfektion
2. Sårinfektion, som sprider sig till omkringliggande hud och mjukdelar
3. Sårinfektion med allmänpåverkan

När indikationerna 2 och 3 föreligger ska lokalbehandlingen kombineras med systemisk antibiotika.

Avsluta antimikrobiell lokalbehandling när infektionstecken upphört, vid påbörjad sårsläkning eller om negativ klinisk händelse inträffar. Vid utebliven förbättring inom 10–14 dagar ska ny bedömning göras.

## Behandling av infekterade svårläkta sår

### Lokalbehandling

Intensifierad lokalbehandling med tätare omläggningar och kompression av eventuellt ödem. Sår rengörs med ljummet vatten (2), gärna genom duschning. Sår med led- eller skelettkontakt rengörs sterilt. Mekanisk debridering med sax och pincett, kyrett, skalpell (11) är att föredra i behandlingen av infekterade sår med nekrotisk vävnad.

### Antimikrobiell lokalbehandling

Antimikrobiell lokalbehandling innebär produkter med brett antimikrobiellt spektrum mot bakterier, svampar och virus med förmåga att döda dessa mikroorganismer eller hämma förökning. Här ingår antiseptiska och antimikrobiella produkter som är effektiva och kliniskt säkra att använda (10), se Tabell I och II. Antibiotika rekommenderas ej lokalt i sår-bädden, då resistensutveckling är ett ökande problem (11).

### Jod

Jod har använts under decennier och anses, i låga doser, kunna inhibera ett stort spektrum av bakterier, svampar, och virus, inklusive MRSA. Trots avsaknad av större jämförande studier av infekterade svårläkta sår, används dessa produkter med god klinisk effekt. Senare studier har påvisat effekt mot biofilm och *Pseudomonas aeruginosa* (14-17). Varken toxicitet för eller resistens mot jod är rapporterad (17), dock ska det användas med försiktighet till patienter med tyreoidesjukdom. Kadexomerjod rekommenderas för upprepning, framför allt till illaluktande, starkt vätskande sår med nekrotisk vävnad (10-13,17). Se Tabell II.

### Silver

Silver är en ädelmetall som sedan mycket lång tid har en känd antimikrobiell effekt. Silver har experimentellt visat god antibakteriell effekt men antalet väl utförda jämförande kliniska behandlingsstudier är begränsat (18). Det finns fallstudier och enstaka studier som stödjer kortare tids lokalbehandling med silver och senare studier har dokumenterat effekt mot *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* och MRSA (19). Silverbehandling kan övervägas på svårläkta sår med infektionstecken (10,13,20,21) under kortare tid (två till fyra veckor) efter läkarordination. Det finns påvisad silver- och antibiotikaresistens hos bakterier som utsatts för silver, men den kliniska betydelsen av dessa fynd är oklar (22-23). Se Tabell II.

### Medicinsk honung

Honung tillskrivs antiinflammatorisk och antibakteriell effekt och har länge använts för att påskynda sårsläkning. Mest studerat är Manukahonung från Nya Zeeland (24). Manukahonung har visat på effekt mot biofilm (24), MRSA och *S. aureus* (25). Laktobaciller som tillsätts honung har också visat positiv effekt mot infekterade svårläkta sår (26). Resistensutveckling mot honung har dokumenterats hos *Pseudomonas aeruginosa* (27). Se Tabell II.

### Polyhexametylenbiguanid, PHMB

PHMB används som antiseptisk lösning för omslag, gel att applicera i sår samt i kombination med förband (28). I studier har PHMB visat antimikrobiell effekt mot *S. aureus* och mot biofilm (11,28). Låg toxicitet och minskad smärta från såret har observerats (11), men fall av anafylaktisk reaktion har rapporterats (29). Väl utförda jämförande kliniska studier är begränsade. Se Tabell I.

Tabell I. Antiseptika (11,12,28,29).

Antiseptiska lösningar	Användningsområde
Kaliumpermanganat 0,1 %* till omslag i 10 minuter	Adstringerande effekt till starkt vätskande sår och vätskande eksem
Ättiksyrelösning 0,5–1 % till omslag i 10 minuter	Mot <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Polyhexametylenbiguanid (PHMB) till omslag i 10 minuter	Mot biofilm, <i>S. aureus</i>

\*Rikslicens

Tabell II. Antimikrobiell lokalbehandling (10,11,13-27).

Förband	Användningsområde
Jod	Mot biofilm, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , MRSA
Silver	Mot <i>S. aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , MRSA
Honung	Mot <i>S. aureus</i> , MRSA, biofilm

## Faktaruta 1. Infekterade sår.

### Lokalbehandling

Intensifierad lokalbehandling med tätare omläggningar och kompression av eventuella ödem. Nekrotisk vävnad ska avlägsnas, företrädesvis genom mekanisk debridering med sax och pincett, kyrett, skalpell. Antiseptiska lösningar och antimikrobiella förband övervägs vid lokal sårinfektion och avslutas när infektionstecknen gått tillbaka.

### Antibiotikabehandling

Systemisk antibiotika är indicerad vid erysipelas, odlingsfynd av betahemolyserande streptokocker grupp A, C och G, allmänpåverkan, feber eller tecken till disseminerad infektion.

**Flukloxacillin 1 g x 3 i 10 dagar (S. aureus).**

**Penicillin V 1 g x 3 i 10 dagar (erysipelas, betahemolyserande streptokocker).**

**Klindamycin 300 mg x 3 i 10 dagar (vid penicillinallergi typ 1).**

### Larvterapi (*Lucilia sericata*)

Larver har använts för behandling av svårläkta sår under århundraden och redan 1814 noterades att larver tycktes ha effekt mot infekterade sår hos skadade soldater i fält (30). Det finns beskrivet eradikering av bakterier (stafylokokker, streptokocker och tuberkelbaciller) vid osteomyeliter (31). Larvterapi kan användas för debridering av nekrotiska, infekterade sår.

### Negativt tryck/Vakuum

Vakuumassisterad sårbehandling beskrivs i särskilt bakgrundsdokument.

### Systemisk antibiotika

Sårödling tas vid utebliven förbättring trots antimikrobiell lokalbehandling, om såret ökar snabbt i storlek, vid kraftig rodnad och svullnad runt såret eller om patienten blir allmänpåverkad, får smärta eller feber. Sårödlingen kan vägleda till val av antibiotika. Systemisk antibiotika är indicerad vid erysipelas, odlingsfynd av betahemolyserande streptokocker grupp A, C och G, allmänpåverkan, feber eller tecken till disseminerad infektion.

Rekommenderad behandling: Flukloxacillin 1 g x 3 i 10 dagar (*S. aureus*). Penicillin V 1 g x 3 i 10 dagar (betahemolyserande streptokocker). Vid penicillinallergi typ 1 ges klindamycin 300 mg x 3 i 10 dagar.

### Referenser

1. Vowden P. Hard-to-heal wounds Made Easy. Wounds international 2011;2(4): Available from <http://www.woundsinternational.com>.
2. Bjellerup M, Lindholm C, Öien RF. Bensår, fotsår hos diabetiker och trycksår. Läkemedelsboken 2014. Stockholm: Läkemedelsverket.
3. SBU. Svårläkta sår hos äldre – prevention och behandling. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2014. SBU-rapport nr 226. ISBN 978-91-85413-67-6.

4. Fowkes FG, Evans CJ, Lee AJ. Prevalence and risk factors of chronic venous insufficiency. *Angiology* 2001; 52(Suppl 1):5.15.
5. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005;366:1719–24.
6. Oien RF, Forsell HW. Ulcer healing time and antibiotic treatment before and after the introduction of the Registry of Ulcer Treatment: an improvement project in a national quality registry in Sweden. *BMJ Open*. 2013 Aug 19;3(8):e003091. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003091.
7. Ek AC, Unosson M, Bjurulf P. The modified Norton scale and the nutritional intake. (1989) *Scand J Caring Sci*. 3:4;183–7.
8. André M, Eriksson M, Odenholt I. Behandling av patienter med hud- och mjukdelinfektioner. Resultat av STRAMAs diagnos- och receptundersökning bland allmänläkare. *Läkartidningen* 2006;103(42):3165–7.
9. Gardner SE, Frantz RA, Doebbeling BN. The validity of the clinical signs and symptoms used to identify localized chronic wound infection. *Wound Repair Regen*. 2001;9(3):178–86.
10. European Wound Management Association (EWMA) Position Document: Management of Wound Infection. London: MEP Ltd, 2006.
11. International Wound Infection Institute (IWII) Wound infection in clinical practice. Wounds International 2016 International consensus update 2016.
12. O'Meara S, Al-Kurdi D, Ovington LG. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD003557. DOI: 10.1002/14651858.CD003557.pub2.
13. Healy B, Freedman A. ABC of wound healing: Infections. *BMJ*. 2006;332:838–41.
14. Malone M, Johani KI, Jensen et al. Effect of cadexomer iodine on the microbial load and diversity of chronic non-healing diabetic foot ulcers complicated by biofilm in vivo. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Jul 1;72(7):2093-2101. doi: 10.1093/jac/dkx099.
15. Fitzgerald DJ, Renick PJ, Forrest EC et al. Cadexomer iodine provides superior efficacy against bacterial wound biofilms in vitro and in vivo. *Wound Repair Regen*. 2017 Jan;25(1):13-24. doi: 10.1111/wrr.12497. Epub 2016 Dec 5.
16. Phillips PL, Yang Q, Davis S et al. Antimicrobial dressing efficacy against mature *Pseudomonas aeruginosa* biofilm on porcine skin explants. *Int Wound J*. 2015 Aug;12(4):469-83. doi: 10.1111/iwj.12142. Epub 2013 Sep 13.
17. Cooper RA. Iodine revisited. *J Wound care*. 2007;4(2):124-37.
18. Vermeulen H, van Hattem JM, Storm-Versloot MN, et al. Topical silver for treating infected wounds. *Cochrane database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No: CD005486. doi: 10.1002/14651858, CD005486.pub2.
19. Tran PL, Huynh E, Hamood AN, et al. The ability of a colloidal silver gel wound dressing to kill bacteria in vitro and in vivo. *J Wound Care*. 2017 Apr 1;26(sup4):S16-S24. Doi: 10.12968/jowc.2017.26.Sup4.S16.
20. International consensus. Appropriate use of silver dressings in wounds. An expert working group consensus. London: Wounds International, 2012. Available to download from: [www.woundsinternational.com](http://www.woundsinternational.com)
21. Leaper DJ. Silver dressings: their role in wound management. *Int Wound J*. 2006;3(4):282-94
22. Sütterlin S, Edquist P, Sandegren L, et al. Silver resistance genes are overrepresented among *Escherichia coli* isolates with CTX-M production. *Appl Environ Microbiol*. 2014 Nov;80(22):6863-9. Doi: 10.1128/AEM.01803-14. Epub 2014 Aug 15.
23. SBU. Silverförband vid behandling av kroniska sår. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2010. SBU Alert-rapport nr 2010-02. ISSN 1652-7151. <http://www.sbu.se>
24. Halstead FD, Webber MA, Rauf M et al. In vitro activity of an engineered honey, medical-grade honeys, and antimicrobial wound dressings against biofilm-producing clinical bacterial isolates. *J Wound Care* 2016 Feb;25(2):93-4, 96-102.
25. Almasaudi SB, Al-Nahari AAM, Abd El-Ghany ESM et al. Antibacterial effect of different types of honey on *Staphylococcus aureus*. *Saudi J Biol Sci* 2017 Sept;24(6):1255-126x1.
26. Butler E, Oien RF, Lindholm C et al. A pilot study investigating lactic acid bacterial symbionts from the honeybee in inhibiting human chronic wound pathogens. *In Wound J* 2016 Oct;13(5):729-37.
27. Camplin AL, Maddocks SEI. Manuka honey treatment of biofilms of *Pseudomonas aeruginosa* results in the emergence of isolates with increased honey resistance. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2014 May 12;13:19. doi: 10.1186/1476-0711-13-19.
28. Wiegand CL, Eberlein T2, Andriessen A3. Antibacterial activity of polyhexanide formulations in a co-culture of HaCaT keratinocytes and *Staphylococcus aureus* and at different pH levels. *Wound Repair Regen*. 2017 May;25(3):423-431. doi: 10.1111/wrr.12528. Epub 2017 Apr 24.
29. Schroder MA1, Kirketerp-Møller K, Winther L. Suspected anaphylaxis by wound treatment with polyhexanide derivative wound products. *Ugeskr Laeger*. 2014 Dec 15;176(25A). pii: V02120094.
30. Parnés A, Lagan KM. Larval therapy in wound management: a review. *Int J Clin Pract* 2007;61(3):488–93.
31. Baer WS. The treatment of chronic osteomyelitis with the maggot (larva of the blow fly). *J Bone Joint Surg Am* 1931;13: 438–75.

# Den diabetiska foten

Jan Apelqvist

## Sammanfattning

Fotkomplikationer hos personer med diabetes utgör ett allvarligt hot, såväl mot extremiteterna som mot individens överlevnad. Den så kallade diabetesfoten inkluderar sår, infektioner och destruktion av djupare vävnadslager associerade med neuropati och perifer kärlsjukdom i nedre extremiteterna. I flertalet amputationsmaterial från västvärlden anges förekomst av fotinfektion föreligga i mellan en fjärdedel och hälften av fallen när det gäller personer med diabetes och i studier från låg- och medelinkomstländer är infektion den allt dominerande amputationsorsaken. Risken för utveckling av en sårinfektion ökar med sårets duration, vävnadsutbredning och samtidig förekomst av perifer kärlsjukdom. Defekter i granulocyternas funktion har påvisats vid diabetes och i allmänhet föreligger ett samband mellan metabol kontroll och grad av dysfunktion. Infektion är ingen riskfaktor för utveckling av fotsår, men däremot en allvarligt begränsande faktor för läkning, och hög amputationsrisk har beskrivits i flera studier vid djupa fotinfektioner. Kombinationen neuropati, anatomiska förhållanden i foten, nedsatt perfusion, inflammatoriskt svar samt förekomst av en polymikrobiell flora har angetts som faktorer som bidrar till den ökade risken för vävnadsdestruktion och spridning av infektionen i foten hos en individ med diabetes. Behandling av individer med diabetes och fotinfektioner förutsätter ett interdisciplinärt omhändertagande, företrädesvis vid diabetesfotteam.

## Bakgrund

Globalt beräknas förekomsten av diabetes mellitus fram till 2035 omfatta 600 miljoner individer. Fotkomplikationer hos personer med diabetes utgör ett allvarligt hot, såväl mot extremiteterna som mot individens överlevnad. Det har uppskattats att en amputation av nedre extremiteter på en individ med diabetes genomförs var 20:e sekund någonstans i världen (1-3).

Den så kallade diabetesfoten inkluderar sår, infektioner och destruktion av djupare vävnadslager associerade med neuropati och/eller perifer kärlsjukdom i nedre extremiteterna (1,2). I västvärlden är fotkomplikationer den vanligaste orsaken till slutenvårdsbehandling vid diabetes. Det har uppskattats att 20–40 % av samhällets totala kostnader för diabetes i olika länder hänförs till fotkomplikationer (1,4,5). Mer än 80 % av diabetesrelaterade amputationer i nedre extremiteterna föregås av ett fotsår (3,6-8). De vanligaste amputationsindikationerna är gangrän och infektion. I många fall genomförs amputation på grund av en kombination av djup infektion och ischemi (25–50 %). Utebliven sårläkning ska inte betraktas som en indikation för amputation.

Punktprevalens av fotsår vid diabetes i västvärlden och Nordamerika uppskattas vanligen till 1,5–10 % samt i utvecklingsländer 3,6–11,9 % och motsvarande incidens till 2,2–5,9 %, men betydligt högre tal har redovisats från enskilda regioner (7,8). Man har uppskattat att 19–34 % av individer med diabetes kommer att utveckla ett fotsår under sin livstid (3).

Förekomsten av polyneuropati anses idag, tillsammans med fotdeformiteter och yttre våld (trauma), vara den viktigaste predisponerande faktorn för utveckling av fotsår hos diabetiker (1-3). En perifer sensomotorisk neuropati har rapporterats hos 70–100 % av diabetiker med fotsår. Den viktigaste riskfaktorn för amputation och fördröjd läkning av fotsår är förekomsten av perifer kärlsjukdom. Den tidigare indelningen av fotsår vid diabetes i neuropatiska och ischemiska sår är delvis arbiträr, då studier i västvärlden påvisat att upp till 60 % av fotsår vid diabetes uppträder på en fot med både tecken på neuropati och perifer kärlsjukdom, så kallade neuroischemiska sår (9,10). Med hänsyn till detta bör varje individ med diabetes och ett fotsår utredas med avseende på förekomst av respektive grad av perifer kärlsjukdom (11). Ofta förekommer samtidig perifer kärlsjukdom utan sedvanliga symtom som claudicatio och vilovärk (9-11).

## ”Viktigaste riskfaktorn för amputation är förekomst av perifer kärlsjukdom”

Behandling av fotsår vid diabetes är komplicerad och multifaktoriell. Den innefattar förbättring av cirkulation, prevention och behandling av infektion, god metabolisk kontroll och nutrition, ortopedteknisk behandling, lokal sårbehandling, avlägsnande av ödem, kausal behandling av smärta, fotkirurgi för korrektion av deformiteter och avlägsnande av devitaliserad vävnad, och kräver vanligen en multidisciplinär strategi, varvid behandlingen förutsätts ske i samarbete med speciella diabetesfotteam. (9-12; Tabell I). Viktigt är att beakta att ett fotsår hos en individ med diabetes vanligen är ett uttryck för en multiorgan sjukdom och följaktligen associerad med betydande komorbiditet. En strategi innefattande prevention mot så kallade högriskfötter och multidisciplinär behandling har i populationsbaserade studier kunnat reducera prevalensen diabetesrelaterade amputationer (ovan fotled) med 45–80 % (1,3,6). En dylik strategi har också visat sig kostnadseffektiv om den resulterar i en minskad incidens fotsår eller amputationer med 25–40 % (3-5).

**Tabell I. Multifaktoriell behandling av individer med diabetes och fotsår.**

Målsättning	Utredning/evaluering	Strategi/behandling
Förbättrad perifer cirkulation	Klinisk undersökning (t.ex. pulsar, hudfärg) Icke-invasiva kärltester Systoliskt ankel-/tåblodtryck Transkutan syrgasmätning (TCO <sub>2</sub> ) Duplex (ultraljud) Invasivt vaskulärt test Angiografi MRI (magnetresonansundersökning) Koldioxidangiografi	PTA (perkutan transluminal angioplastik) Subintimal angioplastik Rekonstruktiv kirurgi Kärlaktiva läkemedel Avlägsnande av ödem
Behandling av infektion	Ytlig/djup infektion Osteomyelit Abscess SR, CRP, B-LPK Sårödling, ben/vävnadsbiopsi Slätröntgen, CT, scintigrafi, MR	Antibiotika, oralt/parenteralt Incision/resektion/amputation
Avlägsnande av ödem	Orsak till ödem	Extern yttre kompression Intermittent yttre kompression Diuretika, högläge/planläge, fotgymnastik
Avlägsnande av smärta	Orsak till, och typ av smärta Smärtanalys Smärt dagbok VAS	Analgetika, oralt/lokalt Behandla infektion Avlastning Behandla oro
Förbättrad metabol kontroll	HbA1c Glukosmonitorering	Glukossänkande läkemedel Relativ insulinindikation
Avlastning eller redistribution av belastning	Sårlokalisering deformitet Evaluering av skada Mobilitet, gångkapacitet Funktionsbedömning Gånganalys	Behandling med skyddande skor Fotbäddar/ortoser Belastningsbart gips, Walkers Kryckor Rullstol Sängläge
Optimering av förutsättningar för sårhäkning	Typ, lokalisering, orsak till sår Nekros/fibrinbeläggningar Sårkanter/maceration Rodnad, svullnad, värmeökning/inflammatoriska tecken Exsudation	Lokalbehandling Avlägsnande av nekros/fibrinbeläggningar Kontroll av exsudation Fuktig sårhäkning Eliminera infektion Biologiska förband
Avlägsnande av devitaliserad vävnad	Utbredning av vävnadsdestruktion: • infektion • ischemi	Fotkirurgi Incision/revision/resektion
Korrektion av deformitet	Grad av deformitet	Restorativ fotkirurgi Hudtransplantat (pinchgraft) Amputation
Förbättrat allmäntillstånd	Samtidigt förekommande sjukdomar och andra sjukdomar Hjärtsvikt Njursvikt Metabolt syndrom Nikotinkonsumtion Missbruk	Rehydrering, näringsdryck, nutritionsschema Rökstopp Aggressiv behandling av andra sjukdomar Trombocyttaggregationshämmare Antihypertensiva läkemedel Lipolytika Fysioterapi
Behandlings- och omvårdningsplan	Behov av stöd Utbildning Socioekonomisk situation Följsamhet/neglekt Hälso- och sjukdomsattityd Ångest och depression	Patient- och personalutbildning Stöd till förbättrad följsamhet Detaljerad behandlingsplan Multidisciplinär koordination och kommunikation

### Fotinfektioner vid diabetes mellitus

De vanligaste infektionerna hos diabetespatienter är infektioner lokaliserade till huden. Det är dock oklart om individer med diabetes oftare blir infekterade än andra. Men individer med diabetes har en ökad risk att drabbas av fotinfektioner (13-15). Konsekvenserna av en infektion vid samtidig diabetes, överrepresentation av djupa fotinfektioner och andelen personer med diabetes som amputeras kan däremot ge ett intryck av en högre infektionsfrekvens. I flertalet amputationsmaterial från västvärlden anges förekomst av fotinfektion föreligga i mellan en fjärdedel och hälften av fallen (13). När det gäller personer med diabetes och i studier från låg- och medelinkomstländer är infektion den allt dominerande amputationsorsaken. I utvecklingsländer har fotinfektioner vid diabetes angivits stå bakom 60 % av amputationer i nedre extremiteterna i (13,15). I en europeisk multicenterstudie uppvisade 58 % av personer med diabetes och fotsår tecken på infektion vid ankomsten till en fotmottagning (10). Risken för utveckling av en sårinfektion ökar med sårets duration, vävnadsutbredning och samtidig förekomst av perifer kärlsjukdom och njursvikt (13,14, 16).

## ”Individer med diabetes har en ökad risk att drabbas av fotinfektioner”

Det finns experimentellt stöd för att individer med diabetes skulle ha en ökad känslighet för angrepp av bakterier och svamp. Säkert är att diabetiker som drabbas av en infektion har svårare att bekämpa den och följderna kan bli betydligt allvarligare (13,14). Defekter i granulocyternas funktion (kemotaxis, fagocytos, adherens och mördarkapacitet) har kunnat påvisas både kliniskt och experimentellt vid diabetes mellitus och i allmänhet föreligger en relation mellan metabol kontroll och grad av dysfunktion. Andra aspekter på immunologisk funktion hos diabetiker är mindre väl studerade. Det finns inga övertygande bevis för att den immunologiska kompetensen är nedsatt. Infektion är ingen riskfaktor för utveckling av fotsår men däremot en allvarligt begränsande faktor för läkning, och flera studier har beskrivit amputationsfrekvenser på upp till 50–100 % vid djupa fotinfektioner hos individer med diabetes (1,3,9,10,13). Prognosen vid fotinfektioner (vanligen djupa mjukdelsinfektioner med eller utan osteit) har relaterats till vävnadsutbredning, komorbiditet och grad av perifer kärlsjukdom (13-15).

### Infektioner – klinisk bild

Flertalet särklassifikationer vid diabetes anger bara förekomst/ icke förekomst av infektion. Två snarlika klassifikationer har dock presenterats som både definierar närvaro respektive svårighetsgrad av en infektion (17,18).

## ”Många patienter med djup fotinfektion saknar uttalade kliniska tecken”

Infektion i foten vid diabetes är ett extremitetshotande tillstånd. En ytlig infektion misstänks när lokala inflammatoriska tecken med eller utan bakteriologiskt fynd förekommer. En djup infektion föreligger vid angrepp mot djupare vävnadsstrukturer som ben, muskel eller sena kombinerat med kliniska tecken på infektion (1). Vid fotinfektion och diabetes uppskattas 20 % av alla patienter utveckla osteomyelit och tillståndet föreligger vid 50–60 % av alla djupa fotinfektioner (1,3,13,14).

Många (över 50 %) patienter med djup fotinfektion saknar uttalade kliniska tecken på djup infektion såsom förhöjd kroppstemperatur, hög CRP/SR eller leukocytos (1,13,14). När dessa tecken föreligger indikerar de vanligen en uttalad vävnadsskada och/eller abscess. Infektion i foten hos en individ med diabetes anses vanligen föreligga vid ökad exudation, gärna purulent sådan, vid förekomst av fotsår eller minst två tecken på inflammation (rodnad, induration, smärta, värmeökning) i närvaro eller frånvaro av systemiska tecken (feber, allmänpåverkan, hyperglykemi). Förekomst av infektion bör även övervägas om dylika lokala tecken utvecklas vid en sårskada, om än i lindrigare grad än förväntat.

Frånvaro av kliniska tecken på inflammatorisk reaktion och särdrag som uppträder vid infektion i en fot vid diabetes har förklarats med faktorer som försämrat immunförsvar (kompetens), nedsatt perfusion, anatomiska förhållanden och hyperglykemi (13,16). Ett flertal patienter uppvisar tecken på försämrad metabolisk kontroll men inte alla. Slätröntgen är betydelsefull för att påvisa skelettaffektion. En normal skelettröntgen utesluter inte möjligheten av en djup infektion. I flertalet fall kan en konventionell slätröntgen inte skilja mellan en bakteriell osteit/osteomyelit och en osteoartropati. Under sådana förutsättningar kan CT, MR, scintigram eller PET vara av värde (14,19). Diagnosen djup infektion med eller utan skelettangrepp baseras dock som regel på kliniska symtom och fynd.



Samtliga behandlingsrekommendationer och bakgrundsdokument finns publicerade på [lv.se/behandlingsrekommendationer](http://lv.se/behandlingsrekommendationer)

### Bakteriologi vid fotinfektioner och diabetes

Bakteriell kolonisering av fotsår är snarare regel än undantag. Odling från exsudat och aspiration från djupare vävnadsstruktur anses som mer tillförlitlig än odling från sårtytan (13,14,20,21). En infektion i hud respektive ytlig sårinfektion anses vanligen orsakas av aeroba grampositiva kocker som stafylokocker och streptokocker. Vid en infektion från ett kroniskt sår eller djup infektion med eller utan ischemi/nekros eller tidigare antibiotikabehandling föreligger vanligen en polymikrobiell flora av grampositiva bakterier, anaeroba och gramnegativa bakterier (1,8). I studier baserade på sår-odlingar från fotinfektioner anges 3,6 (1,8–5,8) bakteriearter per sår (13,14,20,21). Det är idag kontroversiellt vilken eller vilka bakterier som är patogena vid en dylik infektion. Det föreligger betydande metodologiska problem i studier där man analyserar odlingar från sår. Bland dessa problem kan nämnas att patienterna i hög utsträckning står på antibakteriell behandling vid diagnos och odlingstillfälle, att typ av infektion inte är specificerad i dessa vanligen retrospektiva studier och att skillnader föreligger i provtagningsmetodik, transporttid till laboratorium och odlingsteknik mellan olika studier. En dominerande del av studierna är vidare gjord i länder med hög antibiotikaförskrivning.

På senare tid har även framkommit arbeten baserade på elektronmikroskopi och DNA-teknik som talar för att en hög andel species i sår förbises i konventionella odlingar (14,20–22). Begreppet biofilm har på senare år diskuterats i meningen att den samlade bakterieförekomsten i kroniska sår kan fördröja/hindra läkning utan samtidig inflammatorisk reaktion och åtföljande vävnadsdestruktion (20). Hur ofta det förekommer och vilken klinisk relevans det har är kontroversiellt. Men det har tillsammans med förekomsten av ökad antibiotikaresistens resulterat i ett ökat intresse för användning av antiseptika och andra lokala antimikrobiella substanser vid behandling av kroniska svårålkta sår (13,23).

### Behandling

Vid en ytlig infektion söker man så långt som möjligt avlägsna devitaliserad vävnad. Antibiotika väljs empiriskt med utgångspunkt från ovan nämnd bakteriologi (1,13,14). Flertalet studier av antibiotikabehandling vid diabetes avser vanligen akuta infektioner i hud eller ytliga skador (ej fullhud), med varierande patientselektion och oklara utfallsparametrar (13–15). En vanlig design är att jämföra likvärdighet i utfall mellan två olika typer av antibiotikakurer. I dylika studier har man vanligen inte funnit någon påtaglig skillnad i utfall mellan olika antibiotikastrategier utan lutar sig ofta på skillnader i administrationssätt, dosering och sidoeffekter. Studiernas längd varierar betydligt (från fem dagar upp till 22 månader) och jämförelser dem emellan är svåra att utvärdera. Studier på individer med diabetes och kroniska sår respektive djupa vävnadsinfektioner är fåtaliga. Ett stort problem i flertalet studier är valet av primär utfallsparameter. Det saknas idag en enhetlig definition för ”läkt infektion”. Vanligen används uttrycket *resolution of infection at the discretion of the physician*. Antibiotika ges vanligen tills den kliniska inflammatoriska bilden har försvunnit (1,13,14,18).

Bredspektrumantibiotika anses obligat vid behandling av djup infektion initialt och vanligen intravenöst vid en akut sådan (13,14,18). Här är det av utomordentlig vikt att tidigt få information om bakteriologin från djupa vävnadsstrukturer respektive ben (13,14,18). Den optimala behandlingstiden med antibiotika vid diabetes och fotinfektioner omfattande hud, mjukdelar eller ben är okänd (13,14). Baserad på data från tillgängliga studier och systematiska översikter avseende ytliga till måttliga hud- och mjukdelsinfektioner anses en behandlingstid på 1–2 veckor tillfyllest och vid mer omfattande mjukdelsinfektioner 3 veckors behandlingstid (13,14). En längre behandlingstid kan övervägas hos immunsupprimerade individer, vid nedsatt perfusion och djupa, utbredda nekrotiska vävnadsdefekter respektive vid osteomyelit.

## ”Bredspektrumantibiotika anses obligat vid behandling av djup infektion initialt”

Fotkirurgi i form av revision och incision är vanligen motiverad vid en akut djup fotinfektion. Vid djupa eller extremitets-hotande infektioner krävs som regel antibiotika som riktar sig både mot aeroba och anaeroba species. Intravenös antibiotika ges vid akut djup infektion tills de kliniska tecknen på en inflammatorisk reaktion har gått i regress och därefter ges oral antibiotikabehandling till utläkning eller till dess att all infekterad vävnad avlägsnats. I större kohortstudier på djupa fotinfektioner med eller utan osteit anges en amputationsfrekvens på 50–100 % och hos dem med lägst amputationsfrekvens krävdes någon form av fotkirurgi i drygt 80 % av fallen (13,14,18). Omhändertagandet av kronisk osteomyelit/osteit är fortfarande kontroversiell (konservativ eller kirurgisk behandling (13–15,18), men det är viktigt att skilja mellan osteoartropati och bakteriell osteit.

Gängse behandling vid verifierad osteomyelit inkluderar kirurgiskt avlägsnande av infekterat ben och/eller långvarig antibiotikabehandling. Om samtidig ischemi föreligger bör revaskularisering ske utan fördröjning. Vid fotinfektioner som omfattar ben (osteit/osteomyelit) rekommenderar IWGDF (*International Working Group of the Diabetic Foot*) sex veckors antibiotikabehandling för dem som inte genomgår resektion och inte längre än en vecka om allt infekterat ben avlägsnats (14). Vanligen behandlas individer med diabetes och fotinfektioner med osteomyelit med en kombination av medicinsk behandling och kirurgisk intervention (revision, resektion av ben). Det finns dock flera vanligen retrospektiva serier som rapporterar utläkning i upp till två tredjedelar av fallen med antibiotikabehandling utan kirurgi. Det finns också ett fåtal jämförande studier (13,15,18). I dessa studier har dock antibiotika i allmänhet givits i höga doser och under avsevärt längre tid, minst 2 månader (vanligen 3–6 månader).

På senare år har intresset ökat för behandling med lokala antibiotika och framför allt andra lokala antimikrobiella medel, till exempel silver, jod, antiseptika. Hitintills utförda studier ger dock inte underlag för någon generell rekommendation i det avseendet (13,20,23). Dessa studier lider i än högre grad av ovan nämnda metodologiska brister. De invändningar som i Skandinavien ledde till att lokal antibiotikabehandling försvann kvarstår fortfarande (toxicitet, resistensutveckling, sensibilisering). Antibiotikabehandling bör avslutas när infektionen bedöms som utläkt även om vävnadsdefekten inte är läkt. Det finns inga övertygande bevis för att antibiotikabehandling påverkar läkning respektive läkningshastighet i frånvaro av tecken på infektion (13,14,20).

## Referenser

1. International Working Group on the Diabetic Foot 2015: International Consensus on the Diabetic Foot and Guidance on the Management and Prevention of the Diabetic Foot. The Hague, www.iwgdf.org (accessed September 1, 2015).
2. Schaper NC, Van Netten JJ, Apelqvist J, Lipsky BA, Bakker K; International Working Group on the Diabetic Foot. Prevention and management of foot problems in diabetes: a Summary Guidance for Daily Practice 2015, based on the IWGDF Guidance Documents. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016 Jan;32 Suppl 1:7-15.
3. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N Engl J Med.* 2017 Jun 15;376(24):2367-75.
4. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet.* 2005;366:1719-241.
5. Driver VR, Fabbi M, Lavery LA, Gibbons G. The costs of diabetic foot: the economic case for the limb salvage team. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2010; 100: 335-41.
6. Larsson J, Eneroth M, Apelqvist J, Stenström A. Sustained reduction in major amputations in diabetic patients. *Acta Orthop.* 2008;79:665-73.
7. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med.* 2017 Mar;49(2):106-116.
8. Apelqvist J. The diabetic foot syndrome today: A pandemic uprise. In: Piaggese A, Apelqvist J (eds): *The diabetic foot syndrome.* Front Diabetes. Basel, Karger, 2018, vol 26, pp 1-18 (DOI: 10.1159/000480040).
9. Gershtar M, Apelqvist J, Eneroth M, Larsson J, Nyberg P, Thörne J. Complexity of factors related to outcome of neuropathic and neuro-ischemic/ischemic diabetic foot ulcers; a cohort study. *Diabetologia.* 2009 Mar;52(3):398-407.
10. Schaper NC. Lessons from Eurodiale. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012 Feb;28 Suppl 1:21-6.
11. Hinchliffe RJ, Brownrigg JR, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Mills JL, et al. International Working Group on the Diabetic Foot. WGDF guidance on the diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016 Jan;32 Suppl 1:37-44.
12. Game FL, Apelqvist J, Attinger C, Hartemann A, Hinchliffe RJ, Löndahl M, et al. International Working Group on the Diabetic Foot Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic ulcers of the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016 Jan;32 Suppl 1:154-68. doi: 10.1002/dmrr.2707. Review.
13. Peters EJ. Pitfalls in diagnosing diabetic foot infections. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016; 32(Suppl. 1): 254-60.
14. Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil J, Kono S, Lavery L, et al. International Working Group on the Diabetic Foot, Peters EJ. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016 Jan;32 Suppl 1:4574. doi: 10.1002/dmrr.2699.
15. Peters EJ, Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Boyko EJ, Diggle M, Embil JM et al. International Working Group on the Diabetic Foot. Interventions in the management of infection in the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016 Jan;32 Suppl 1:14553. doi: 10.1002/dmrr.2706. Review.
16. Lavery LA, Armstrong D, Wunderlich R, Mohler MJ, Wendel CS, Lipsky BA. Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. *Diab Care.* 2006;29:1288-93.
17. Schaper NC. Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: a progress report on criteria for including patients in research studies. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004; 20(Suppl 1): 90-95.
18. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB. Executive summary: 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.* 2012 Jun;54(12):1679-84.
19. Lauri C, Tamminga M, Glaudemans AJWM, Juárez Orozco LE, Erba PA, Jutte PC, et al. Detection of osteomyelitis in the diabetic foot by imaging techniques: a systematic review and meta-analysis comparing MRI, white blood cell scintigraphy, and FDG-PET. *Diabetes Care.* 2017 Aug;40(8):1111-20.
20. Gottrup F, Apelqvist J, Bjarsholt T, Cooper R, Moore Z, Peters EJ, et al. EWMA document; Antimicrobials and non healing wounds – Diagnostics and treatment of the diabetic foot. Evidence, controversies and suggestions. *J Wound Care* 2013 22 (Suppl) S1-S92.
21. Nelson EA, Wright-Hughes A, Brown S, Lipsky BA, Backhouse M, Bhogal M, et al. Concordance in diabetic foot ulceration: a cross-sectional study of agreement between wound swabbing and tissue sampling in infected ulcers. *Health Technol Assess.* 2016 Nov; 20(82):1-176.
22. Lipsky BA, Richard JL, Lavigne JP. Diabetic foot ulcer microbiome: one small step for molecular microbiology. . . One giant leap for understanding diabetic foot ulcers? *Diabetes.* 2013;62: 679-81.
23. Dumville JC, Lipsky BA, Hoey C, Cruciani M, Fiscoon M, Xia J. Topical antimicrobial agents for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jun 14;6:CD011038. doi: 10.1002/14651858.CD011038.pub2. Review. PMID: 28613416.



Samtliga behandlingsrekommendationer och bakgrundsdocument finns publicerade på [lv.se/behandlingsrekommendationer](http://lv.se/behandlingsrekommendationer)



# Follikuliter, furunkulos och abscesser

Karin Berggård, Meirav Holmdahl

## Sammanfattning

Pustler i huden kan bero på såväl infektiösa som inflammatoriska agens. Anamnes, demografiska faktorer och distribution av hudförändringarna kan bidra till att ställa rätt diagnos. Utöver *S. aureus* som vanlig etiologi till follikulit finns även *Malassezia*, en jästsvamp som tillhör hudens normalflora. Oftast är follikuliter självläkande men vid utbredd tillstånd kan behandling med topikala antiseptika behövas, ibland i kombination med topikala bakterie-/svampdödande preparat.

Den vanligaste orsaken till furunklar, karbunklar och abscesser är *S. aureus*. Abscesser ska incideras och spolras när de mognat utan tillägg av perorala antibiotika. Perorala antibiotika rekommenderas endast om incisionen misslyckats eller vid påverkat allmäntillstånd hos patienten.

Hidradenitis suppurativa (HS) är en viktig differentialdiagnos till furunkulos och abscesser. HS är ett kroniskt inflammatoriskt tillstånd där bakterier inte spelar någon huvudroll. Korta antibiotikakurer har ingen effekt. Vid uttalat svårbehandlat tillstånd bör patienten remitteras till hudklinik.

## Follikuliter

### Definition/klinisk bild

Follikulit innebär inflammation i hårfollikeln och kan orsakas av bakterier, svamp, virus, läkemedel, kemikalier (klor, brom), trauma (till exempel rakning), ocklusion eller sjukdomar som exempelvis akne. Hårbevuxna områden drabbas och man ser typiskt papler med en central pustel med omgivande rodnad och som kliar. Follikulit brukar indelas i ytlig och djup follikulit, där den ytliga follikuliten är vanlig, snabbt uppkommande och oftast självläkande. Djup follikulit ger större nodulära lesioner och är mer smärtande.

Bakteriell follikulit orsakas oftast av *Staphylococcus aureus*, och om infektionen blir djupare kan den övergå till furunkel, karbunkel eller abscess. En svårbehandlad specialform av djup stafylokock-follikulit är *sycosis barbae* som kan drabba skägg-

området hos män och ge ärrbildande håravfall. *Pseudomonas*-follikulit kan ibland uppstå efter bad i dåligt klorerade bassänger och annan Gramnegativ follikulit kan sällsynt ses vid längre antibiotikabehandling vid till exempel akne.

*Malassezia*-follikulit eller *Pityrosporum*-follikulit orsakas av *Malassezia*-arter, jästsvampar som är del av den normala hudfloran. Kraftigt kliande papulopustler ses oftast på övre delen av bålen och kan förvärras av exempelvis värme och antibiotikabehandling (1). *Candida albicans*, en annan vanlig jästsvamp, kan också orsaka pustler. Även virus som herpes simplex och herpes zoster kan ge follikulitbild.

Läkemedel som kan ge follikulit är exempelvis steroider (steroidakne) och hormonbehandling. Hämmare av *epidermal growth factor receptor* (EGFR) används vid behandling av bland annat lung-, kolon- och bröstcancer. Det är mycket vanligt med hudreaktioner vid behandling med EGFR-hämmare, bland annat i form av ett ilsket follikulärt utslag på ansikte, bröst och rygg (2,3). Det finns även andra mer ovanliga former av follikulit, till exempel eosinofil follikulit som bland annat kan ses hos HIV-positiva patienter.

## ”Läkemedel som kan ge follikulit är exempelvis steroider och hormonbehandling”

### Utredning och behandling

Den kliniska bilden är ofta tillräcklig för diagnos, men om standardbehandling inte fungerar kan odling, mikroskopi och biopsi övervägas. Vid ytlig follikulit behövs vanligtvis ingen behandling utöver god hygien. Om besvären är recidiverande kan predisponerande faktorer som exempelvis traumativering, diabetes eller nedsatt immunförsvar behöva ses över.



Samtliga behandlingsrekommendationer och bakgrundsdokument finns publicerade på [lv.se/behandlingsrekommendationer](http://lv.se/behandlingsrekommendationer)

**Tabell I. Utvärtes behandling av follikulit.**

Substans/beredning	Indikation	Rekommendationsklass/evidensnivå
Ketokonazol schampo	<i>Malassezia</i> -follikulit*	Ila/C vid monoterapi. I/C om kombination med topikal acnebehandling
Mikonazol kräm	<i>Malassezia</i> -follikulit*	IIb/C
Selendisulfid schampo	<i>Malassezia</i> -follikulit*	Ila/C
Propylenglykol lösning 50 % <sup>#</sup>	<i>Malassezia</i> -follikulit*	Ila/C
Azelainsyra kräm	<i>Hidradenitis suppurativa</i> *	IIb/C
Klindamycin emulsion	<i>Hidradenitis suppurativa</i> *	Ila/B
Retapamulin salva	Ytlig hudinfektion	Ila/C
Fusidinsyra kräm, salva	Ytlig hudinfektion	I/B
Klorhexidin lösning 0,5–2 %	Ytlig hudinfektion	I/C
Povidon joderad lösning	Ytlig hudinfektion	IIb/C
Kaliumpermanganatlösning 0,05–0,1 % <sup>#</sup>	Ytlig hudinfektion	Ila/C

\*Användning utanför godkänd indikation

<sup>#</sup>Rikslicens

Tillägg av antiseptisk behandling, såsom klorhexidintvätt, kan övervägas och vid behov i kombination med topikal antibiotikabehandling som fusidinsyra eller retapamulin, se Tabell I. Dessa topikala preparat reducerar bakteriemängden på huden och biofilmen bakterierna producerar och bättrar på detta sätt läkningsbetingelserna. Detta minskar även risken för smitta. Dock bör topikal antibiotika som samtidigt administreras systemiskt undvikas då resistens hos hudbakterierna lättare kan utvecklas (4). Utbredd stafylokok-follikulit behandlas med peroral antibiotika, flukloxacillin 1 g x 3 i 10 dagar (I/C) (5).

*Malassezia*-follikulit behandlas topikalt med ketokonazol 2 % schampo 2 gånger per vecka i 4 veckor, alternativt selendisulfid schampo 2,5 % 1 gång dagligen i 3 dagar eller 50 % propylenglykollösning 2 gånger om dagen i 3 veckor (Tabell I). Då *Malassezia* tillhör normalfloran och inte kan utrotas, rekommenderas underhållsbehandling med jämna intervall beroende på symtom. Vid svåra besvär kan man behandla med itrakonazol 200 mg dagligen i 3 veckor (I/C) eller flukonazol 200 mg dagligen i 1–4 veckor (IIa/C) (1).

Eftersom follikulit är så vanligt vid behandling med EGFR-hämmare, rekommenderas att tetracyklin ges profylaktiskt redan vid terapistart.

### Furunklar, karbunklar och abscesser

#### Definition/klinisk bild

Furunkel är en smärtsam infektion som engagerar hela hårfollikeln ned i subcutis. De är oftast lokaliserade till ansikte, nacke, axiller, lår, skinkor och underliv. Infektionen orsakas i regel av *S. aureus* och kan övergå i en abscess som kan rupturera spontant. Det är ovanligt med feber och allmänpåverkan. Med furunkulos menas recidiverande furunklar. Orsaken till sporadiska furunklar är ofta tillfälliga faktorer. Den kroniska furunkulosen orsakas bland annat av diabetes,

obesitas, atopiskt eksem, malnutrition, missbruk, nedsatt immunförsvar, systemiska steroider, kronisk njursjukdom och bärarskap av *S. aureus*, eventuellt av MRSA eller *S. aureus*-stammar av PVL-typ (Panton-Valentine leukocidin).

En karbunkel består av flera furunklar och allmänpåverkan och feber ses. Lymfadenit, lymfangit och sepsis kan också förekomma vid djupare infektioner.

## ”Bakterieodling rekommenderas från lesion men även från näsan”

#### Utredning och behandling

Svårighetsgraden på hud- och mjukdelsinfektionen beror i stort på bakteriernas patogenicitet och på individens immunologiska status (6). Bakterieodling rekommenderas från lesion men även från näsan, vid recidiverande furunkulos, speciellt med tanke på eventuell förekomst av MRSA eller *S. aureus*-stammar av PVL-typ. God hygien och antiseptika (Tabell I) rekommenderas, och vid utbredda besvär även tillägg av utvärtes antibiotika under korta perioder (retapamulin eller fusidinsyra) (7). Patienten bör instrueras att inte själv manipulera furunklarna (5). Vid smältning rekommenderas incision och spolning av abscessen (5,8-9) utan tillägg av antibiotika. I svåra fall, det vill säga där incision inte haft effekt, eller där patienten har allmänpåverkan, hög ålder, är immunosupprimerad eller har co-morbiditeter (diabetes, neoplasmi eller HIV) (5,8-9), ges flukloxacillin 1 g x 3 i 10 dagar alternativt fusidinsyra 250 mg 1–2 x 3 eller i andra hand cefadroxil 500 mg x 2 i 10 dagar. Klindamycin 300 mg x 3 i 10 dagar ges vid penicillinallergi (I/C).

## Hidradenitis suppurativa (HS) – differentialdiagnos

HS är inte primärt en infektion, utan en viktig differentialdiagnos till recidiverande follikulit, furunkulos, karbunklar och abscesser.

### Definition/klinisk bild

HS är en kronisk inflammatorisk sjukdom som debuterar efter puberteten och drabbar 1–4 % av befolkningen, med dominans av kvinnor. Troligen uppkommer sjukdomen på grund av tilltäppning av hårfolliklar i framför allt axiller, under bröst och i ljumskar. Denna tilltäppning kan uppkomma sekundärt till övervikt och friktion men även sekundärt till rökning hos personer med benägenhet till HS. Furunklar, abscesser och fistlar som tömmer sig på illaluktande sekret ut på huden är karakteristiskt; dessa läker med betydande ärrbildning. I svårare kroniska fall fortsätter sjukdomsprocessen med smärta, ärr och fistelbildningar att engagera allt större hudområden med betydande inverkan på livskvaliteten.

## ”Det finns ingen enskild behandling som botar *Hidradenitis suppurativa*”

### Utredning och behandling

Diagnosen baseras på klinisk bild, typiska lokaler (axiller, under bröst, ljumskar) samt anamnes med minst två recidiv under en 6-månadersperiod. Odling visar oftast endast hudflora. Typisk klinisk bild innebär i huden djupt liggande smärtande noduli eller abscesser, fistlar, hypertrofiska ärr och stora pormaskar (10).

Eftersom HS primärt är en inflammatorisk sjukdom har korta antibiotikakurer oftast ingen effekt. Bakteriecoding görs endast vid misstanke på infektion, till exempel lymfadenit, lymfangit, feber. Incisioner har sällan effekt utan kan istället öka risken för fistelbildning.

Det finns ingen enskild behandling som botar HS. De flesta läkemedel som ges vid HS används utanför godkänd indikation. Behandlingen styrs av sjukdomens svårighetsgrad och innebär oftast en kombination av utvärtes och invärtes behandling samt initiering av livsstilsförändringar. I livsstilsförändringar ingår att undvika att trycka/tömma lesionerna, undvika tajta kläder, minska svettning och friktion. Man bör också anpassa kost och motion, så att vikten kan reduceras, och även ge möjlighet till rökstopp. Det finns få kontrollerade, randomiserade behandlingsstudier för HS. Däremot finns flera mindre öppna behandlingsstudier, både retro- och prospektiva, och inte sällan utan kontroller. I det läget är det rimligt att använda befintliga erfarenheter i valet av behandling i det enskilda fallet. 2014 publicerades S1-guideline för HS av en europeisk arbetsgrupp med många erfarna experter inom fältet, som bidragit till samlad kunskap i ämnet (10).

Azelainsyra (15 eller 20 %) är ett aknemedel med antibakteriell effekt som även påverkar den follikulära hyperkeratosen, det vill säga tilltäppningen av hårfollikeln. Det används som profylaktisk behandling av HS. Det finns dock

inga studier som stödjer den kliniska erfarenheten. Topikal klindamycin 2 gånger/dag i 3 månader har effekt på mild sjukdom (IIa/B) (10-13). Injektion med triamcinolon 10 mg/ml i en akut abscess ger lindring (IIa/C) (14). Effekten kommer inom 48–72 timmar.

Kirurgiskt avlägsnande av all involverad vävnad med marginal mot kliniskt frisk hud, med kniv eller koldioxidlaser, anses mest effektivt. Dock förebygger inte behandlingen nya lesioner i kanten av operationsområdet eller på andra lokaler. Kirurgi kan komplettera både utvärtes och invärtes behandling.

Om utvärtes behandling och/eller kirurgi inte är tillräckligt, ges invärtes behandling. Tetracyklin 500 mg x 2/dag i 3 månader är studerat (10-13), effekten var i nivå med utvärtes behandling med klindamycin (IIa/B). I Sverige används dock lymecyklin, 300 mg x 2/dag i 3 månader. Troligen utnyttjas den antiinflammatoriska effekten av dessa preparat. Korta antibiotikakurer anses inte ha någon effekt då bakterier inte spelar någon huvudroll i etiologi.

Vid otillräcklig effekt av konventionell systemisk behandling kan adalimumab ges (I/B). Adalimumab och övriga behandlingsalternativ (klindamycin/rifampicin, acitretin, och infliximab) ska endast förskrivas av specialist inom dermatologi med erfarenhet av HS.

### Referenser

- Hald M, Arendrup MC, Svejgaard EL, et al. Evidence-based Danish guidelines for the treatment of Malassezia-related skin diseases. *Acta Derm Venereol.* 2015; 95:12-9.
- Bachet JB, Peuvrel L, Bachmeyer C, et al. Folliculitis induced by EGFR inhibitors, preventive and curative efficacy of tetracyclines in the management and incidence rates according to the type of EGFR inhibitor administered: a systematic literature review. *Oncologist.* 2012;17:555-68.
- Ocvirk J, Heeger S, McCloud P, et al. A review of the treatment options for skin rash induced by EGFR-targeted therapies: Evidence from randomized clinical trials and a meta-analysis. *Radiol Oncol.* 2013;47:166-75.
- Esposito S, Bassetti M, Bonnet E et al. Hot-topics in the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;48:19-26.
- Schöfer H, Bruns R, Effendy I, et al. Diagnosis and treatment of Staphylococcus aureus infections of the skin and mucous membranes. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9:953-67.
- Esposito S, Bassetti M, Concia E, et al. Diagnosis and management of skin and soft-tissue infections (SSTI). A literature review and consensus statement: an update. *J Chemother.* 2017;29:197-214.
- Long BH. Fucidic acid in skin and soft-tissue infections. *Acta Derm Venereol* 2008; Suppl 216:14-20.
- Forcade NA, Wiederholt NP, Ryan L, et al. Antibacterials as adjuncts to incision and drainage for adults with purulent methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) skin infections. *Drugs.* 2012;72:339-51.
- Fahimi J, Singh A, Frazee BW. The role of adjunctive antibiotics in the treatment of skin and soft tissue abscesses: a systemic review and meta-analysis. *CJEM.* 2015;17:420-32.
- Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:619-44.
- Jemec GB, Wendelboe P, et al. Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:971-4.
- Lindhardt Saunte DM, Dufour DN, Kofoed K, et al. Guidelines vedr. Behandling af hidrosadenitis suppurativa. Udarbejdet for Dansk Dermatologisk Selskab Version 1 2016.
- Ingram JR, Woo PN, Chua SL, et al. Interventions for hidradenitis suppurativa. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015.
- Riis PT, Boer J, Prens EP, et al. Intralesional triamcinolone for flares of hidradenitis suppurativa (HS): A case series. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75:1151-5.

# Nekrotiserande mjukdelsinfektioner

Magnus Brink

## Sammanfattning

Nekrotiserande mjukdelsinfektioner (NMI) är ovanliga men mycket allvarliga tillstånd som karaktäriseras av nekrotiska förändringar i fascia, muskulatur och/eller subkutan vävnad. Alla anatomiska områden kan drabbas, men extremiteterna är den dominerande lokaliseringen och vid dessa infektioner är grupp A-streptokocker (GAS) den vanligaste orsakande bakterien. Vid lokalisering i cervikalområdet är munhålebakterier vanligast och vid lokalisering inom anogenitalområdet eller i bukväggen orsakas infektionen oftast av fekal blandflora. Tidigt i infektionsförloppet kan de lokala undersökningsfynden vara diskreta. Svår lokal smärta är ett vanligt och viktigt tecken. Som regel ses en uttalad allmänpåverkan och i flertalet fall utvecklas sepsis med sviktande organfunktioner. Vid misstanke om NMI måste den medicinska handläggningen ske med högsta prioritet. Definitiv diagnos kan ofta ställas först vid kirurgisk exploration och det är viktigt att kirurgi snabbt kommer till stånd. Initialt ges bredspektrumantibiotika i hög dosering, meropenem 1 g x 4 eller imipenem/cilastatin 1 g x 4 (plus en extra dos 3 timmar efter första dosen) i kombination med klindamycin 600 mg x 3–4. Det finns ett visst stöd för tilläggsbehandling med intravenöst immunoglobulin vid NMI orsakad av GAS. Hyperbar oxygenbehandling i tryckkammare har experimentellt visats ha vävnadssparande effekter och tillämpas på vissa centra i landet. Det primära omhändertagandet med antibiotika, kirurgi och intensivvård måste alltid inledas på det sjukhus där diagnosen ställs. I ett senare skede kan man överväga förflyttning till centra med högre samlad kompetens och större vana vid vård av NMI.

## Definition

Nekrotiserande mjukdelsinfektioner (*necrotizing soft-tissue infections*) är den moderna termen för allvarliga infektionstillstånd som karaktäriseras av nekros i fascia, muskulatur och/eller subkutan vävnad (1). Alternativa begrepp som till exempel nekrotiserande fasciit, nekrotiserande myosit och Fourniers gangrän har använts för olika undergrupper, men eftersom avgränsningen inbördes är arbiträr och då handläggningen följer gemensamma principer bör man i kliniska sammanhang använda den samlande termen nekrotiserande mjukdelsinfektioner (NMI). Vid diagnossättning används ICD-10-koderna M72.6: *nekrotiserande fasciit* eller M60.0: *nekrotiserande myosit*.

## Epidemiologi och riskfaktorer

NMI är ett ovanligt tillstånd. Med utgångspunkt från registerdata har incidensen i USA beräknats till 4/100 000 invånare/år (2). För Sveriges del finns inga publicerade incidensuppgifter men förekomsten är sannolikt väsentligt lägre än i USA, där en majoritet av fallen är relaterade till intravenöst missbruk. Hög ålder, övervikt, vissa kroniska sjukdomar (diabetes, hjärt-kärlsjukdom och olika tillstånd med nedsatt immunförsvar) samt intravenöst missbruk och alkoholmissbruk är allmänna riskfaktorer (3-5).

Mortalitetsrisken vid NMI varierar mellan 9 och 23 % i olika aktuella rapporter (5).

## Anatomisk utbredning och mikrobiologi

NMI kan uppkomma inom alla anatomiska regioner men extremiteter, cervikalregionen och anogenitalområdet drabbas oftast. Vid lokalisering i extremiteter och i thoraxväggen är grupp A-streptokocker (GAS) den vanligaste etiologin men streptokocker grupp C och G samt *Staphylococcus aureus* är exempel på andra relativt vanligt förekommande bakterier. Vid denna lokalisering föregås infektionen i många fall av en sårskada men även trubbigt våld med kontusionsskador medför en ökad risk (6). Hos barn kan vattkoppor som sekundärinfektioner med GAS ge upphov till NMI (7). NMI med GAS utmärker sig ofta genom ett mycket snabbt förlopp och hög förekomst av sepsis och septisk chock. Vissa serotyper av GAS, främst M1 och M3, medför en ökad risk för NMI vilket är associerat med förekomst av olika exotoxiner. Dessa toxiner främjar snabb bakteriespridning och har en hämmande effekt på infektionsförsvaret. En speciell grupp av exotoxiner, så kallade *superantigener* kan ge upphov till okontrollerad aktivering av upp till 30 % av T-cellerna, vilket anses vara grunden för *streptococcal toxic shock syndrome* (STSS) (8). I praktiken går det inte att skilja den kliniska bilden vid STSS från septisk chock via allmänna sepsismekanismer.

Infektioner i cervikalregionen orsakas i flertalet fall av oral blandflora från ett dentalt fokus. Mindre vanligt är GAS-infektioner med ursprung från en övre luftvägsinfektion, till exempel en peritonsillär abscess (9). Cervikala infektioner kan kompliceras med spridning till mediastinum, vilket medför en avsevärt allvarligare prognos (10).

Vid lokalisering inom anogenitalområdet eller bukväggen orsakas infektionen i typfallet av fekal blandflora. Dessa infektioner utgår vanligtvis från en hudskada i form perianala eller abdominella sår eller fistelbildningar.

En i Sverige ovanlig form av NMI är så kallad badsårsfeber (11). Infektionen orsakas av vissa bakteriearter inom släktet *vibrio* och kan uppkomma efter bad i sött eller bräckt vatten med en temperatur över 20°C (12). Bakterierna kan inte tränga igenom intakt hud, varför det måste finnas en ingångsport i form av en sårkada. Allvarlig vibrioinfektion med sepsis och/eller NMI ses främst hos individer med nedsatt immunförsvar. Leversvikt har också angetts som en specifik riskfaktor (13).

I mycket sällsynta fall kan NMI orsakas av vissa mögelsvampar (zygomykos eller mucormykos). Zygomykos har en mycket hög dödlighet och förekommer i stort sett enbart hos personer med kraftigt nedsatt immunförsvar eller vid dåligt kontrollerad diabetes (14).

## ”Den kliniska sjukdomsbilden vid nekrotiserande mjukdelsinfektioner uppvisar en stor variation”

### Identifiering och diagnostik

Den kliniska sjukdomsbilden vid NMI uppvisar en stor variation och beror bland annat på lokalisation, infekterande agens och framför allt på hur långt sjukdomen har framskridit då patienten söker vård. Sent i sjukdomsförloppet är diagnosen uppenbar, men flertalet patienter söker innan ett alarmerande lokalstatus har hunnit utvecklas. I många fall missar man diagnosen vid den första bedömningen inom primärvård eller på sjukhusens akutmottagningar genom att man underskattar sjukdomsgraden och tolkar patientens sjukdomsbild som erysipelas eller en kutan abscess (15-17). Djup ventrombos och lungemboli är andra exempel på felaktiga preliminär-diagnoser som förekommer i samband med sjukhusinläggning av patienter med NMI (15).

Vid GAS-orsakade infektioner är sjukdomsanamnesen vanligen kort, någon eller högst några dagar, och detsamma gäller vid badsårsfeber. Vid GAS-infektion uppkommer i flertalet fall systemiska komplikationer med sepsis och septisk chock tidigt i förloppet, ibland redan innan fokala symtom och tecken blivit påtagliga. Abdominella och anogenitala infektioner med blandflora har vanligen ett långsammare förlopp som sträcker sig över flera dagar eller mer och de systemiska manifestationerna är inte alltid uttalade.

Det lokalsymtom som har högst positivt prediktivt värde för NMI är smärta (4). Mycket svår smärta (*pain out of proportion*) bör alltid väcka misstanke om NMI, men det ska också framhållas att måttlig smärta eller total frånvaro av smärta kan förekomma (4). Allmänsymtomen kan utgöras av illamående/kräkningar och tecken på sviktande vitalfunktioner vid sepsis (medvetandepåverkan, takypné eller hypotension). Feber är ett vanligt symtom men som vid alla allvarliga infektioner kan feber saknas och hypotermi är prognostiskt ogynnsamt (18).

De lokala undersökningsfynden kan tidigt i förloppet vara diskreta och kan likna det man finner vid godartade ytliga hudinfektioner. Varningstecken utgörs av svullnad och missfärgning av djupare hudlager samt konsistensförändringar i underliggande vävnad med hård eller ”degig” konsistens av muskulatur (19). Vid undersökningen ska man vara uppmärksam på eventuella inkörsportar i form av sår, bett, fistlar, tandinfektioner och infektioner i anslutning till tonsillerna.

Laboratorieanalyser som kan tala för NMI är kraftigt förhöjt CRP samt sepsisdefinierande avvikelser i laboratorieprover (förhöjt laktat, trombocytopeni, påverkat PK/APTT, förhöjt bilirubin eller förhöjt kreatinin) (19,20). Vid utbredda muskelnekrosor ses även förhöjda värden av CK och myoglobin.

Den mikrobiologiska provtagningen ska omfatta blododling, sårodling samt prov för odling och PCR från infekterad vävnad i samband med exploration. Snabbtest för streptokocker (Strep A-test) kan användas på vävnadsprov samt på svalgprov i fall med samtidig övre luftvägsinfektion.

Definitiv diagnos kan som regel endast ställas genom kirurgisk exploration där NMI fastställs utifrån fynd av nekrotisk vävnad och/eller missfärgning av fascior eller muskulatur (3,5,19). Datortomografi kan i vissa fall tillföra diagnostisk information och bidra med kartläggning av infektionens utbredning, men får aldrig försena kirurgisk åtgärd (19,21). Se Faktaruta 1.

### Faktaruta 1. Diagnostik av nekrotiserande mjukdelsinfektioner.

Diagnostiken är först och främst klinisk (*och kirurgisk*) men laboratorieprover och i viss mån röntgen kan stärka misstanken och bidra med viktig information

<b>Symtom</b>	Smärta ( <i>”pain out of proportion”</i> ), allmän sjukdomskänsla, feber
<b>Status</b>	Lokalt (ibland diskret): svullnad, ömhet, rodnad/missfärgning, konsistensökning Systemiskt: Ofta sepsis/septisk chock (hypotension, takypné, hypoxi, oliguri, medvetandepåverkan)
<b>Laboratorieprover</b>	Förhöjt CRP, tecken på organsvikt (TPK, PK/APTT, bilirubin, kreatinin, laktat), tecken på muskelnekros (myoglobin, CK)
<b>Mikrobiologiska prover</b>	Blododling, sårodling, svalgprov vid GAS-misstanke (odling, StrepA-test), vävnadsprover i samband med kirurgi (odling, PCR, StrepA-test)
<b>Röntgen</b>	Överväg datortomografi (får inte fördröja kirurgi)

CRP: C-reaktivt protein; TPK: trombocyt partikkelkoncentration; PK: protrombinkomplex; APTT: aktiverad partiell tromboplastintid; CK: kreatininkinas; GAS: grupp A-streptokock; PCR: *polymerase chain reaction*

## Behandling

Nödvändiga komponenter i behandlingen av NMI är antibiotika, kirurgi och i flertalet fall organstödjande behandling på intensivvårdsavdelning.

Den inledande empiriska antibiotikabehandlingen måste vara tillräckligt bred för att täcka in alla potentiella agens och ges i dosering som medför hög koncentration i dåligt cirkulerad vävnad i anslutning till infektionshärden. Till dess att agens är fastställt bör man därför ge ett betalaktamantibiotikum med brett spektrum i kombination med klindamycin (5,19,22). Tillägg med klindamycin motiveras av att preparatet har förhållandevis bra penetration i ischemisk vävnad, hämmar streptokockers toxinproduktion och har effekt mot bakteriepopulationer med låg celldelningshastighet, vilket kan förekomma i infektionshärden vid NMI (23). I Sverige rekommenderas empirisk behandling med meropenem 1 g x 4 eller imipenem/cilastatin 1 g x 4 (plus en extra dos 3 timmar efter första dosen) i kombination med klindamycin 600 mg x 3–4 (24, 25). Om man inom primärvården misstänker NMI och transporttiden till sjukhus överstiger en timme ska man ge en hög dos av betalaktamantibiotikum med brett spektrum redan på vårdcentralen. Om möjligt bör man dessförinnan säkra en blododling.

## ”Tiden till kirurgi är avgörande för prognosen”

På sjukhus ska man ha en låg tröskel för kirurgisk exploration vid misstanke om NMI (5). Tiden till kirurgi är avgörande för prognosen och kirurgi får inte fördröjas av till exempel röntgenundersökningar. Vid kirurgisk revision ska all devitaliserad vävnad avlägsnas, vilket ibland kan medföra att amputation blir nödvändig. Efter den första operationen och om patientens tillstånd är tillräckligt stabilt bör man överväga förflyttning till ett central- eller regionsjukhus med större samlad erfarenhet av NMI. Kirurgi ska upprepas dagligen till dess att nytillkomna nekrosor inte längre kan identifieras. I efterförloppet blir det ofta aktuellt med hudtransplantation eller annan rekonstruktiv plastikkirurgi.

Experimentellt har man kunnat visa att polyspecifikt IgG neutraliserar superantigener som frisätts från GAS (26). Intravenöst immunglobulin (IVIG) har studerats som tilläggsbehandling vid STSS, men den enda randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studien (RCT) av IVIG vid STSS avslutades i förtid på grund av långsam rekrytering efter inklusion av endast 21 patienter (27). Man har i vissa observationsstudier sett förbättrad överlevnad vid IVIG-

behandling mot STSS och/eller NMI (28-30), medan man i andra studier inte kunnat påvisa någon sådan effekt (31,32). I dagsläget är således evidensen för tilläggsbehandling med IVIG vid GAS-orsakad NMI tämligen svag. Om man väljer att ge IVIG ska behandlingen startas så tidigt som möjligt och ett positivt Strep A-test kan här vara vägledande i beslutsprocessen. I den randomiserade behandlingsstudien gavs IVIG en gång per dygn under tre dagar i doseringen 1 mg/kg dag 1 och 0,5 mg/kg dag 2 och 3 (27).

Hyperbar oxygenbehandling (HBO) i tryckkammare medför kraftigt ökat partialtryck av syre i blod och cirkulerad vävnad. Vanligen tillämpas ett protokoll med inandning av 100 % oxygen i 2–3 atmosfärers tryck under 60–90 minuter en eller flera gånger per dag under flera på varandra följande dagar. Experimentellt finns det visst stöd för att HBO kan ha vävnadssparande och antibakteriella effekter i infekterad mjukdelsvävnad (33).

Det finns ett antal publicerade fallserier där man dragit olika slutsatser om behandlingens effektivitet vid NMI. I en aktuell Cochrane-analys konstaterade man att det inte finns någon publicerad randomiserad kontrollerad studie avseende effekten av HBO vid NMI och att det därför tills vidare är oklart om behandlingen har någon klinisk nytta (34). Med utgångspunkt från den osäkra nyttan är det viktigt att HBO-behandling aldrig får hindra eller skjuta upp ett nödvändigt kirurgiskt ingrepp samt att patienten är tillräckligt stabil för att säkerheten inte ska äventyras i samband med tryck-kammarbehandling. Se Faktaruta 2.

### Faktaruta 2. Akut behandling av nekrotiserande mjukdelsinfektioner.

<b>Antibiotika</b>	Meropenem 1 g x 4 eller imipenem/cilastatin 1 g x 4 (+ extrados efter 3 timmar) + klindamycin 600 mg x 3–4.
<b>Kirurgi</b>	Snarast möjligt. Revision av all nekrotisk vävnad. Upprepas.
<b>Intensivvård</b>	Flertalet fall behöver organstödjande behandling på intensivvårdsavdelning.
<b>IVIG</b>	Kan övervägas vid misstanke om GAS (1 mg/kg dag 1 och 0,5 mg/kg dag 2 och 3).
<b>HBO</b>	Kan övervägas (HBO-centra: Göteborg, Stockholm, Karlskrona).

IVIG: intravenöst immunglobulin; GAS: grupp A-streptokokk; HBO: hyperbar oxygenbehandling



Samtliga behandlingsrekommendationer och bakgrundsdocument finns publicerade på [lv.se/behandlingsrekommendationer](http://lv.se/behandlingsrekommendationer)

## Referenser

- Anaya DA, Dellinger EP. Necrotizing soft-tissue infection: diagnosis and management. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;44(5):705-10.
- Ellis Simonsen SM, van Orman ER, Hatch BE, et al. Cellulitis incidence in a defined population. *Epidemiology and infection*. 2006;134(2):293-9.
- Endorf FW, Cancio LC, Klein MB. Necrotizing soft-tissue infections: clinical guidelines. *Journal of burn care & research: official publication of the American Burn Association*. 2009;30(5):769-75.
- Borschitz T, Schlicht S, Siegel E, et al. Improvement of a Clinical Score for Necrotizing Fasciitis: 'Pain Out of Proportion' and High CRP Levels Aid the Diagnosis. *PLoS one*. 2015;10(7):e0132775.
- Cocanour CS, Chang P, Huston JM, et al. Management and Novel Adjuncts of Necrotizing Soft Tissue Infections. *Surgical Infections*. 2017;18(3):250-72.
- Nuwayhid ZB, Aronoff DM, Mulla ZD. Blunt trauma as a risk factor for group A streptococcal necrotizing fasciitis. *Annals of epidemiology*. 2007;17(11):878-81.
- Clark P, Davidson D, Letts M, et al. Necrotizing fasciitis secondary to chickenpox infection in children. *Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie*. 2003;46(1):9-14.
- Lappin E, Ferguson AJ. Gram-positive toxic shock syndromes. *The Lancet Infectious diseases*. 2009;9(5):281-90.
- Sarna T, Sengupta T, Miloro M, et al. Cervical necrotizing fasciitis with descending mediastinitis: Literature review and case report. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012;70(6):1342-50.
- Prado-Calleros HM, Jiménez-Fuentes E, Jiménez-Escobar I, et al. Descending necrotizing mediastinitis: Systematic review on its treatment in the last 6 years, 75 years after its description. *Head and Neck*. 2016;38:E2275-E83.
- Melhus A, Larsson C, Schliamsner S. [Vibrio vulnificus. A marine bacterium with lethal potential]. *Lakartidningen*. 2001;98(32-33):3400-2.
- Rehnstam-Holm AS, Collin B. [Vibrio species in the waters of Southern Sweden caused bath-wound fever. Increased bacteria frequency according to studies on clams]. *Lakartidningen*. 2009;106(7):435-8.
- Huang KC, Weng HH, Yang TY, et al. Distribution of Fatal Vibrio Vulnificus Necrotizing Skin and Soft-Tissue Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*. 2016;95(5):e2627.
- Muszevska A, Pawlowska J, Krzysciak P. Biology, systematics, and clinical manifestations of Zygomycota infections. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2014;33(8):1273-87.
- Brink M, Arnell P, Lycke H, et al. A series of severe necrotising soft-tissue infections in a regional centre in Sweden. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2014;58(7):882-90.
- Wong CH, Chang HC, Pasupathy S, et al. Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85-A(8):1454-60.
- Dworkin MS, Westercamp MD, Park L, et al. The epidemiology of necrotizing fasciitis including factors associated with death and amputation. *Epidemiology and infection*. 2009;137(11):1609-14.
- Sunden-Cullberg J, Rylance R, Svefors J, et al. Fever in the Emergency Department Predicts Survival of Patients With Severe Sepsis and Septic Shock Admitted to the ICU. *Critical care medicine*. 2017;45(4):591-9.
- Hakkarainen TW, Kopari NM, Pham TN, et al. Necrotizing soft tissue infections: review and current concepts in treatment, systems of care, and outcomes. *Current problems in surgery*. 2014;51(8):344-62.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2016;315(8):801-10.
- Chaudhry AA, Baker KS, Gould ES, et al. Necrotizing fasciitis and its mimics: what radiologists need to know. *AJR American journal of roentgenology*. 2015;204(1):128-39.
- Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;59(2):e10-52.
- Stevens DL, Gibbons AE, Bergstrom R, et al. The Eagle effect revisited: efficacy of clindamycin, erythromycin, and penicillin in the treatment of streptococcal myositis. *The Journal of infectious diseases*. 1988;158(1):23-8.
- Vårdprogram för svår sepsis och septisk chock - tidig identifiering och initial handläggning [cited 29 oct 2017] [www.infektion.net](http://www.infektion.net), 2015 [updated October 2015. 3:[Clinical Guideline].
- Strama Nationell app – behandlingsrekommendation Nekrotiserande fasciit [cited 29 oct 2017] <https://appcms.softwerk.se/strama-nationell/web/#!/cn/read/47613-Nekrotiserande%20fasciit>
- Norrby-Teglund A, Kotb M. Host-microbe interactions in the pathogenesis of invasive group A streptococcal infections. *Journal of medical microbiology*. 2000;49(10):849-52.
- Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J, et al. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2003;37(3):333-40.
- Kaul R, McGeer A, Norrby-Teglund A, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome – a comparative observational study. The Canadian Streptococcal Study Group. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1999;28(4):800-7.
- Linner A, Darenberg J, Sjölin J, et al. Clinical efficacy of polyspecific intravenous immunoglobulin therapy in patients with streptococcal toxic shock syndrome: a comparative observational study. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;59(6):851-7.
- Carapetis JR, Jacoby P, Carville K, et al. Effectiveness of clindamycin and intravenous immunoglobulin, and risk of disease in contacts, in invasive group a streptococcal infections. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;59(3):358-65.
- Shah SS, Hall M, Srivastava R, et al. Intravenous immunoglobulin in children with streptococcal toxic shock syndrome. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;49(9):1369-76.
- Kadri SS, Swihart BJ, Bonne SL, et al. Impact of Intravenous Immunoglobulin on Survival in Necrotizing Fasciitis With Vasopressor-Dependent Shock: A Propensity Score-Matched Analysis From 130 US Hospitals. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2017;64(7):877-85.
- Cimsit M, Uzun G, Yildiz S. Hyperbaric oxygen therapy as an anti-infective agent. Expert review of anti-infective therapy. 2009;7(8):1015-26.
- Levett D, Bennett MH, Millar I. Adjunctive hyperbaric oxygen for necrotizing fasciitis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;1:Cd007937.



Samtliga behandlingsrekommendationer och bakgrundsdokument finns publicerade på [lv.se/behandlingsrekommendationer](http://lv.se/behandlingsrekommendationer)

# Vakuumassisterad sårbehandling

Markku Haapamäki

## Sammanfattning

Vakuumassisterad sårbehandling kan tillämpas på alla typer av öppna sår samt även i förebyggande syfte på förslutna kirurgiska sår. Det vetenskapliga underlaget för olika tillämpningar av vakuumassisterad sårbehandling är fortfarande svagt trots en ökande mängd publikationer i ämnet. Litteraturen ger ett bra stöd för att vakuumassisterad bukbandagering, kombinerat med kontinuerlig dragnings av bukväggen vid öppen buk, ger kortare vårdtid på intensivvårdsavdelning, större andel bukförslutningar och mindre dödlighet jämfört med traditionell bandagering vid öppen buk. Vakuumassisterad behandling av infekterade operationssår efter sternotomi minskar dödligheten i denna farliga komplikation. Behandlingen av infekterade sår med vakuumförband har visats ha många fördelar i kombination med kirurgisk revision trots att man inte kunnat visa att vakuumbehandlingen ensamt minskar på bakteriebördan i ett sår. Modern västerländsk fältsjukvård med stor erfarenhet från kontaminerade sårskador uppkomna i strid har sedan 2003 använt vakuumassisterad sårbehandling på majoriteten av svåra kontaminerade sårskador. Flera rapporter beskriver kortare tid till definitiv särförslutning och mindre andel sårinfektioner och osteomyelit efter skottskador och splitterskador efter bombexplosioner då man tillämpat vakuumassisterad sårbehandling i kombination med tidig kirurgisk sårrevision.

Förebyggande vakuumassisterad behandling av slutna kirurgiska operationssår har visats minska risken för postoperativ sårinfektion och bör övervägas då patient- eller procedurrelaterade riskfaktorer för sämre sårhäkning föreligger samt i situationer där en eventuell sårinfektion kan få fatala konsekvenser.

## Introduktion

Den vakuumassisterade sårbehandlingsmetoden har under de senaste 20 åren fått stor spridning och många tillämpningar i flera olika medicinska specialiteter. Vakuumassisterad sårbehandling har flera syften. Ett av de vanligaste är att befärma sårhäkningen genom att skapa en optimal lokal sårsmiljö, att minska risken för komplicerande sårinfektion och minska risken för kontaminering av omgivningen och behandlande personal, att ge ett stabilt sår- och organskydd som tillfälligt kompenserar för en vävnadsdefekt, att dränera såret på överflödig vätska i ett slutet system samt att minska på vårdpersonalens arbetsbörda.

Vakuumförbandet har följande nödvändiga komponenter: Ett fyllnadsmaterial som formas efter såret och skapar ett undertryck utan att skada vävnaden i såret. Detta fyllnadsmaterial är vanligen en polyuretansvamp eller gasväv. Vidare behövs en lufttät självhäftande plastfilm, en vakuumpump och en slang som förenar bandaget med vakuumpumpen. Vakuumpumpen drar ut gas och vätska ur såret/bandaget som är tätt förslutet med plastfilmen.

Metoden har fått stort genomslag inom kirurgiska specialiteter som behandlar kontaminerade och infekterade sår samt medicinska specialiteter som behandlar öppna sår. Goda kliniska resultat med få metodassocierade komplikationer kombinerat med effektiv marknadsföring av kommersiella bolag har bidragit till den snabba spridningen. Resultaten är oftast jämförda med historiska och anekdotiska data och vetenskaplig dokumentation av god kvalitet har inte producerats i den takt som skulle vara motiverat före klinisk användning på bred front. Huvuddelen av den vetenskapliga dokumentationen består av fallserier och randomiserade studier av låg kvalitet, där variationen på utfallsmått och blandade patientpopulationer gör det svårt att dra vetenskapligt solida slutsatser. Trots dessa svårigheter har flera systematiska översikter, meta-analyser och behandlingsrekommendationer gjorts där man sammanfattar kunskapsläget. Detta bakgrundsdokument är baserat på valda systematiska översiktsartiklar som belyser den vakuumassisterade sårbehandlingens plats i modern sjukvård. Originalstudierna som slutsatserna baseras på framkommer inte i referenslistan, som innehåller enbart översiktsartiklar.

## Vakuumbehandling av öppna sår

### Behandling av öppen buk

Behandling med öppen buk kan vara det enda alternativet efter en bukoperation då grundsjukdomen eller ett trauma orsakar så kraftigt ödem i intra-abdominala organ att bukväggen blir för liten för att täcka organen och inte kan förslutas. En akut förlust av vävnad i bukväggen som följd av en radikal kirurgisk revision kan skapa en situation där bukväggen inte kan ge täckning och skydd för bukorganen och tillfällig behandling med öppen buk blir det enda möjliga alternativet. En sluten bukvägg kan behöva öppnas på grund av att det intra-abdominala trycket stiger för mycket (intra-abdominalt kompartmentsyndrom) och organen tar skada om trycket inte minskas mekaniskt med att öppna bukväggen. Det finns totalt olika tillstånd som kan orsaka detta buk-kompartmentsyndrom, varav de vanligaste är buktrauma, akut ruptur av ett aneurysm i bukaorta, akut pankreatit och akuta postoperativa komplikationer efter bukoperationer.



Vakuumassisterad bukbandagering har blivit en viktig tillämpning av vakuumassisterad sårbehandling och har visat sig ha flera fördelar jämfört med den traditionella bandageringen vid öppen buk (1,2). Vakuumbandaget klarar av att tillfälligt försluta och förlänga bukväggen så att kontamination utifrån kan förhindras, samtidigt som det klarar av att dränera vätska ur såret på ett kontrollerat sätt och stabilisera bukväggen så att patienten kan mobiliseras. Vakuumförbandet kan hålla tarmarna fria från bukväggen, vilket ger möjlighet att försluta bukväggen upp till flera veckor senare. Alla dessa unika egenskaper gagnar också patienten i de fall där en infektion i bukhålan komplicerar tillståndet. Förutsatt att man kirurgiskt har fått kontroll på infektkällan och kan stoppa tillflödet av nya bakterier från mag-tarmkanalen hjälper vakuumbandaget till med att hålla såret rent. Speciella vakuumbandageringstekniker används också för att isolera fistlar och därmed förhindra spill av tarminnehåll till fri bukhåla, varvid bättre infektionskontroll kan uppnås. Vakuumassisterad bukbandagering kombinerat med kontinuerlig dragning i främre aponeurosen ger de bästa resultaten beträffande senare lyckad komplett förslutning av bukväggen, kortare vårdtid på intensivvårdsavdelning, postoperativ mortalitet, enteroatmosfärisk fistelbildning, bukbräck och bukabscess i situationer med öppen buk som inte föregåtts av trauma (1-3), medan fördel av vakuumförband i buken vid tillstånd förorsakat av trauma inte är lika tydlig (4). En internationell konsensuskonferens 2016 rekommenderar dock vakuumbukbandage som förstahandsval vid temporär bukförslutning efter buktrauma (5). Sammanfattningsvis stöder den befintliga litteraturen användning av vakuumassisterad sårbehandling vid öppen buk, men en sammanfattning av solida vetenskapliga resultat försvaras av att befintliga studier har stor variation i både patientpopulation och utfallsmått och välkontrollerade stora randomiserade studier saknas. Det är inte sannolikt att dylika efterfrågade stora randomiserade studier som jämför vakuumbandage med bandagering utan vakuum vid öppen buk kommer att presenteras på grund av att det knappast är etiskt försvarbart att utsätta en patientgrupp för en föråldrad teknik (utan vakuum) som har sämre resultat enligt klinisk erfarenhet.

## ”Vakuumbandaget hjälper till att hålla såret rent”

### Vakuumbehandling av infekterade öppna sår

Vakuumbandage som monoterapi har inte visats kunna minska på bakteriebördan i öppna sår och ska därför betraktas som ett komplement till traditionell infektionsterapi med kirurgisk revision och antibiotikabehandling. Trots att man inte kunnat visa att vakuumterapi minskar bakteriemängden i infekterade sår har man kunnat visa fördelaktig sårhelingsrespons av vakuumterapi i infekterade sår (6). Mekanismen bakom den fördelaktiga sårhelningseffekten är sannolikt inte att bakterier dras ur såret med vakuum som man trott utan att sårhelningseffekten medieras av andra fysikaliska mekanismer av vakuum i sårbandaget (6). Vakuumterapi av infek-

terade sår kan inte ersätta kirurgisk revision eller antibiotikabehandling där dessa behandlingar är motiverade. Man har inom thoraxkirurgin kunnat visa att vakuumassisterad sårbehandling av infekterade operationssår efter sternotomi minskar dödligheten i denna fruktade komplikation (7). Vakuumterapiens ökande popularitet i behandlingen av infekterade sår kan delvis bero på omständigheter som att det blir mindre risk för kontamination av omgivningen och att det i snitt bara behövs omläggning två gånger/vecka jämfört med den traditionella behandlingen då fuktiga kompresser byts 2–3 gånger/dag. Minskningen av antalet omläggningar sparar resurser på vårdavdelning och omläggningarna kan förläggas till en operationsavdelning eller ett åtgärdsrum med bättre hygienrutin och ljus, kombinerat med sårrevision och narkos om det behövs. Sammantaget är den kliniska erfarenheten att vakuumterapi fungerar bra och ger sårhelingsvinster i behandlingen av infekterade sår men det vetenskapliga underlaget består tills vidare av relativt små randomiserade studier och systematiska översikter inkluderande meta-analyser med måttlig eller låg kvalitet (8).

## ”Minskningen av antalet omläggningar sparar resurser på vårdavdelning”

### Kontaminerade öppna sår före manifest sårinfektion

Den största erfarenheten av denna kategori av sår finns inom ortopedin, som handlägger öppna frakturer som per definition har kontaminerade sår. Krigsskador som skottsår och sårskador efter bombexplosioner är också alltid kontaminerade och krigförande organisationer som försvarsmakten i USA har stor erfarenhet av hantering av dessa skador i modern tid (9). Kontaminerade sår ska inledningsvis revideras kirurgiskt och behandlas öppet på grund av stor infektionsrisk. Målet är fördröjd primärförslutning eller sekundärförslutning då såret är rent och en säker infektionsfri förslutning av såret kan göras. Erfarenhetsstyrd utveckling har inneburit att från och med hösten 2003 använder traumakirurger på fältsjukhus som tillhör den USA-ledda koalitionen i Irak och Afghanistan vakuumassisterad sårbehandling på i stort sett alla typer av sår som uppkommit i strid. Utvecklingen har gått mot omedelbar aktiv kirurgisk revision och tidig vakuumassisterad sårbehandling som möjliggjort tidigare definitiv behandling (sårförslutning med eller utan rekonstruktion av vävnadsdefekter) (9). Vakuumassisterad sårbehandling har konstaterats vara effektiv och säker vid luftburen evakuering av skadade från krigszon till sjukhus i andra länder och kontinenter. En översikt (9) av befintlig litteratur fram till 2010 om behandling av krigsskador rapporterar följande observerade fördelar med vakuumassisterad sårbehandling: 1) snabbare förlopp till sårförslutning på sjukhus, 2) minskning av sårinfektioner, 3) minskning av frekvensen kronisk osteomyelit, 4) ökning av andelen bevarade armar och ben samt förbättrad funktion. Man framhåller också mindre risk för sekundär nosokomial smitta till patienter och personal. Rapporterna som ligger till grund för slutsatserna om sårbehandlingen vid krigsskador är retrospektiva kohortstudier från fältsjukhus.

Det är inte troligt att man kan utföra randomiserade studier under förutsättningar som råder på fältsjukhus under krig, och därför kan vi inte förvänta oss forskning som genererar högre vetenskaplig evidens från krig. Vid ortopediskt trauma och öppen fraktur i civilsamhället ger den vetenskapliga dokumentationen ett visst stöd för att vakuumassisterad sårbehandling leder till färre infektioner och färre sårkomplikationer (7).

### Vakuumbehandling av trycksår, venösa sår, arteriella sår och diabetiska sår

Behandlingen av trycksår med vakuumassisterad sårbehandling har mycket svagt vetenskapligt stöd och befintliga randomiserade studier har få patienter och resultatmått som inte kan anses tillförlitliga för solid evidens på effekt (10,11). Vakuumassisterad sårbehandling kan ha en roll som adjuvant behandling av venösa och arteriella sår, men det vetenskapliga underlaget är svagt (8,12). Vakuumassisterad sårbehandling har visats ge snabbare sårsläkning och större del läkta sår hos diabetespatienter där framfoten har amputerats på grund av kallbrand (gangrän) (7). Det öppna såret efter amputationen vakuumbehandlades tills det kunde sekundärförslutas kirurgiskt eller fram till sekundärläkning genom ärrbildning.

## ”Behandlingen av trycksår med vakuumassisterad sårbehandling har mycket svagt vetenskapligt stöd”

### Sår efter brännskada

Vakuumassisterad sårbehandling används vid brännskador i akut skede, intermediärt före delhudstransplantat med eller utan dermala substitut, som polstring vid delhudstransplantat och som bandage över tagstället för delhuden. Det vetenskapliga stödet för användning av vakuumbandage på sår efter brännskada finns främst för användning i samband med delhudstransplantation. Man har kunnat visa att en större andel av transplantaten tar fast i sårytan jämfört med användning av traditionellt polsterförband (13). Mekanismen är sannolikt bättre immobilisering och skydd av transplantatet samt vakuumbandagens egenskap att dränera vätska och minska vävnadsödem.

### Vakuumbehandling av förslutna kirurgiska rena operationssår

Förebyggande behandling av rena förslutna operationssår är en relativt ny innovativ tillämpning av vakuumassisterad sårbehandling. I en systematisk översikt från 2013 baserad på fem randomiserade studier och fem observationsstudier med totalt 610 patienter drogs slutsatsen att den förebyggande vakuumbehandlingen på förslutna kirurgiska sår minskar antalet postoperativa sårinfektioner (14). I ett inter-

nationellt konsensusdokument och systematisk översikt från 2017 (15) som sammanställer resultaten från 35 jämförande studier som analyserats i åtta systematiska översikter konstateras också att den förebyggande vakuumbehandlingen minskar andelen postoperativa sårinfektioner. Mekanismen antas vara förbandets egenskap att minska draget i sårslinjen, minska ödemet i såret och bilda ett luft- och vätsketätt sårskydd. Studierna för analysen är från flera olika specialiteter som allmänkirurgi, thoraxkirurgi, ortopedi, ryggkirurgi, traumakirurgi och obstetrik/gynekologi. Rekommendationen i det internationella konsensusdokumentet blev att den förebyggande vakuumbehandlingen bör användas i fall där man har en eller flera patientrelaterade riskfaktorer för sårkomplikationer (exempelvis diabetes, obesitet, tobak med flera) eller åtgärdsrelaterade riskfaktorer (exempelvis hög tension i såret, ödem, kontamination, lång operationstid med flera) och att bedömningen ska göras individuellt. Den förebyggande vakuumbehandlingen bör också övervägas i fall där en eventuell sårinfektion får direkt farliga konsekvenser för patienten, till exempel på sår som har förbindelse med kärlimplantat i ljumskan, efter öppen frakturbehandling med implantat och på sternotomisår (15).

### Referenser

1. Cristaudo A, Jennings S, Gunnarsson R, et al. Complications and Mortality Associated with Temporary Abdominal Closure Techniques: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am Surg.* 2017;83(2):191–216.
2. Cirocchi R, Birindelli A, Biffi WL, et al. What is the effectiveness of the negative pressure wound therapy (NPWT) in patients treated with open abdomen technique? A systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016;81(3):575–84.
3. Acosta S, Björck M, Petersson U. Vacuum-assisted wound closure and mesh-mediated fascial traction for open abdomen therapy – a systematic review. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2017;49(2):139–45.
4. Sharrock AE, Barker T, Yuen HM, et al. Management and closure of the open abdomen after damage control laparotomy for trauma. A systematic review and meta-analysis. *Injury.* 2016;47(2):296–306.
5. Chiara O, Cimbanassi S, Biffi W, et al. International consensus conference on open abdomen in trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016;80(1):173–83.
6. Birke-Sorensen H, Malmström M, Rome P, et al. Evidence-based recommendations for negative pressure wound therapy: treatment variables (pressure levels, wound filler and contact layer) – steps towards an international consensus. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011;64:S1–16.
7. Swedish Council on Health Technology Assessment. SBU Systematic Review Summaries. Vacuum Assisted Wound Closure Therapy. 2011;9:1–36.
8. Tricco AC, Antony J, Vafaie A, et al. Seeking effective interventions to treat complex wounds: an overview of systematic reviews. *BMC Med.* 2015;13(89):1–23.
9. Hinck D, Franke A, Gatzka F, et al. Use of vacuum-assisted closure negative pressure wound therapy in combat-related injuries – literature review. *Military medicine.* 2010;175(3):173–81.
10. Dumville JC, Webster J, Evans D, et al. Negative pressure wound therapy for treating pressure ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(5):Cd011334.
11. Vélez-Díaz-Pallarés M, Lozano-Montoya I, Abraha I, et al. Nonpharmacologic Interventions to Heal Pressure Ulcers in Older Patients: An Overview of Systematic Reviews (The SENATOR-ONTOP Series). *Journal of the American Medical Directors Association.* 2015;16(6):448–69.
12. Federman DG, Ladiiznski B, Dardik A, et al. Wound Healing Society 2014 update on guidelines for arterial ulcers. *Wound Repair Regen.* 2016;24(1):127–35.
13. Kantak NA, Mistry R, Halvorson EG. A review of negative-pressure wound therapy in the management of burn wounds. *Burns.* 2016;42(8):1623–33.
14. Ingargiola MJ, Daniali LN, Lee ES. Does the application of incisional negative pressure therapy to high-risk wounds prevent surgical site complications? A systematic review. *Eplasty.* 2013;13:e49.
15. Willy C, Agarwal A, Andersen CA, et al. Closed incision negative pressure therapy: international multidisciplinary consensus recommendations. *International Wound Journal.* 2017;14(2):385–98.