



Profilaktyczna antybiotykoterapia zapobiegająca zapaleniu tkanki łącznej kończyny dolnej (róży): wyniki badania PATCH II prowadzonego przez UK Dermatology Clinical Trials Network

U.K Dermatology Clinical Trials Network's PATCH Trial Team*

STRESZCZENIE

Zapalenie tkanki łącznej, określane również mianem róży, jest częstym stanem zapalnym skóry i tkanki podskórnej kończyny dolnej, któremu towarzyszą dolegliwości bólowe. Częste nawroty choroby istotnie zwiększają chorobowość i koszty opieki zdrowotnej.

CEL

Ocena czy stosowanie profilaktycznej antybiotykoterapii po przebyciu róży zapobiega jej nawrotom.

METODY

W randomizowanym badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby uczestniczyli chorzy leczeni w ostatnim czasie z powodu róży. Obserwację prowadzono w 20 szpitalach. Do randomizacji wykorzystano kodowanie komputerowe i rozsyłanie leków pocztą z apteki centralnej. Chorych włączano do badania na najwyżej 3 lata, a przez pierwsze 6 miesięcy otrzymywali dobrane losowo leczenie.

WYNIKI

Uczestnicy badania ($n=123$) zostali dobrani losowo (31% planowanej badanych liczby ze względu na powolną rekrutację). U większości z nich (79%) przed przystąpieniem do badania wystąpił jeden epizod róży. Pierwszorzędowy wynik dotyczący czasu wystąpienia nawrotu określono u wszystkich uczestników badania i był on zaślepiony pod względem przydziału leczenia. Na podstawie ilorazu zagrożeń (HR) stwierdzono, że leczenie penicyliną zmniejsza ryzyko nawrotu choroby o 47% [HR 0,53, 95% przedział ufności (PU) 0,26-1,07, $p=0,08$]. Do nawrotu choroby doszło u 20% (12/60) badanych stosujących penicylinę V, w porównaniu do 33% (21/63) badanych otrzymujących placebo. Co oznacza, że liczba wymagających leczenia w celu zapobieżenia wystąpienia jednego epizodu zapalenia skóry i tkanki podskórnej równa się 8 [95% PU NNT (szkoda) 48 do ∞ do NNT (korzyść 3)]. Nie stwierdzono różnicy między badanymi grupami pod względem występowania obrzęku, owrzodzenia lub innych zdarzeń niepożądanych.

PODSUMOWANIE

Mimo ograniczeń badania wynikających z powolnej rekrutacji oraz braku istotności statystycznej uzyskane wyniki są najlepszym jak dotąd dowodem, że antybiotykoterapia skutecznie zapobiega nawrotom róży.

Centre of Evidence Based Dermatology, University of Nottingham, King's Meadow Campus, Lenton Lane, Nottingham NG7 2N, U.K.
Autor korespondujący: Kim Thomas;
E-mail: kim.thomas@nottingham.ac.uk

*Lista autorów znajduje się na końcu artykułu.

British Journal of Dermatology
2012;166:169-178

Dermatologia po Dyplomie 2012;3(2):33-48

Róża to ostry stan zapalny kończyny dolnej, przebiegający z dolegliwościami bólowymi i będący potencjalnie poważnym zakażeniem skóry i tkanki podskórnej, związanym ze znaczną chorobowością^{1,2} i kosztami opieki medycznej (w latach 2009/2010 koszt samej opieki szpitalnej wyniósł 96 milionów GBP).³⁻⁵ Zwykle jest spowodowany zakażeniem paciorkowcem.⁶ Wśród czynników ryzyka wymienia się: wcześniejsze zakażenia, obrzęk limfatyczny, macerację skóry palucha, otyłość oraz cukrzycę.⁷⁻⁹ U wielu pacjentów (30-50%)^{10,11} dochodzi do nawrotów choroby, co prowadzi do obrzęku limfatycznego i owrzodzenia.

Dowody na skuteczność profilaktycznej antybiotykoterapii w zapobieganiu nawrotom róży są bardzo ograniczone. W trzech małych randomizowanych badaniach kontrolowanych (brało w nich udział odpowiednio 16, 40 i 58 uczestników) stwierdzono potencjalne korzyści.¹²⁻¹⁴ W niektórych wytycznych klinicznych zaleca się długoterminową profilaktykę antybiotykową u chorych narażonych na wystąpienie zakażenia.^{15,16} Takie rekomendacje są jednak oparte w większości na dowodach empirycznych, a opinie kliniczne pozostają zróżnicowane.¹⁷

UK Dermatology Clinical Trials Network rozpoczęła dwa badania kliniczne poświęcone profilaktyce zapalenia skóry i tkanki podskórnej. Rekrutację do badania PATCH I zakończono i w 2012 roku planowane jest ogłoszenie wyników. Celem badania była ocena wpływu 12-miesięcznej kuracji profilaktycznej fenylometrylopenicyliną (penicylina V) u chorych z nawrotowym zapaleniem skóry i tkanki podskórnej (co najmniej 2 epizody). W omówionym dalej badaniu PATCH II sprawdzano, czy 6-miesięczna profilaktyka penicyliną V zmniejsza częstość nawrotów róży kończyny dolnej u chorych, u których wystąpił co najmniej jeden epizod choroby.

Metody

Badanie PATCH II zostało zaakceptowane przez Nottingham Research Ethics Committee 2 (odnośnik: 06/Q2404/22); wszyscy uczestnicy wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu. Szczegóły badania zostały umieszczone w rejestrze badań (ISRCTN03818200). Na stronie internetowej badania PATCH II (<http://www.patchtrial.co.uk>) dostępne są kopia protokołu badania oraz plan analizy statystycznej. Opublikowano również streszczenie protokołu.¹⁸

PROJEKT BADANIA

Randomizowane badanie kontrolowane zostało przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby i z gru-

pami równoległymi, którzy w terapii stanu zapalnego skóry i tkanki podskórnej kończyny dolnej (zarówno w przypadku pierwszego, jak i kolejnych epizodów) otrzymywali penicylinę V lub placebo. Ponieważ było to badanie dotyczące profilaktyki za standardową opiekę uznano brak leczenia – dlatego chorzy otrzymujący placebo stanowili dobrą grupę kontrolną. Uczestników przydzielano na zasadzie 1:1 i obserwowano maksymalnie przez 36 miesięcy, w zależności od czasu zakwalifikowania do badania.

Po rejestracji protokołu badania, a przed rozpoczęciem rekrutacji wprowadzono pewne zmiany, w tym: a) dodano liczbę powtarzających się epizodów róży jako dodatkowy, drugorzędowy wynik, co zostało pominięte w pierwotnym projekcie badania; b) do kryteriów wyłączenia dodano przeciwwskazania do stosowania penicyliny V oraz stosowanie profilaktyki w ciągu 6 miesięcy od wystąpienia wyjściowego epizodu. Powyższe zmiany wprowadzono na podstawie uwag władz regulujących prowadzenie badań – Trial Steering Group i Data Monitoring Committee.

UCZESTNICY I WARUNKI PROWADZENIA BADANIA

Rekrutacja odbyła się w 20 szpitalach od sierpnia 2006 do sierpnia 2008 roku. Informacje o pacjentach pochodziły z placówek specjalistycznej opieki zdrowotnej (oddziały ratunkowe, izby przyjęć, oddziały szpitalne oraz poradnie) lub uzyskiwano je retrospektywnie na podstawie kodowania wypisów szpitalnych i plakatów reklamowych.

U uczestników spełniających niezbędne warunki w ciągu poprzedzających 12 tygodni rozpoznano zapalenie skóry i tkanki podskórnej kończyny dolnej (epizod indeksowany). Zapalenie skóry i tkanki podskórnej było definiowane jako rozpoznanie potwierdzone przez rekrutującego dermatologa. Jeśli w trakcie ostrego epizodu choroby pacjent nie zgłosił się do lekarza rekrutującego, rozpoznanie potwierdzano na podstawie dokumentacji medycznej i rozmowy z chorym. Konieczne było wtedy spełnienie następujących kryteriów: a) miejscowa wzmożona ciepłota i bolesność lub ostry ból, b) jednostronny lub asymetryczny rumień związane czasowo z objawami, c) jednostronny obrzęk. Jakikolwiek wątpliwości dotyczące rozpoznania były kryterium wykluczenia.

Chorzy byli wykluczani z udziału w badaniu, jeśli: a) stosowali profilaktyczną antybiotykoterapię w celu zapobiegania nawrotom róży w ciągu 6 miesięcy od wyjściowego epizodu; b) między pierwszą wizytą a rozpoczęciem leczenia stanu zapalnego minęło więcej niż



12 tygodni; c) byli uczuleni na penicylinę V; d) przed wystąpieniem stanu zapalnego cierpieli na owrzodzenie kończyny dolnej, byli operowani lub doszło u nich do urazu penetrującego, ponieważ w tych przypadkach wzrasta ryzyko zakażenia wywołanego przez paciorkowce, które są niewrażliwe na penicylinę V; e) nie pozwalały na to przyczyny medyczne stwierdzone przez lekarza biorącego udział w rekrutacji; f) nie ukończyli 16 r.ż.; g) nie mogli wyrazić zgody na udział w badaniu; h) uczestniczyli w innym badaniu.

POSTĘPOWANIE

Uczestnicy badania otrzymywali małe dawki (250 mg 2 razy dziennie) penicyliny V lub placebo (250 mg 2 razy dziennie) w postaci tabletek dobranych pod względem koloru i wielkości tak, by jak najmniej różniły się od antybiotyku. Badani mieli połykać tabletki w całości, aby uniknąć rozpoznania smaku penicyliny V. Dawkę antybiotyku (250 mg dwa razy dziennie) wybrano na podstawie doświadczenia klinicznego dermatologów (dane niepublikowane), jak również ze względu na właściwości farmakologiczne leku wskazujące, że podawanie penicyliny dwa razy dziennie jest korzystniejsze niż raz dziennie. Jeśli lek był niewłaściwy (tj.: konieczne było zastosowanie innego antybiotyku z powodu ostrego zakażenia), niezależnie od warunków badania uczestnicy zaprzestawali jego przyjmowania. Ponowne włączenie penicyliny następowało tak szybko, jak było to możliwe z medycznego punktu widzenia.

Uczestnicy, którzy zostali zakwalifikowani do udziału w badaniu w trakcie leczenia zgłoszonego zakażenia, podlegali randomizacji po jego zakończeniu.

Stosowanie się do zaleceń było oceniane przez zgłaszaną przez badanych liczbę przyjętych tabletek. Dane zostały podzielone na następujące kategorie następujący sposób: 0 – nieprzyjęcie leku, 1 – prawie wszystkie tabletki nieprzyjęte (1-24%), 2 – niektóre tabletki przyjęte (25-40%), 4 – większość tabletek przyjęta (50-47%); 5 – wszystkie tabletki przyjęte (75-100%).

WYNIKI

Dane zbierano podczas kontrolnych rozmów telefonicznych prowadzonych przez pracowników centrum koordynującego (trzy w miesiącu podczas terapii i sześć w miesiącu w czasie obserwacji). Uczestnicy w dzienniczku badania odnotowywali objawy niepożądane oraz korzystanie z opieki zdrowotnej. Badacze byli natychmiast informowani o kolejnym epizodzie róży. Przypadki niezgłoszone były wychwytywane w trakcie regularnych wywiadów telefonicznych.

Uzyskiwanie z dzienniczków badania dane dotyczące korzystania z opieki zdrowotnej obejmowały hospitalizacje, wizyty ambulatoryjne, konsultacje u lekarza pierwszego kontaktu, stosowanie innych leków przepisanych z powodu zapalenia skóry i tkanki podskórnej oraz czasu spędzonego bez wykonywania zwykłych, codziennych aktywności.

Pierwszorzędowym wynikiem był czas do kolejnego epizodu róży. Był on definiowany jako kolejne wystąpienie zapalenia skóry i tkanki podskórnej (któreś z kończyn dolnych) zgłoszone przez badanego i potwierdzone przez lekarza. Za jego początek uznawano pierwszy dzień zgłoszenia dolegliwości przez chorego. Przypadki zgłoszone przez badanego i leczone antybiotykiem, ale niepotwierdzone przez lekarza, były opisywane jako zgłoszenia własne i uwzględnione w analizie czułości.

Do drugorzędowych wyników badania zaliczano: a) odsetek uczestników badania, u których doszło do powtórnego wystąpienia epizodu róży podczas leczenia oraz w czasie obserwacji; b) liczbę powrotnych zachorowań; c) odsetek nowych przypadków obrzęku lub owrzodzenia, które wystąpiły pod koniec leczenia i pod koniec obserwacji; d) liczbę nocy spędzonych w szpitalu z powodu nawrotu zapalenia skóry i tkanki podskórnej; e) liczbę objawów niepożądanych związanych ze stosowaniem leku lub zdarzeń niepożądanych (zgon, nudności, biegunka, kandydoza, wysypka); f) kosztowoefektywność; g) przewidywanie odpowiedzi pozwalające na zbadanie znanych czynników ryzyka w prognozowaniu skuteczności postępowania profilaktycznego (w przypadku ustalenia postępowania terapeutycznego przynoszącego znaczący skutek).

Zmiany projektu w czasie badania

Ze względu na trudności z kwalifikacją 400 uczestników, odstąpiono od niektórych z wcześniej zaplanowanych analiz. Zrezygnowano z: a) analizy podgrup uczestników, u których przed przystąpieniem do badania występowały nawroty choroby i tych bez nawrotów; b) osobnych wzorów szacowania modelu odpowiedzi na podstawie występowania nawrotów w obrębie tej samej oraz przeciwnej kończyny dolnej; c) oceny wpływu stanu zapalnego skóry i tkanki podskórnej na jakość życia chorych (ocena mogła być dokonana jedynie u chorych z ostrą fazą zakażenia). Jeśli to możliwe, dane z badań PATCH I i PATCH II będą połączone w późniejszym czasie.

WIELKOŚĆ PRÓBY

Biorąc pod uwagę wielkość próby, na podstawie testu logarytmicznego rang dla danych określających czas

do zdarzenia oszacowano 50% zmniejszenie liczby nawrotów w porównaniu do placebo. To zapewniło 80% moc przy istotności w testach dwustronnych na poziomie 5% i przy utracie 20% badanych z obserwacji. Pięćdziesięcioprocentowe zmniejszenie częstości nawrotów w wyniku stosowania profilaktycznej antybiotykoterapii w odniesieniu do placebo określono jako minimalnie klinicznie użyteczną korzyść przy założeniu długości i możliwej nieuciążliwości antybiotykoterapii.

We wcześniejszych badaniach, w zależności od badanej populacji i czasu obserwacji, sugerowano, że częstość nawrotów zapalenia skóry i tkanki podskórnej wynosi 30-50%.^{1,19} Wybrano zachowawczy 25% wskaźnik nawrotów w grupie otrzymującej placebo, co spowodowało, że wielkość próby została określona na 400 uczestników. Zakładając, że częstość nawrotów u chorych z powtarzającymi się epizodami stanu zapalnego skóry i tkanki podskórnej jest większa (35-50%), taka liczba badanych zapewnia wystarczającą moc do analizy zaplanowanych podgrup pacjentów z nawrotowym zakażeniem. Zgodnie z decyzją o zaprzestaniu naboru do badania PATCH II, analizy podgrup uczestników uznano za eksploracyjne.

RANDOMIZACJA I WARUNKI ŚLEPEJ PRÓBY

Po potwierdzeniu u badanego wyleczenia epizodu indeksowanego choroby pracownik centrum koordynującego za pomocą narzędzia internetowego dostarczonego przez Clinical Trials Unit (CTU) Uniwersytetu w Nottingham losowo przydzielał go do grupy otrzymującej lek lub placebo. Wygenerowana komputerowo lista randomizacji powstała przed rozpoczęciem badania, z użyciem losowo zmiennych wielkości blokowych. Członkowie zespołu badawczego nie znali doboru leczenia przesyłanego pocztą elektroniczną do działu aptecznego w Queen's Medical Center w Nottingham, gdzie leki były rozdzielane w identycznych opakowaniach z takimi samymi naklejkami, a następnie przesyłane do badanych.

Randomizację stratyfikowano w zależności od statusu zakażenia (pierwszy epizod zapalenia skóry i tkanki podskórnej lub więcej niż jeden wcześniejszy epizod), obecności wcześniej istniejącego obrzęku lub jego braku, obecności owrzodzenia, które rozwinęło się w wyniku choroby.

Lista randomizacyjna znajdowała się w CTU. Zarówno uczestnicy, jak i badacze nie znali stosowanego leczenia przez cały czas trwania badania, a analizę statystyczną przeprowadzono przed ujawnieniem tych informacji. Chociaż opakowanie przyjmowanych substancji było identyczne, a tabletki placebo miały taką samą wielkość i kształt jak tabletki penicyliny V, nie

udało się uzyskać oznaczonych tabletek z placebo (tabletki z antybiotykiem miały nazwę na powierzchni, podczas gdy placebo nie). Ryzyko naruszenia warunków ślepej próby w trakcie badania było jednak niewielkie, ponieważ uczestnicy pochodzili z rozległego terenu i praktycznie nie mieli ze sobą kontaktu (więcej porównania leku i placebo było minimalne). Pod koniec badania uczestnicy zostali zapytani, w celu oceny skuteczności ślepej próby, o to jakie wg nich otrzymywali leczenie. Jakikolwiek decyzje dotyczące leczenia a wymagające znajomości wybranego preparatu były kierowane do komitetu monitorującego dane (data monitoring committee, DMC) lub do szefa zespołu badawczego i w razie konieczności dostępny na miejscu system pozwalał na ujawnienie kodu przydziału.

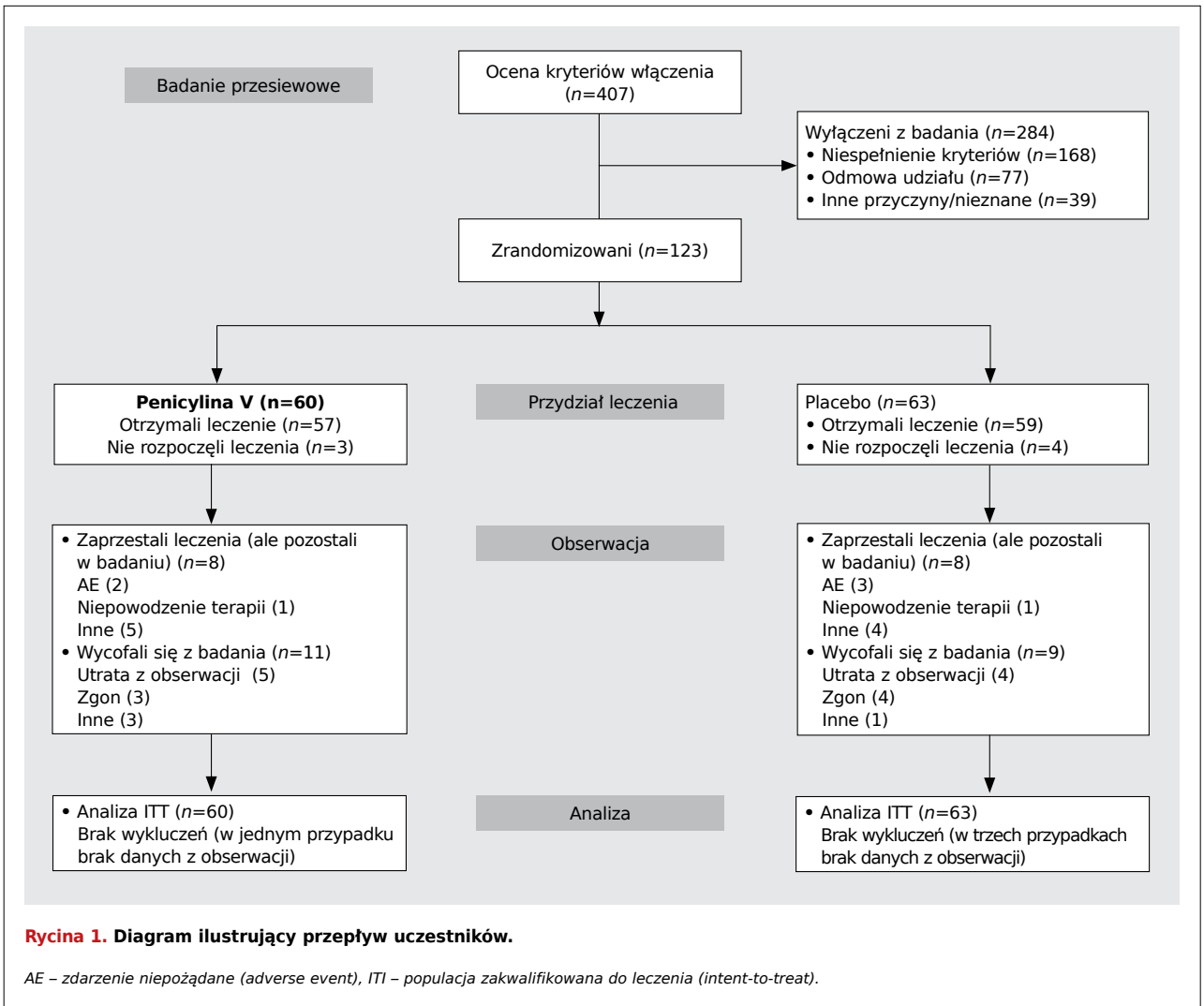
ANALIZA STATYSTYCZNA

W analizie wyników pierwszorzędowych uwzględniono wszystkich zrandomizowanych uczestników (analiza ITT). Czas do wystąpienia nawrotu został oszacowany przy użyciu modelu proporcjonalnych zagrożeń Coxa, a do analizy włączono uczestników, których dane z obserwacji były ograniczone, w tym zmarłych, ale odpowiednio cenzurowane. Zaprezentowano zarówno wyniki nieskorygowane (traktowane jako analiza pierwotna), jak i skorygowane do czynników stratyfikacyjnych.

Zaplanowano dodatkową analizę czułości pierwszorzędowego punktu końcowego: a) włączając zgłoszone przez pacjenta epizody zapalenia skóry i tkanki podskórnej; b) wyłączając randomizowanych uczestników, którzy nie rozpoczęli leczenia lub którzy zgłosili nawrót choroby w ciągu 4 tygodni po randomizacji (stanowiły one prawdopodobnie raczej odzwierciedlenie niepełnego leczenia wyjściowego zakażenia niż rzeczywisty nawrót choroby).

Dla wyników drugorzędowych zastosowano test nieproporcjonalnych zagrożeń do oceny występowania znaczącej zmiany w leczeniu w czasie. Procentowa różnica między stosowaniem penicyliny V i placebo w każdej fazie leczenia była obliczona z 95% przedziałem ufności (PU); odsetek uczestników zgłaszających wielokrotne epizody był porównywany wśród leczonych grup z wykorzystaniem testu χ^2 do wyznaczenia trendu, odsetek badanych, u których wystąpił nowy obrzęk lub owrzodzenie po przystąpieniu do badania, były porównywane w grupach z wykorzystaniem testu χ^2 i prezentowały dla fazy leczenia.

Mimo że wartość planowanej analizy podgrup i przewidywanie odpowiedzi były ograniczone ze



względnie na niewystarczającą moc, przedstawiono wyniki analiz eksploracyjnych dla czynników stratyfikacyjnych (nawrót stanu zapalnego/pierwszy epizod róży; obecność obrzęku lub owrzodzenia) z użyciem odpowiednich testów interakcji.

Koszt opieki oszacowano, porównując wykorzystane zasoby do opublikowanych w latach 2008/2009 brytyjskich kosztów opieki.²⁰⁻²² Przedziały ufności zostały oszacowane z użyciem metody „bootstarp” (w celu oszacowania rozkładu błędów) z 1000 powtórzeń dla każdego punktu.²³ Podano dwa rodzaje oszacowanych kosztów: wykorzystanie zasobów NHS (National

Health Service) oraz koszty społeczne, w którym dodatkowo uwzględniono czas absencji w pracy i rezygnacji z codziennych aktywności.

Nie planowano i nie przeprowadzono żadnej analizy przejściowej. Dla wszystkich analiz przedstawiono 95% przedziały ufności. Uznano, że analiza czułości pierwszorzędowego punktu końcowego, jak i analiza wyników drugorzędowych będą podtrzymywały pierwotne wyniki i dlatego nie uwzględniono zagadnienia porównań wielokrotnych. Do wszystkich analiz wykorzystano oprogramowanie Stata, wersja 11.1 (StataCorp, College Station, TX, USA).

Wyniki

UCZESTNICY BADANIA

Spośród 407 osób poddanych badaniom wstępnym wybrano 123, które spełniały warunki i wyraziły zgodę na udział w badaniu randomizowanym (ryc. 1). Było to mniej niż zakładane 400 uczestników, gdyż identyfikacja odpowiednich pacjentów przebiegała znacznie wolniej niż przypuszczano i ze względu na ograniczenia finansowe została zakończona po 2 latach. Możliwe przyczyny trudności rekrutacyjnych zostały opisane gdzie indziej.²⁴ Na słabą rekrutację wpłynęło wiele czynników, w tym: a) zmiany w polityce zdrowotnej Wielkiej Brytanii i wprowadzenie zespołów opieki społecznej oferujących dożylnie podawanie antybiotyków, co wpłynęło na rzadsze hospitalizacje chorych z zapaleniem skóry i tkanki podskórnej; b) chorzy przyjęci do szpitala byli badani przez wielu różnych specjalistów, co utrudniło dermatologowi klinicznemu wybór odpowiednich uczestników; c) brak pielęgniarek uczestniczących w procesie rekrutacji bardzo utrudnił zachowanie odpowiedniego czasu kwalifikacji do badania.

U większości (79%) badanych nie stwierdzono wcześniejszego występowania zapalenia skóry i tkanki podskórnej poza indeksowanym epizodem, a u prawie połowy (49%) w chwili przystępowania do badania nie stwierdzano obrzęku lub owrzodzenia. Te czynniki stratyfikacyjne i inne zmienne wyjściowe były bardzo podobne w obu leczonych grupach (tab. 1).

Spośród 123 zrandomizowanych uczestników, 20 (16%) (11 leczonych penicyliną V i 9 otrzymujących placebo) nie osiągnęło punktu końcowego badania (ryc. 1). W obu grupach czas uczestnictwa był zbliżony i w przypadku około 80% badanych wynosił 2 lata.

STOSOWANIE SIĘ DO ZALECEŃ

Na podstawie samodzielnego liczenia tabletek przez uczestników badania oceniono, że 97 z nich (97%) w pełni stosowało się do zaleceń, co oznaczało przyjęcie co najmniej 75% przepisanych tabletek. W obu grupach wartości te były podobne (48 badanych otrzymujących penicylinę V i 49 otrzymujących placebo). Siedmiu pacjentów nie rozpoczęło terapii (trzech planowanych do leczenia penicyliną V i czterech mających otrzymywać placebo).

Pod koniec badania 101 uczestników zapytano o otrzymywane leczenie. Spośród nich 42% nie było pewnych, 37% przypuszczało, że otrzymywali penicylinę V (73% z nich miało rację) a 22% zakładało, że otrzymywało placebo (77% z nich miało rację).

Ci, których przypuszczenia były słuszne, brali pod uwagę wystąpienie nawrotu róży. Jedynie 13 oparło swoje przypuszczenia na tym, że przyjmowany preparat miał zapach, smak lub wygląd penicyliny V (lub brak tych cech w przypadku placebo).

WYNIKI PIERWSZORZĘDOWE: CZAS DO PIERWSZEGO, POTWIERDZONEGO NAWROTU ZAPALENIA SKÓRY I TKANKI PODSKÓRNEJ

Wyniki analizy proporcjonalnych zagrożeń Coxa wskazują na 47% przewidywane zmniejszenie ryzyka potwierdzonych nawrotów zapalenia skóry i tkanki podskórnej, HR=0,53, 95% PU (0,26-1,07); $p=0,08$ (ryc. 2). W grupie otrzymującej penicylinę V u 12 (20%) badanych wystąpił nawrót choroby w porównaniu z 21 (33%) w grupie otrzymującej placebo. To odpowiada liczbie 8 pacjentów wymagających leczenia (NNT, number needed to treat) w celu zapobieżenia jednemu nawrotowi zapalenia skóry i tkanki podskórnej [95% PU NNT (szkoda) 48 do ∞ do NNT (korzyść) 3].

Wyniki po uwzględnieniu czynników stratyfikacyjnych były podobne jak w przypadku analizy czułości: HR=0,51, 95% PU (0,25-1,05), $p=0,07$ (tab. 2).

WYNIKI DRUGORZĘDOWE

Uzyskane wyniki wskazują, że działanie ochronne penicyliny V mające na celu zapobieganie nawrotom zapalenia skóry i tkanki podskórnej w czasie leczenia, jak również w czasie późniejszej obserwacji nie różni się od siebie (nieproporcjonalne zagrożenie, $p=0,07$). Różnica w częstości nawrotów w czasie leczenia wynosiła -8%, 95% PU -17 do 1%: 2/60 (penicylina V) i 7/63 (placebo). W czasie obserwacji różnice między grupami wynosiły -9%, 95% PU (-24% do 7%): 10/56 (penicylina V) i 14/53 (placebo).

Dwa epizody wystąpiły u trzech spośród 33 badanych, u których doszło do co najmniej jednego potwierdzonego nawrotu choroby, u kolejnych trzech stwierdzono epizody, u następnych dwóch cztery epizody, a u jednego siedem epizodów. Między liczbą wszystkich nawrotów w obu grupach nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie (p dla trendu = 0,10).

W punkcie początkowym badania u 60 uczestników nie stwierdzano obrzęku lub owrzodzenia. W trakcie badania wystąpiły one jednak u 35 (58%) pacjentów, choć tylko u 9 z nich stwierdzono nawrót choroby. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami w zakresie występowania obrzęku lub owrzodzenia ani w fazie terapeutycznej (penicylina V

**Tabela 1. Charakterystyka uczestników w chwili rozpoczęcia badania; n (%), chyba że podano inaczej**

	Penicylina V, n=60	Placebo, n=63
Czynniki stratyfikacyjne		
Wcześniejsze występowanie zapalenia skóry i tkanki podskórnej		
Tak	12 (20)	14 (22)
Nie	48 (80)	49 (78)
Stan		
Brak dowodów potwierdzających obrzęk lub obecność owrzodzenia	30 (50)	30 (48)
Wcześniejsza obecność obrzęku	27 (45)	29 (46)
Owrzodzenie spowodowane stanem zapalnym	2 (3)	2 (3)
Wcześniejsza obecność obrzęku i owrzodzenia	1 (2)	2 (3)
Dane demograficzne		
Wiek		
Średnia (SD)	56,7 (14,0)	59,5 (14,6)
Mediana, IQR, zakres	58, 48-66, 18-81	60, 49-71, 23-84
Płeć		
Mężczyzna	22 (37)	20 (32)
Kobieta	38 (63)	43 (68)
Rozpoznanie zapalenia skóry i tkanki podskórnej		
Potwierdzone przez dermatologa	60 (100)	63 (100)
Miejscowa wzmożona ciepłota skóry/tkliwość/ ostry ból		
Tak	60 (100)	63 (100)
Nie	0 (0)	0 (0)
Rumień lokalizujący się po zajętej stronie		
Tak	60 (100)	62 (98)
Nie	0 (0)	1 (2)
Obrzęk lokalizujący się po zajętej stronie		
Tak	60 (100)	63 (100)
Nie	0 (0)	0 (0)
Czynniki ryzyka rozwoju zapalenia skóry i tkanki podskórnej		
Wskaźnik masy ciała (BMI)		
Wartość średnia (SD)	34,0 (9,8)	31,0 (6,8)
Mediana (IQR)	32,3 (27,6–38,4)	29,8 (26,4–34,1)
Przewlekły, asymetryczny obrzęk/obrzęk limfatyczny		
Tak	19 (32)	27 (43)
Nie	41 (68)	36 (57)
Przewlekły, symetryczny obrzęk/obrzęk limfatyczny		
Tak	10 (17)	5 (8)
Nie	47 (78)	55 (87)
Brak danych	3 (5)	3 (5)

Tabela 1. (cd.) Charakterystyka uczestników w chwili rozpoczęcia badania; n (%), chyba że podano inaczej

	Penicylina V, n=6	Placebo, n=63
Niewydolność żylna		
Tak	12 (20)	15 (24)
Nie	46 (77)	47 (75)
Brak danych	2 (3)	1 (2)
Owrzodzenie kończyny dolnej poprzedzające wystąpienie stanu zapalnego skóry i tkanki podskórnej		
Tak	4 (7)	5 (8)
Nie	56 (93)	58 (92)
Grzybica stóp/maceracja skóry palucha		
Tak	24 ^a (40)	19 ^a (30)
Nie	36 (60)	43 (68)
Brak danych	0 (0)	1 (2)
Zabieg chirurgiczny na kończynie dolnej przed >2 tygodniami		
Tak	11 (18)	4 (6)
Nie	44 (73)	51 (81)
Brak danych	5 (8)	8 (13)
Tępy uraz		
Tak	5 (8)	7 (11)
Nie	54 (90)	56 (89)
Brak danych	1 (2)	0 (0)
Dożylne używanie substancji psychoaktywnych		
Tak	0 (0)	0 (0)
Nie	60 (100)	63 (100)
Cukrzyca		
Tak	14 (23)	12 (19)
Nie	45 (75)	51 (81)
Brak danych	1 (2)	0 (0)
Grzybica płytek paznokciowych		
Pewna	2 (3)	2 (3)
Przypuszczalna	11 (18)	12 (19)
Nie	46 (77)	49 (78)
Brak danych	1 (2)	0 (0)
Leczenie wyjściowego stanu zapalnego		
Hospitalizacja	48 (80)	45 (71)
Średnia liczna dni spędzonych w szpitalu (dla wszystkich uczestników)	5,3 (5,4)	8,7 (10,3)
<i>IQR (interquartile range) – rozstęp kwartylny (ćwiartkowy); ^aliczba pacjentów z ustalonym leczeniem grzybicy, w punkcie startowym badania [penicylina V = 19/24 (79%); placebo = 17/19 (89%).</i>		

37% vs placebo 21%; $p=0,31$), ani w całym badaniu (penicylina V 67% vs placebo 53%; $p=0,04$).

W trakcie badania u 36 uczestników stwierdzono co najmniej jeden określony wcześniej objaw niepożądanego. Stwierdzono, że żaden z siedmiu zgonów nie miał związku z przyjmowanym lekiem lub udziałem w badaniu. Całkowita liczba objawów niepożądanych będących przedmiotem zainteresowania była zbliżona w obu grupach: nudności (13 badanych przyjmujących penicylinę V, 11 przyjmujących placebo); biegunka (14 badanych przyjmujących penicylinę V, 18 przyjmujących placebo); wysypka (4 badanych przyjmujących penicylinę V, 3 przyjmujących placebo). Nie zgłoszono wystąpienia żadnego przypadku podejrzanego, nieoczekiwanej, poważnej reakcji niepożądanego (SUSARS, suspected, unexpected serious adverse reaction).

ANALIZY EKSPLOKACYJNE

W pierwszorzędownym punkcie końcowym nie stwierdzono różnic w zakresie skuteczności penicyliny V u chorych, u których w przeszłości występował stan

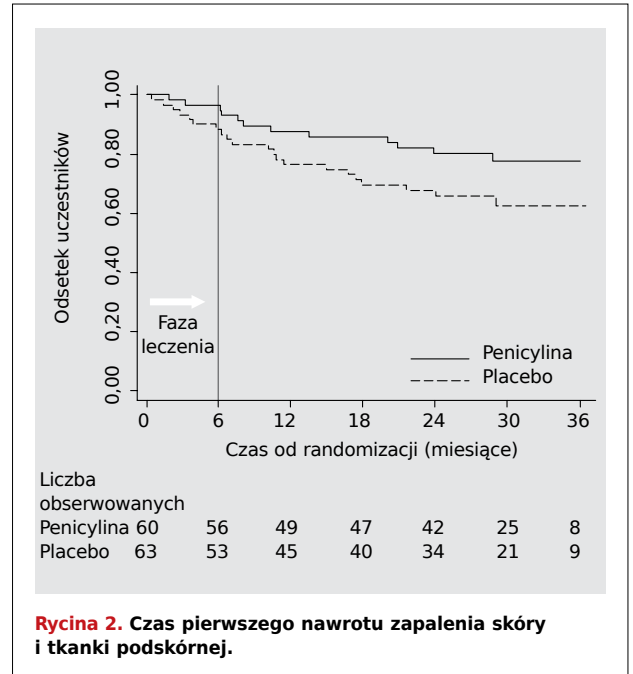


Tabela 2. Analiza pierwotna: czas do wystąpienia pierwszego nawrotu zapalenia skóry i tkanki podskórnej

	Liczba zdarzeń/liczba zrandomizowanych pacjentów	HR (95% PU)	Wartość p	Skorygowany HR ^a (95% PU)	Wartość p
Pierwotna analiza (ITT): nawrót zakażenia potwierdzony przez lekarza					
Penicylina V	12/60	0,53 (0,26–1,07)	0,08	0,51 (0,25–1,05)	0,07
Placebo	21/63	1			
Łącznie	33/123				
Analiza czułości					
W tym epizody niepotwierdzone (własne zgłoszenie)					
Penicylina V	14/60	0,60 (0,31–1,17)	0,14	0,58 (0,30–1,13)	0,11
Placebo	22/63	1		1	
Łącznie	36/123				
Wykluczeni uczestnicy, którzy nigdy nie rozpoczęli leczenia lub doszło do nawrotu w ciągu 4 tygodni od epizodu wskaźnikowego					
Penicylina V	12/57	0,57 (0,28–1,16)	0,12	0,55 (0,27–1,12)	0,10
Placebo	20/58	1			
Łącznie	32/115				

PU – przedział ufności; HR – iloraz zagrożeń; ^adostosowanie do czynników stratyfikacyjnych (wcześniejsze istnienie obrzęku lub owrzodzenia).

Tabela 3. Analiza użytego źródła i kosztów leczenia

	Penicylina V	Placebo	Δ	p 95% PU	Wartość
Wykorzystanie zasobów netto					
Wizyty u lekarza POZ	2,93	3,56	-0,6	-6,7 do 3,3	
Wizyty pozaszpitalne	0,42	2,48	-2,1	-6,6 do 0,8	
Hospitalizacje	0,02	0,05	-0,03	-0,12 do 0,03	
Wizyty ambulatoryjne	0,17	0,14	0,02	-0,28 do 0,29	
Liczba opuszczonych dni pracy	5,32	6,56	-1,2	-10,5 do 7,7	
Koszty netto (GBP, 2009)					
Badanie z użyciem antybiotyku	18	-	18		
Leki przepisywane poza badaniem	8,10	5,30	3	-5 do 13	0,57
Łącznie, NHS	192,40	186,70	-93	-372 do 128	0,45
Łącznie, społeczny	713,40	928,10	-215	-155 do 707	0,67

95% PU – 95% przedział ufności; Δ – średnia różnica: penicylina V – placebo; dane do 3 lat

zapalny skóry i tkanki podskórnej [HR=0,38; 95%PU (0,11-1,27)] i u tych, u których nie występował [HR=0,60; 95% PU (0,5-1,44), *p* dla interakcji=0,58]. Podobnie nie stwierdzono różnic w zakresie pierwotnego punktu końcowego u chorych z obecnością obrzęku lub owrzodzenia na początku [HR=0,48; 95% PU (0,16-1,43)] i pod koniec badania [HR=0,58; 95% PU (0,23-1,50), *p* dla interakcji=0,79].

WYKORZYSTANIE ŹRÓDŁA I KOSZTY

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie wykorzystania zasobów i kosztów (tab. 3). Stwierdzono statystycznie nieistotne zmniejszenie całkowitych kosztów NHS w przypadku penicyliny V: (penicylina V – placebo) -93 GBP, 95% PU (-372 do 128 GBP), *p*=0,45, jak również w zakresie szerszych kosztów społecznych: -215 GBP, 95% PU (-1155 do 707 GBP), *p*=0,67 (tab. 3). Pełna analiza kosztochłonności dla badań PATCH I i II zostanie opublikowana osobno.

W obu badanych grupach liczba hospitalizacji spowodowanych koniecznością leczenia nawrotu zapalenia skóry i tkanki podskórnej była mała. Podczas badania wystąpiło 36 epizodów nawrotu choroby, lecz jedynie trzy osoby wymagały przyjęcia do szpitala (dwie w grupie stosującej penicylinę V; jedna w grupie z placebo).

Omówienie

Uzyskane wyniki wskazują, że 6-miesięczna profilaktyka antybiotykowa rozpoczęta po zakończeniu ostrego zakażenia może istotnie zmniejszyć liczbę nawrotów zapalenia skóry i tkanki podskórnej kończyny dolnej. Opisane wyniki są na granicy istotności statystycznej (co oznacza 8% ryzyko, że obserwowane rezultaty są przypadkowe), jednak były interpretowane wobec braku innych danych tego rodzaju, dużej możliwości siły działania oraz konsekwencji potencjalnych korzyści dla rozpiętości wyników.²⁵ Wyniki badania wskazują, że możliwe korzyści wynikające z leczenia wymagają dalszej oceny, zwłaszcza biorąc pod uwagę jego niewielkie koszty, bezpieczeństwo oraz dobrą tolerancję.

Chociaż wyniki badania PATCH II sugerują duży odsetek skuteczności (47% zmniejszenie ryzyka nawrotu zakażenia), profilaktyczne stosowanie penicyliny nie zapobiega wszystkim późniejszym nawrotom róży kończyny dolnej. Wskazuje to, że również inne czynniki odgrywają istotną rolę, determinując późniejsze wystąpienie kolejnego zakażenia. Obserwacja ta pozostaje w zgodzie z wynikami innych badań, z których wynika, że leczenie penicyliną może nie prowadzić do usunięcia bakterii²⁶ i nawet w przypadku stosowania profilaktyki może w przyszłości dojść do nawrotu choroby.²⁷



Uzyskane wyniki są szczególnie istotne, ponieważ walczą z dwoma powszechnymi przekonaniami dotyczącymi terapii róży: a) profilaktyczne stosowanie penicyliny V jest uzasadnione jedynie u chorych z nawrotowym zakażeniem skóry i tkanki podskórnej oraz u obarczonych znanymi czynnikami ryzyka, takimi jak: obrzęk limfatyczny; b) aby postępowanie profilaktyczne przyniosło oczekiwany rezultat musi być długoterminowe (lub niekończące się). Jeśli wyniki uzyskane w badaniu PATCH II zostaną potwierdzone przez innych badaczy, możliwe że chorzy będą rutynowo otrzymywali małe dawki penicyliny V przez 6 miesięcy po wystąpieniu epizodu róży kończyny dolnej. Argumenty za takim postępowaniem są silne. Poprzedni badacze wskazywali, że następstwem ostrego stanu zapalnego skóry i tkanki podskórnej jest upośledzenie drenażu limfy.^{28,29} Dzieje się tak dlatego, że zwyczajowa 7-10-dniowa terapia antybiotykowa w trakcie ostrej fazy zakażenia może być niewystarczająca do całkowitego wyeliminowania bakterii z układu limfatycznego. Z kolei tradycyjne stosowanie profilaktyki antybiotykowej jedynie u chorych z różą nawrotową lub z przewlekłym obrzękiem limfatycznym może być postępowaniem podjętym zbyt późno, aby zapobiec utrwalonemu, nieprawidłowemu drenażowi limfy w obrębie kończyny dolnej, w wyniku czego dochodzi do nawrotów choroby.

Od wielu lat penicylina jest przewlekłe stosowana w przypadku innych chorób, takich jak gorączka reumatyczna, a paciorkowce grupy A od 60 lat pozostają wrażliwe na ten antybiotyk.³⁰ Dlatego jest to bardzo tania metoda postępowania (18 GBP na 6-miesięczny cykl leczenia), cechująca się znaczącymi korzyściami zdrowotnymi. Zakładając NNT wynoszące 8, odpowiada to leczeniu, którego koszt wynosi 144 GBP na zapobiegnięcie epizodowi zapalenia skóry i tkanki podskórnej.

Rozczarowujący jest to, że do badania nie udało się zakwalifikować 400 chorych, co sprawiło, że nie udało się uzyskać wystarczających dowodów opartych na twardych podstawach. Uzyskane wyniki wskazują jednak na potencjalnie istotny efekt ochronny, stały w fazie obserwacji i silny w analizie czułości.

Przyszłe badania poświęcone zapaleniu skóry i tkanki podskórnej mogą czerpać korzyści z badania PATCH II, w zakresie projektowania badania, co może przyczynić się do lepszej rekrutacji uczestników. Rzeczywiście badanie PATCH I, którego wyniki zostaną opublikowane na początku 2012 roku, wprowadza modyfikację w projekcie i sposobie prowadzenia badania, co wynika z przeprowadzenia badania PATCH II. Zrekrutowano

do niego 274 uczestników (105% oryginalnej wielkości grupy). Dokonano następujących zmian w protokole badania: a) zmieniono warunki przystąpienia do badania, tak że chorzy, u których róża wystąpiła w ciągu 6 miesięcy (a nie 3), mogli brać w nim udział; b) zmieniono formularze zgłoszeniowe, tak że lekarze rekrutujący pacjentów mogli skupić się na zasadniczych danych medycznych, z bardziej rutynowym zbieraniem informacji klinicznych w trakcie rozmowy telefonicznej prowadzonej między zespołem centrum koordynującego a uczestnikami przed randomizacją; c) wprowadzenie ogłoszeń dla uczestników w lokalnych mediach (radio, strony internetowe i ogłoszenia w prasie). Ustalając, że podstawowym miejscem opieki w przypadku zapalenia skóry i tkanki podskórnej kończyny dolnej będzie oddział dermatologiczny i stosowanie z antybiotykoterapii raz dziennie (zwykle w domu lub ambulatoryjnie), można poprawić trafność rozpoznań i zapewnić źródło uczestników dla przyszłych badań klinicznych.³

Nie licząc problemu rekrutacji, badanie zostało dobrze przeprowadzone, z oceną zaślepionych wyników oraz rygorystycznym przestrzeganiem zasad leczenia. Trwająca trzy lata obserwacja była wystarczająca, aby ocenić skuteczność terapii, przy czym utrata badanych w okresie obserwacyjnym była niewielka. Samodzielne zgłaszanie przestrzegania ustalonych zasad oraz monitorowanie bezpieczeństwa mogą sugerować, że leczenie było dobrze tolerowane, a badani realizowali schemat terapeutyczny.

Badanie PATCH II zostało zaprojektowane jako postępowanie praktyczne mające na celu odzwierciedlenie codziennej praktyki tak dokładnie jak to tylko możliwe. Kryteria włączenia były dość szerokie, a kontakt z pracownikami opieki zdrowotnej zbliżony do rzeczywistego. Rekrutacja została przeprowadzona w 20 szpitalach w Wielkiej Brytanii oraz południowej Irlandii, stąd badana grupa wydaje się reprezentatywna dla chorych spotykanych w codziennej praktyce specjalistycznej. Możliwe jednak, że choroba u pacjentów zakwalifikowanych do badania była bardziej nasiloną niż u chorych spotykanych w gabinecie lekarza pierwszego kontaktu.

Jest to pierwsze badania zajmujące się profilaktyczną, umiarkowaną długą (6 miesięcy) antybiotykoterapią stosowaną w przypadku chorych z zapaleniem skóry i tkanki podskórnej kończyny dolnej. Obecne wytyczne opierają się na bardzo ograniczonych wynikach badań naukowych, tak więc przedstawione badanie może stanowić cenny dodatek do wiedzy klinicznej.

Co już wiadomo na ten temat?

- Zapalenie skóry i tkanki podskórnej/róża występuje często i jest związane z wysoką zachorowalnością, jak i znacznymi kosztami opieki medycznej.
- Wyniki trzech małych badań klinicznych sugerują, że profilaktyczna antybiotykoterapia może przynosić potencjalną korzyść u pacjentów z nawrotami choroby.
- Aktualne brytyjskie wytyczne powstały na podstawie ograniczonych danych z badań i konsensusie ekspertów.

Co wniosło badanie?

- Uzyskane wyniki sugerują, że stosowanie penicyliny V (250 mg dwa razy dziennie) przez 6 miesięcy po epizodzie róży kończyny dolnej może ograniczyć przyszłe nawroty.
- Powyższe obserwacje wymagają dalszych badań, a wobec braku innych danych dotyczących tego istotnego zagadnienia należy rozważyć ich tymczasowe włączenie do wytycznych klinicznych.

Wyniki badania PATCH I (które mają być dostępne na początku 2012 roku i dotyczące 274 uczestników) rzucą najprawdopodobniej nowe światło na profilaktyczne stosowanie antybiotykoterapii u chorych z nawrotowym zapaleniem skóry i tkanki podskórnej.

PODZIĘKOWANIA

Przeprowadzenie badania było możliwe dzięki wsparciu ze strony U.K. Dermatology Clinical Trials Network (U.K. DCTN), MRC Clinical Trials Unit i Nottingham Clinical Trials Unit.

Autorzy: Kim Thomas, Angela Crook,* Katharine Foster, James Mason, Joanne Chalmers, John Bourke,† Adam Ferguson,‡ Nick Levell,¶ Andrew Nunn* i Hywel Williams. University of Nottingham,* MRC Clinical Trials Unit, University of Durham,‡ Victoria University Hospital, Cork, §Derby Hospital NHS Foundation Trust,¶ Norfolk & Norwich University Hospital. Wszyscy autorzy mieli pełny dostęp do wszystkich danych badania (w tym również do raportu statystycznego i tabel) i mogą ponosić odpowiedzialność za integralność danych i dokładność ich analizy.

Skład zespołu badawczego U.K. DCTN PATCH był następujący: Zespół kierujący badaniem: Peter Featherstone (niezależny przewodniczący), Katharine Foster (menedżer badania), Hywel Williams (główny badacz), Kim Thomas (główny wnioskodawca), Joanne Chalmers (starszy menedżer badań), Neil Cox; (główny klinicysta, zmarły), Andrew Nunn (statystyk), Sarah Meredith (badacz kliniczny /epidemiolog), James Mason (ekonomista zajmujący się służbą zdrowia), Peter Mortimer (dermatolog), David de Berker (dermatolog), Ingrid Salvary (dermatolog).

Zespół zarządzający badaniem: Katharine Foster (menedżer badania), Brenda Cooper (administrator badań klinicznych), Johanna Perdue (administrator badań klinicznych), Lisa Charlesworth (administrator badań klinicznych), Kim Thomas (główny wnioskodawca).

Komitet monitorujący dane: Robert Hills (przewodniczący), Beverley Adriaans (dermatolog), Jane Daniels (starszy menedżer badań).

Badacze zajmujący się naborem do projektu: Nottinghamshire: John English [główny badacz, principal investigator (PI)], Nadia Bassi, Catherine Roberts, Elizabeth Bayliss, Joanne Llewellyn, Kate Potter, Sue Davies-Jones; Durham: Mary Carr (PI), Therese Sripathy; Aberdeen: Tony Ormerod (PI), Linda Lawson; Amersham: Ravi Ratnavel (PI), Arun Acharjya, Sue Hyde, Emma Wilkinson; Bristol: David de Berker (PI); Liverpool: Hazel Bell (PI), Richard Azurdia, Alison Duncan, Kath Panting, Hamish Hunter; Carlisle: Neil Cox (PI, deceased), Kath Gilbanks, Firas Al-Niaini, Lynsey Smith; Salford: Chris Griffiths (PI), Loma Gardner, June Bowden, Jean Bastrilles; Ipswich: Sam Gibbs (PI), Sue Hood; Great Yarmouth: Ingrid Salvary (PI); King's Lynn: Tina Green (PI), Lynda Goodall; Burton on Trent: Peter Cartwright (PI), Helen Nelson, Wendy Worth; Swansea: Debbie Shipley (PI), Lisa Bastin, Lucy Barlow; Cork: John Bourke (PI), Mary Hegarty, Blathin Moriarty; Hull: Shernaz Walton (PI), Rubena Zaman, Karen Rhodes; Watford: Michele Murdoch (PI), Frances Tatnall, Kapila Batta, Daisy Sandhu; York: Calum Lyon (PI); Reading: Ibrahim Nasr (PI), Karen Wilmott; Derby: Adam Ferguson (PI), Vaughan Keeley, Sue Rudd, Katie Riches, Sue Jordan; Norwich: Nick Levell (PI), Abby Macbeth, Anne Marie Skellett, George Millington, Carrie Wingfield, Becky Adcock.

Finansowanie: badanie zostało sfinansowane dzięki uprzejmości Bupa Foundation. Jako niezależna medyczna instytucja dobroczynna miała ona wpływ na projekt badania; zbieranie danych, analizę i interpretację; na pisanie raportu oraz na decyzję o zgłoszeniu pracy do publikacji.

Rola sponsora: niezależne badanie było sponsorowane przez University of Nottingham. Sponsor miał wpływ na projekt badania; zbieranie danych, analizę i interpretację; na pisanie raportu, oraz na decyzję o zgłoszeniu pracy do publikacji.

Uzyskiwanie danych: dane można uzyskać od autora korespondującego pod adresem kim.thomas@nottingham.ac.uk.

Chociaż nie uzyskano zgody, jednak prezentowane dane są anonimowe a ryzyko identyfikacji małe.

Źródła finansowania: badanie zostało sfinansowane z naukowego grantu BUPA Foundation.

Konflikt interesów: wszyscy autorzy wypełnili formularz Unified Competing Interest znajdujący się na stronie www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostępny po uprzednim zapytaniu autora korespondującego) i zadeklarowali: brak wsparcia ze strony jakichkolwiek organizacji w zakresie zgłoszonej pracy; brak finansowych powiązań z jakimkolwiek organizacjami mogącymi być zainteresowanymi zgłoszoną pracą w okresie 3 lat; brak innych związków lub działań mogących wpływać na zgłoszoną pracę.

© Copyright 2012 The Authors. Journal Compilation © 2012 British Association of Dermatologists. This translation of the article Prophylactic antibiotics for the prevention of cellulitis (erysipelas) of the leg: results of the U.K. Dermatology Clinical Trials Network's PATCH II trial by U.K. Dermatology Clinical Trials Network's PATCH Trial Team from British Journal of Dermatology 2011; 166: 169-178 is reproduced with permission of John Wiley&Sons, Inc.

Piśmiennictwo

1. Cox NH, Colver GB, Paterson WD. Management and morbidity of cellulitis of the leg. *J R Soc Med* 1998;91:634-7.
2. Carter K, Kilburn S, Featherstone P et al. Cellulitis and treatment: a qualitative study of experiences. *Br J Nurs* 2007;16:S22-4.
3. Levell N, Wingfield C, Garioch J. Severe lower limb cellulitis is best diagnosed by dermatologists and managed with shared care between primary and secondary care. *Br J Dermatol* 2011;164:1326-8.
4. Haan MN, Selby JV, Quesenberry CP Jr et al. The impact of aging and chronic disease on use of hospital and outpatient services in a large HMO: 1971-1991. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:667-74.
5. Goettsch WG, Bouwes Bavinck JN, Herings RM. Burden of illness of bacterial cellulitis and erysipelas of the leg in the Netherlands. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:834-9.
6. Cox NH. Streptococcal cellulitis/erysipelas of the lower leg. In: Evidence-Based Dermatology (Williams H, Bigby M, Diepgen T, Herxheimer A, Naldi L, Rzany B, eds), 2nd edn. Oxford: Blackwell Publishing, 2008;413-14.



7. Dupuy A, Benchikhi H, Roujeau JC et al. Risk factors for erysipelas of the leg (cellulitis): case-control study. *BMJ* 1999;318:1591-4.
8. Roujeau JC, Sigurdsson AF, Korting HC et al. Chronic dermatomycoses of the foot as risk factors for acute bacterial cellulitis of the leg: a case-control study. *Dermatology* 2004;209:301-7.
9. Mokni M, Dupuy A, Denguezli M et al. Risk factors for erysipelas of the leg in Tunisia: a multicenter case-control study. *Dermatology* 2006;212:108-12.
10. Cox NH. Oedema as a risk factor for multiple episodes of cellulitis/erysipelas of the lower leg: a series with community follow-up. *Br J Dermatol* 2006;155:947-50.
11. Leclerc S, Teixeira A, Mahe E et al. Recurrent erysipelas: 47 cases. *Dermatology* 2007;214:52-7.
12. Kremer M, Zuckerman R, Avraham Z, Raz R. Long-term antimicrobial therapy in the prevention of recurrent soft-tissue infections. *J Infect* 1991;22:37-40.
13. Sjoblom AC, Eriksson B, Jorup-Ronstrom C et al. Antibiotic prophylaxis in recurrent erysipelas. *Infection* 1993;21:390-3.
14. Chakroun M, Ben-Romdhane F, Battikh R et al. Benzathine penicillin prophylaxis in recurrent erysipelas. *Med Mal Infect* 1994;24:894-7.
15. Clinical Resource Efficiency Support Team. Guidelines on the Management of Cellulitis in Adults. Belfast: CREST, 2005. Available at: <http://www.gain-ni.org/Library/Guidelines/cellulitis-guide.pdf> (last accessed 20 September 2011).
16. Sanders CJ, Bruijnzeel-Koomen CA, Sanders CJG, Bruijnzeel-Koomen CAFM. The practice guideline 'Bacterial skin infections' (first revision) from the Dutch College of General Practitioners; a response from the perspective of dermatology. *Ned Tijdschr Geneeskde* 2008;152:1604-5.
17. Dilemmas when managing cellulitis. *Drug Ther Bull* 2003;41:43-6.
18. U.K. Dermatology Clinical Trials Network's PATCH Study Group. Prophylactic antibiotics for the prevention of cellulitis. *J Lymphoedema* 2007;2:34-7.
19. Jorup-Ronstrom C, Britton S. Recurrent erysipelas: predisposing factors and costs of prophylaxis. *Infection* 1987;15:105-6.
20. The NHS Information Centre, Prescribing Support Unit. Prescription Cost Analysis, England 2009. NHS, Information Centre for Health and Social Care, 2010 (data by individual preparation). Available at: <http://www.ic.nhs.uk/statistics-and-data-collections/primary-care/prescriptions/prescription-cost-analysis-england-2009> (last accessed 27 September 2011).
21. Curtis L. Unit Costs of Health & Social Care 2009. Canterbury: Personal Social Services Research Unit, University of Kent, 2010. Available at: <http://www.pssru.ac.uk/pdf/uc/uc2009/uc2009.pdf> (last accessed 27 September 2011).
22. NHS. National Schedule of Reference Costs 2008-09 for NHS Trusts and PCTs. Department of Health, 2010. Available at: http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_111591 (last accessed 27 September 2011).
23. Barber JA, Thompson SG. Analysis of cost data in randomized trials: an application of the non-parametric bootstrap. *Stat Med* 2000;19:3219-36.
24. Thomas KS, the U.K. Dermatology Clinical Trials Network's PATCH Study Group. Studying a disease with no home - lessons in trial recruitment from the PATCH II study. *Trials* 2010;11:22.
25. Hackshaw A, Kirkwood A. Interpreting and reporting clinical trials with results of borderline significance. *BMJ* 2011;343:d3340.
26. Kaplan EL, Johnson DR. Unexplained reduced microbiological efficacy of intramuscular benzathine penicillin G and of oral penicillin V in eradication of group A streptococci from children with acute pharyngitis. *Pediatrics* 2001;108:1180-6.
27. Koster JB, Kullberg BJ, van der Meer JW et al. Recurrent erysipelas despite antibiotic prophylaxis: an analysis from case studies. *Neth J Med* 2007;65:89-94.
28. de Godoy JMP, de Godoy MF, Valente A et al. Lymphoscintigraphic evaluation in patients after erysipelas. *Lymphology* 2000;33:177-80.
29. Damstra RJ, van Steensel MAM, Boomsma JHB et al. Erysipelas as a sign of subclinical primary lymphoedema: a prospective quantitative scintigraphic study of 40 patients with unilateral erysipelas of the leg. *Br J Dermatol* 2008;158:1210-15.
30. Horn DL, Zabriskie JB, Austrian R et al. Why have group A streptococci remained susceptible to penicillin? Report on a symposium *Clin Infect Dis* 1998;26:1341-5.

Profilaktyczna antybiotykoterapia zapobiegająca zapaleniu tkanki łącznej kończyny dolnej (róży). Komentarz

O. Chosidow, L. LE Cleach

British Journal of Dermatology 2012;166:6

Róża, określana w piśmiennictwie amerykańskim mianem powierzchownego zapalenia tkanki łącznej, jest ostrym stanem zapalnym skóry i tkanki podskórnej wywołanym zwykle przez paciorkowce.^{1,2} Przebieg choroby może być ciężki, zwłaszcza u chorych w podeszłym wieku, obciążonych innymi schorzeniami, jednak w przeciwieństwie do zakażeń przebiegających z martwicą nie zagraża ona życiu. Zasadniczym postępowaniem terapeutycznym jest doustna lub dożylna antybiotykoterapia, głównie z użyciem penicylin lub makrolidów/streptograminy, trwająca 10-20 dni i prowadzona w warunkach ambulatoryjnych. W przeglądzie bazy Cochrane z roku 2010 stwierdzono jednak, że

trwania terapii wymagają dokładniejszej oceny, zwłaszcza wśród chorych niehospitalizowanych.³ Postępowanie powinno zawierać również ocenę czynników ryzyka rozwoju róży, zwłaszcza uszkodzenia ochronnej bariery skórnej i obrzęku kończyny donej.⁴ W rzeczywistości nawroty są głównym swoistym powikłaniem róży; występują u 10-50% pacjentów, a czynniki ryzyka są najwyraźniej zbliżone do spotykanych w przypadku zakażeń incydentalnych.^{5,6} Co należy zrobić, aby zapobiec nawrotom choroby, które mogą prowadzić do znacznego obrzęku limfatycznego (z konsekwencjami czynnościowymi i estetycznymi) i w konsekwencji do wzrostu ryzyka nawrotów choroby i prawdopodobnie zwiększenia ciężkości jej przebiegu?

W komentowanym artykule opisano badanie kliniczne porównujące 6-miesięczną profilaktyczną terapię penicyliną V (250 mg 2 razy/24 h) lub placebo u chorych leczonych wcześniej z powodu róży kończyny dolnej (pierwszy przypadek i nawroty).⁷ Iloraz zagrożeń wskazuje, że antybiotykoterapia zmniejsza ryzyko nawrotu o 47%, z występowaniem powtarzających się zakażeń u 12 z 60 uczestników badania (20%) otrzymujących penicylinę V vs 21 z 63 uczestników badania (33%) otrzymujących placebo (różnica bezwzględna 13,3%, 95% przedział ufności -2,4 do 28,1). Należy pochwalić autorów za przeprowadzenie badania dotyczącego choroby, o której dostępnych jest mało danych, i za jasne przedstawienie uzyskanych wyników. Nie udało się jednak sprostować założeniom rekrutacji i zalecanie stosowania profilaktycznej antybiotykoterapii jest trudne do interpretacji i ekstrapolacji.

Rekrutacja hospitalizowanych chorych na różę wydaje się trudna dlatego, zwłaszcza w krajach zachodnich, że większość z nich pozostaje pod opieką lekarzy pierwszego kontaktu, a aktualne wytyczne zalecają, przynajmniej w odniesieniu do typowych przypadków, prowadzenie doustnej lub dożylniej terapii antybiotykowej w warunkach ambulatoryjnych, dla wygody i obniżenia kosztów. W obecnym badaniu francuskim dotyczącym róży badacze napotykać na ten sam problem (www.clinicaltrials.gov randomizowane badanie równoważności porównujące krótkotrwałą terapię amoksyliny do jednego ze zwyczajowych sposobów leczenia róży kończyny dolnej. NCT01059123). Dlatego w przyszłych badaniach należy wykorzystać zarówno projekt tego badania, jak i logistyczne wskazówki jego autorów.

Ponadto, chociaż profilaktyczna antybiotykoterapia może być skuteczna, wielkość efektu była niewielka z trzech zasadniczych powodów. Po pierwsze, jak założono w kryteriach wykluczenia, 80% populacji nie doświadczyło wcześniejszych epizodów róży, co zmniejszało prawdopodobieństwo jej nawrotu w porównaniu z populacją, w której dochodziło do ponownego wystąpienia choroby i wyjaśniało co najmniej 70% brak nawrotu w przypadku przyjmowania placebo. Prawdopodobnie lepiej by było zidentyfikować pacjentów obarczonych dużym ryzykiem nawrotu po pierwszym wystąpieniu choroby niż narażać ponad 2/3 populacji na niepotrzebną 6-miesięczną antybiotykoterapię. Obecność ciężkiego obrzęku lub obrzęku limfatycznego

można stanowić kryterium, jako że wystąpienie róży może być związane z subklinicznym obrzękiem limfatycznym.⁸ Wyniki trwającego badania PATCH I prowadzonego w grupie pacjentów z co najmniej dwoma nawrotami choroby powinny być pouczające. Po drugie jest kilka możliwości postępowania profilaktycznego, np.: doustne stosowanie fenoksymetylopenicyliny, amoksyliny i penicylina benzatynowa podawana domięśniowo, a ich skuteczność, koszty terapii i wskaźnik zastosowania się pacjenta do zaleceń mogą nie być takie same. Po trzecie, optymalna kontrola czynników ryzyka jest niezbędna do zwiększenia skuteczności każdej strategii antybiotykowej w leczeniu róży nawrotowej, tj. stosowanie pończoch uciskowych lub preparatów przeciwgrzybiczych (miejscowych lub ogólnych w zależności od rozległości i lokalizacji zmian).⁹

Department of Dermatology, Hospital Henri Mondor | UPEC Université Paris-Est Val de Marne, Creteil, France.

E-mail: olivier.chosidow@hmn.aphp.fr.

Nie zgłoszono konfliktu interesów.

© Copyright 2012 The Authors. Journal Compilation © 2012 British Association of Dermatologists. This translation of the article Prophylactic antibiotics for the prevention of cellulitis (erysipelas) of the leg. A commentary from British Journal of Dermatology 2012; 166: 6 is reproduced with permission of John Wiley&Sons, Inc.

Piśmiennictwo

1. Bernard P, Chosidow O, Vaillant L; on behalf of the French Erysipelas Study Group. Oral pristinamycin versus standard penicillin regimen to treat erysipelas in adults: randomized, non-inferiority, open trial. *BMJ* 2002;325:864-9.
2. Swartz MN. Clinical practice. Cellulitis. *N Engl J Med* 2004;350:904-12.
3. Kilburn SA, Featherstone P, Higgins B, Brindle R. Interventions for cellulitis and erysipelas. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 6:CD004299.
4. Mokni M, Dupuy A, Denguezli M et al. Risk factors for leg cellulitis in Tunisia: a multicenter case-control study. *Dermatology* 2006; 212:108-12.
5. Cox NH. Oedema as a risk factor for multiple episodes of cellulitis /erysipelas of the lower leg: a series with community follow-up. *Br J Dermatol* 2006;155:947-50.
6. Leclerc S, Teixeira A, Mahe' E et al. Recurrent erysipelas: 47 cases. *Dermatology* 2007; 214:52-7.
7. Thomas K, the U.K. Dermatology Clinical Trials Network's PATCH Trial Team. 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.
8. Soo JK, Bicanic TA, Heenan S, Mortimer PS. Lymphatic abnormalities demonstrated by lymphoscintigraphy after lower limb cellulitis. *Br J Dermatol* 2008;158:1350-3.
9. Roujeau JC, Sigurgeirsson B, Korting HC et al. Chronic dermatomycoses of the foot as risk factors for acute bacterial cellulitis of the leg: a case-control study. *Dermatology* 2004;209:301-7.

KOMENTARZ



Dr hab. n. med.

Anita Hryncewicz-Gwózdź

Katedra i Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii Akademii
Medycznej we Wrocławiu

➤ Bakteryjne zakażenie skóry i tkanki podskórnej jest częstym schorzeniem. Choroba może mieć różny obraz kliniczny i przebiegać ze zróżnicowanym nasileniem. Zakażenie dotyczące skóry i tkanki podskórnej bez nekrozy kwalifikowane jest jako róża. Wymaga różnicowania z zakażeniami przebiegającymi z powstawaniem ropni, wysięku oraz procesu nekrotycznego. Te odmienne postaci zakażeń skóry i tkanki podskórnej są związane z innymi czynnikami sprzyjającymi zakażeniu, są

często wywołane przez inne bakterie i wymagają innego postępowania terapeutycznego. Róża występuje z częstością ok. 1 zachorowania na 1000 osób na rok. Czynnikiem zakaźnym najczęściej wywołującym różę pozostają paciorkowce wrażliwe na penicylinę. Pewne czynniki sprzyjają występowaniu tego zakażenia na podudziach, są to: zmiany chorobowe stóp, które mogą być wrotami zakażenia dla paciorkowców. Najczęściej jest to grzybica stóp z obecnością maceracji i wyprzenia w fałdach międzypalcowych. Sprzyjającym czynnikiem jest również otyłość oraz utrzymujący się obrzęk podudzi będący wynikiem niewydolności krążenia żylnego lub chłonnego. Najczęstszym powikłaniem róży są nawroty choroby. Obserwuje się je głównie u osób otyłych, u których występują obrzęki i owrzodzenia podudzi. Pojedynczy epizod róży z zakażeniem skóry tkanki podskórnej z zajęciem procesem chorobowym naczyń chłonnych może prowadzić do zmniejszenia wydolności czynno-

ściowej układu limfatycznego a zatem potęgowania zastoiu chłonki i utrwalania obrzęku. Zgodnie z zaleceniami terapeutycznymi antybiotykoterapia w przypadku pojedynczego epizodu róży powinna trwać 2 tygodnie, a w róży nawrotowej 3 tygodnie. Mimo takiego leczenia może ono nie doprowadzić do całkowitego wyeliminowania czynnika patogennego. Wielu autorów wskazuje na konieczność wielomiesięcznej profilaktyki antybiotykowej u chorych cierpiących na nawrotową różę i z utrwalonym obrzękiem kończyn dolnych. Utrzymywanie się subklinicznych zakażeń już po pierwszym epizodzie róży może być także źródłem nawrotów.

Autorzy artykułu przeprowadzili randomizowane badanie kliniczne skuteczności i bezpieczeństwa stosowania profilaktyki nawrotów róży u pacjentów którzy przebyli jeden lub niewielką liczbę epizodów róży. W badaniu brało udział 123 pacjentów, którzy przebyli różę. U większości z nich (79%) był to jedyny epizod tej choroby. Chorzy zostali losowo przydzieleni do dwóch grup: przyjmujących przez pół roku penicylinę V (fenoksymetylopenicylinę) lub placebo. Obserwacje w kierunku nawrotu zakażenia prowadzono do 3 lat. Wyniki badania są bardzo cenne, gdyż jak dotąd opublikowano niewiele tego typu opracowań, które dotyczyły małych grup pacjentów. Na podstawie badania klinicznego stwierdzono, że stosowanie przez pół roku penicyliny V w dawce 2×250 mg (400 000 jednostek) zmniejsza częstość występowania nawrotu róży na podudziu o 45%. Liczba działań niepożądanych obserwowanych w badaniu była podobna w grupie przyjmującej lek i przyjmującej placebo. Zwraca uwagę bardzo precyzyjny dobór

pacjentów do próby tak, aby znalazły się osoby, które przebyły zakażenie paciorkowcami wrażliwymi na penicylinę. Nie kwalifikowano zatem chorych, u których przed różą stwierdzano owrzodzenie w obrębie podudzia, przeszli oni zabiegi operacyjne lub wystąpił uraz tej okolicy. Okoliczności te zwiększają prawdopodobieństwo zakażenia innymi bakteriami niż wrażliwe na penicylinę paciorkowce. Autorzy podkreślają, że zastosowanie wczesnej profilaktyki zakażenia wywołanego przez paciorkowce, bakterie które od dziesiątek lat pozostają wrażliwe na penicylinę, może przynieść duże korzyści. Wdrożenie profilaktyki penicyliną V po pierwszym epizodzie róży a nie jedynie w przypadku róży nawrotowej może zapobiegać uszkodzeniu naczyń chłonnych kończyn dolnych i nawrotom zakażeń. Autorzy zwracają również uwagę na nieduży koszt takiego postępowania. Słabą stroną badania, na co wskazują autorzy i komentujący Chosidow i Le Cleach, była zbyt mała liczba pacjentów biorących udział w badaniu. Pierwotnie planowano przebadanie 400 chorych, gdyż umożliwiłoby to uzyskanie wysoce miarodajnych obliczeń statystycznych. Problemy z rekrutacją nie pozwoliły na włączenie do badania takiej liczby chorych. Obecnie opracowywane są wyniki drugiego badania (PATCH I), które uzupełni obserwacje. Na szczególne podkreślenie zasługuje uwaga w komentarzu Chosidow i Le Cleach, że dla zoptymalizowania profilaktyki antybiotykowej bardzo ważne jest eliminowanie lokalnych czynników sprzyjających róży, czyli ograniczanie obrzęku poprzez stosowanie pończoch uciskowych, leczenie zakażeń grzybiczych stóp, walka z nadwagą.