

A krónikus bőrsebek mikrobiológiai jellemzői

The microbiological features of chronic skin wounds

DOBÁK ANDRÁS DR.¹, KÁKONYI ILDIKÓ DR.²

Péterfy Sándor Kórház-Rendelőintézet és Manninger Jenő Országos Traumatológiai Intézet,
Budapest¹

Corden Központi Mikrobiológiai Laboratórium, Budapest²

ÖSSZEFOGLALÁS

Szerzők krónikus sebekből végeztek mikrobiológiai vizsgálatokat. 115 fféle speciést sikerült izolálni, de a minták kétharmadánál ugyanaz a nyolc-tíz baktérium species dominált, melyek gyakran multirezisztensek. A seb felszínén képződött biofilm nehézséget jelent nemcsak a mikrobiológiai vizsgálatok, hanem a terápia szempontjából is. A biofilm-ben több fféle baktérium tapad meg, a krónikus sebek legtöbbször polymikrobásak. Szerzők összefoglalják a mintavétellel kapcsolatos tudnivalókat, a gyakoribb baktériumok rezisztencia viszonyait, és a lokális és szisztémás terápiás lehetőségeket.

Kulcsszavak:
krónikus sebek – biofilm
– polymikrobás infekció
– multirezisztens kórokozó

SUMMARY

Authors performed microbiological culturing of chronic skin infections. 115 bacterial species were identified. Eight-to-ten species comprised about two-thirds of the pathogens. These frequently isolated bacteria often proved to be multidrug-resistant. Biofilms formed on the surface of the infected area pose a challenge not only for microbiological diagnosis but therapy. These biofilms include multiple species, and consequently, chronic skin infections are often polymicrobial. Authors review relevant information related to sampling, discuss the antibiotic resistance profiles of the most common species and local- and systemic therapeutic options.

Key words:
chronic skin infection – biofilm
– polymicrobial infection
– multidrug-resistant pathogen

Krónikus sebek a 60 év feletti lakosság kb. 3%-át érintik, a főbb okok a diabeteszes neuropátia, artériás vagy vénás keringési zavar, trauma, kompressziós eredet. A baktériumok (szinte mindig a környező bőrfelszín normál flórája és a környezetből származó mikrobák) a sebeket egy idő után 100% biztonsággal kontaminálják, ekkor még csak megtapadnak a felszínen, de még nem szaporodnak. A következő fázisban a baktériumok, ha kedvező feltételekhez jutnak, osztódní kezdenek és elszaporodnak, de még nem zavarják meg a sebgyógyulás folyamatát, nem okoznak infekciót. Ezt nevezzük kolonizációnak. Ha ilyenkor leoltást végzünk a seb felületéről, előfordul, hogy akár többféle, fakultatív patogén és kevésbé patogén (normál flóra részét alkotó) mikrobát sikerül kitenyészteni (1), de infekció hiányában ennek semmiféle terápiás következménye nincs. A seb fertőződés folyamatának a következő része, amikor a baktériumok már nagyobb számban elszaporodtak, és patogenitási faktoraik révén a szervezet immunválaszát kiváltva lokális gyulladást, infekciót okoznak. Az átmenet a kolonizáció és a gyulladás

között krónikus sebek esetén gyakran lassan megy végbe, és a tünetek is folyamatosan alakulnak ki, először esetleg a seb sérülékenységében, vérzékenységében mutatkozik, majd fájdalom, kellemetlen szag jelentkezik, később kialakulnak a gyulladás klasszikus tünetei (duzzanat, melegség, bőrpír, fájdalom, váladékozás, kellemetlen szag). Kórokozótól és a beteg immunstátuszától függően szisztémás fertőzés, szepszis, széptikus sokk is kialakulhat, nem elhanyagolható halálózással (2).

Felmerül a kérdés, hogy a sebfertőzés folyamatának melyik fázisában, hogyan vegyünk mintát mikrobiológiai vizsgálat céljából, milyen vizsgálatot kérjünk, és hogyan értékeljük a kapott eredményt.

Az világos, hogy a sebfertőzés első két fázisában (kontamináció és kolonizáció) nem érdemes mikrobiológiai vizsgálatot végezni, lokális, kis kiterjedésű infekció esetén sem feltétlenül, de mélyre terjedő, esetleg gyorsan terjedő, vagy szisztémás tünetekkel járó fertőzés esetén lehetőség szerint mindig végezzünk mikrobiológiai vizsgálatot.

Levelező szerző: Dobák András dr.
e-mail: dobak56@gmail.hu

Fontos, hogy a mikrobiológiai mintavétel megfelelő időben és megfelelő módon történjen. Mintavételi eszközként megfelel a hagyományos pálcás módszer is, transzport táptalajjal együtt használva. Lehetőleg ne gyapotból készült vattapálcát használjunk, hanem inkább műszálást, a gyapotban megmaradt lanolin gátolhatja bizonyos baktériumok növekedését. Mintavétel előtt a seb környékét fertőtlenítsük le, a sebet tisztítsuk meg steril fiziológiás sóoldattal, a törmelékét távolítsuk el. A vattapálcával a seb alapjából vagy a széli részekből, amerre az infekció láthatólag terjed, vegyünk mintát, a pálcát végig görgetve a feltételezett fertőzött területen. Mintavétel után a pálcát süllyesszük transzport közegbe (Stuart vagy Amies), és lehetőleg két órán belül juttassuk el a mikrobiológiai laboratóriumba. Nagyobb mennyiségű, mélyről ürülő váladék esetén megfelel a fecskendő mintavétel is, tű helyett műanyag kupakkal zárjuk le a fecskendőt, úgy küldjük a laboratóriumba. A fecskendőben küldött minta alkalmasabb mikroszkópos kenet készítésére és anaerob tenyésztésre, sürgős esetben az azonnal elvégzett Gram-festés is informatív lehet. Kimetszéssel is nyerhetünk mintát kvantitatív tenyésztés céljából, a gyakorlatban azonban nem sokkal informatívabb a pálcás módszernél-sokkal inkább számít az, hogy mi a kórokozó és mennyire virulens, mint az, hogy milyen számban tudtuk kimutatni. Például a *Streptococcus pyogenes* kisebb csíraszámában is komolyabban kell venni, mint adott esetben egy nagy csíraszámában jelen levő, Gram-negatív, fakultatív patogén baktériumot.

Szisztémás tünetek esetén (hidegrázás, láz, vérnyomás esés) ne feledkezzünk meg haemocultura vételéről sem, hidegrázáskor, a láz kezdetekor vagy folyamatos láz esetén 20 perc különbséggel két alkalommal aerob-anaerob palackokba vegyünk le vérmintát a gyártó előírása szerinti mennyiségben, általában 8-10 ml-t palackonként. A haemocultura palackokat szobahőmérsékleten tartjuk, mintavétel előtt a gumidugót is fertőtleníteni kell, a behatási időt tartjuk be. A vérvételhez lehetőleg szárnyas tűs, zárt szerelékkel használunk, vérvétel után a palack tartalmát néhányszor forgassuk össze. A palackokat lehetőleg két órán belül juttassuk a mik-

robiológiai laboratóriumba, szállításig tartjuk szobahőmérsékleten.

A tenyésztéshez szükséges idő aerob baktériumok többsége esetén 16-18 óra, tápigényes, lassan növekvő baktériumoknál és anaeroboknál több nap is lehet, de például a gázzangrénáért gyakran felelős *Clostridium perfringens* is legtöbbször megnő egy nap alatt.

A tenyésztést (és a hatékony antibiotikus terápiát) megnehezítheti, hogy a sebváladékokban egy idő után biofilm alakulhat ki a baktériumok által termelt EPS (extracelluláris polymer szubsztancia) révén (3). A biofilmben elszaporodott baktériumok kölcsönhatásban állnak egymással, többsejtű szervezetként viselkednek. Az antibiotikumokkal szembeni rezisztencia a planktonikus fázisban lévő (amit valójában vizsgálunk) baktériumokhoz képest nagyságrendekkel nőhet.

Laboratóriumunk 2018-ban 5573 sebváladékot dolgozott fel, ebből 3057 felszíni minta volt, 2516 minta anaerob tenyésztésre is alkalmas, mély szöveti minta. A felületes sebváladékokból 90 féle baktériumot tudunk kimutatni, az anaerob módon is tenyésztett mintákból 115 félélt. Identifikálásra MALDI-TOF tömegspektrometriás elven működő rendszert használtunk (1. táblázat). Sok esetben egy mintából több féle baktérium is kitenyésztett, a krónikus sebek infekciói általában polymikrobiálisak (4).

A kitenyésztett kórokozók nagyjából kétharmada 8-10 speciest ölel fel, az összes többi a maradék egyharmad. Hasonló következtetésre jutottak Benjamin A. Lipsky és Christopher hogy egy tanulmányukban, amikor a hagyományos tenyésztéses eljárást hasonlították össze molekuláris módszerrel krónikus sebek esetén (5). Bonyolítja a helyzetet, hogy a leggyakrabban előforduló kórokozók között sok a multirezisztens, egyedül a béta-hemolizáló Streptococcusok penicillin iránti érzékenysége nem változott (6).

A gyakrabban előforduló speciestek antibiotikum érzékenységét a 2., 3. táblázat mutatja be:

A krónikus sebekben szinte mindig előforduló *Staphylococcus aureus* törzsek 18%-a volt meticillin-rezisztens. Ebben az esetben elsőként választandó antibiotikum a vancomycin, alternatívaként teicoplanin, sulfamethoxazol-tri-

Kórokozó megnevezése	Felületes sebváladék (%)	Felületes sebváladék – lábszárfehély (%)	Mélyszöveti sebváladék (%)
Staphylococcus aureus	21,5	22,9	15
Pseudomonas aeruginosa	13,2	19	7,6
Proteus mirabilis	10,1	11,5	4,9
Escherichia coli	12	8,5	13,3
Enterococcus faecalis	5	4,2	8,6
Béta-hemolizáló Streptococcusok	5,3	3,5	3,5
Enterobacter cloacae	3,3	2,9	2,0
Klebsiella pneumoniae	4,4	2,3	4,5
Egyéb baktériumok	37,2	24,6	40,6

1. táblázat

A baktériumok százalékos eloszlása sebváladékokban

Antibiotikum	Staphylococcus aureus	Enterococcus faecalis	Streptococcus pyogenes
	Amoxicillin-clavulánsav	81,6	99,6
Ampicillin		99,6	100
Ciprofloxacin	79,4		
Clindamycin	77,1		88,2
Ceftriaxon			100
Cefuroxim	81,6		100
Erythromycin	76		88,2
Gentamicin	98		
Imipenem		99,8	100
Levofloxacin		77,2	
Linezolid		100	
Mupirocin	99,4		
Moxifloxacin	72,9		
Oxacillin	81,7		
Penicillin	16,5		100
Rifampicin	99,6		
Sulfametoxazol-trimethoprim	99		90,3
Tetracycline	91,8		
Tigecyclin	99,9	100	
Vancomycin	100	99,6	100

2. táblázat
Gram-pozitív baktériumok antibiotikum érzékenysége

Antibiotikum	Esvherichia coli	Klebsiella pneumoniae	Proteus mirabilis	Enterobacter sp.	P.aeruginosa
Amikacin	95,1	80,9	92,9	97,6	93,5
Amoxicillin-clavulánsav	70,5	60,5	94	0,0	0,0
Ampicillin	40,9	0,0	61,6	0,0	0,0
Ceftazidim	84,9	64,4	97	86,5	82,6
Ciprofloxacin	78,3	71,7		93,8	
Colistin	-	-		100	100
Cefepime					86,5
Ceftriaxon	84,9	64,4		85,8	
Cefuroxim	83,7	63,8		16,1	
Doripenem					88,1
Ertapenem	99,9	99,7	100	96,9	
Gentamicin	92	81,7	84	95,5	90,2
Imipenem	100	100	100	99,3	85,6
Meropenem	100	100	100	99,3	85,6
Sulfamethoxazol-trimethoprim	75,6	64,4	53,9	88,1	
Tobramycin	91,3	72	86,8	94,4	91,3
Piperacillin-tazobactam	94,4		100		82,2

3. táblázat
Gram-negatív baktériumok antibiotikum érzékenysége

methoprim, doxycyclin, linezolid vagy rifampicin (csak kombinációban!) jön szóba. Meticillin érzékenység esetén elsőként választandó a cefalozin vagy clindamycin, alternatív szer lehet az amoxicilli-clavulánsav, cefuroxim, levofloxacin vagy moxifloxacin. Indukálható clindamycin rezisztencia előfordulhat.

A béta-hemolizáló streptococcusok megtartották penicillin iránti érzékenységüket, elsőként választandó antibiotikum a penicillin G, alternatív terápiaként az összes béta-laktám, erythromycin, clindamycin. Indukálható clindamycin rezisztencia előfordul, erythromycin rezisztencia esetén clindamycin adását inkább kerüljük el. B csoportú Streptococcus esetén (Streptococcus agalactiae) ampicillin hatékonyabb a penicillinnél.

Enterococcus faecalis rezisztens cefalosporinokra, macrolidokra, clindamycinre. Elsőként választandó ampicillin+gentamicin, alternatív vancomycin + gentamicin, vancomycin rezisztencia esetén linezolid vagy tigecyclin. A carbapenemek közül ampicillin érzékenység esetén imipenem hatékony. Ampicillin érzékenység amoxicillinre, amoxicillin-clavulánsavra és piperacillin-tazobactámra is vonatkozik.

Pseudomonas aeruginosa rezisztens első- és második generációs cefalosporinokra, cefotaximra, ceftriaxonra. Elsőként választandó piperacillin-tazobactam vagy ceftazidim vagy imipenem + aminoglikozid. Alternatív: ciprofloxacin + aminoglikozid, colistin, ceftazidim-avibactam, ceftolozan-tazobactam.

Az Enterobacteriales családba tartozó baktériumok („bélbaktériumok”) rezisztensek benzilpenicillinre, glycopeptidekre, makrolidokra, linkozamidokra, rifampicinre, linezolidra.

Az egyik leggyakrabban kitenyészített *E. coli* törzsek közül már 10% körüli a multirezisztensek aránya, ezek többször ESBL termelők. Elsőként választandó az amoxicillin-clavulánsav, cefalosporinok, szulfamethoxazol-trimethoprim, ciprofloxacin.

Klebsiella pneumoniae ritkábban fordul elő, de gyakrabban multirezisztens. Ugyan ritkán, de találtunk már carbapenem-, sőt colistin rezisztens törzset is (7). Természetes rezisztenciája van ampicillinre. Elsőként választandó: harmadik generációs cefalosporin, fluorokinolon. Alternatív szer az amoxicillin-clavulánsav, imipenem, piperacillin-clavulánsav.

Az Enterobacter specieseknek természetes rezisztenciájuk van első-és második generációs cefalosporinokra, ampicillinre, amoxicillin-clavulánsavra. Elsőként választandó imipenem vagy meropenem, vagy piperacillin-tazobactam + aminoglikozid.

A *Proteus* specisek rezisztensek tetracyclinre, tigecyclinre, colistinre, a *Proteus vulgaris* törzsek első-és második generációs cefalosporinokra, ampicillinre is. Elsőként választandó harmadik generációs cefalosporin vagy fluorokinolon. Alternatív: szulfamethoxazol-trimethoprim, ertapenem, piperacillin-tazobactam.

Fertőzött krónikus seb kezelésénél mindig alaposan gondoljuk meg, hogy lokális vagy szisztémás terápiát választunk-e (4., 5.táblázat). Alapelveként vehetjük, hogy szisz-

Lokális antiszeptikus szerek
Ecetsav 0,25%, 0,5%, 1,0%
Chlorhexidin gluconate 2%, 4%
Hexachlorophen 3%
Jód (lugol oldat)
Povidone jodin
Nátrium hypochlorit 0,125%, 0,25%, 0,5%
Hidrogén peroxid 1%, 3%
Ezüst nitrát 0,5%, 10%, 25%
Ezüst kolloid

4. táblázat

Lokálisan adható antiszeptikus szerek

Lokálisan használható antibiotikumok
Bacitracin 500 N.E.
Fusidic acid 2%
Gentamicin 0,1%
Metronidazol 0,75%
Mupirocin 2%
Neomycin 0,5%
Polymixin B 5000 N.E.
Sufacetamid 10%

5. táblázat

Lokálisan adható antibiotikumok

témás kezelést csak szisztémás tünetek esetén indikáljunk kifejezett gyulladáshoz vezető tünetek nélküli, rossz keringésű végtag esetén szisztémásan adott antibiotikum aligha ér el terápiás szintet az infekció helyén, a feleslegesen adott antibiotikumnak a beteg inkább a kárát látja.

A lokális antibiotikum kezelés több szempontból is előnyös lehet: az infekció helyén magas antibiotikum koncentráció érhető el (nagyságrendekkel is meghaladhatja a szisztémás adagoláskor elérhető szintet), korlátozott a szisztémás felszívódás és így az esetleges toxicus mellékhatások esélye, valamint rezisztencia is ritkábban alakul ki (5). A betegek általában jól tűrik, és minden esetben ambulánsan és otthon is használható. A lokális kezelésnek hátrányai is vannak: korlátozott a lokálisan alkalmazható antibiotikumok száma, nagy felületű sebeknél szisztémás felszívódással is számolni kell. Bonyolult a szükséges dózis kiszámítása, bizonyos szerek használatánál kontakt dermatitisszel is előfordulhat. A gyakori használat károsan befolyásolhatja a sebgyógyulás folyamatát és a bőr normális mikrobiomjának az összetételét.

Összefoglalás

Szisztémás antibiotikus kezelést csak akkor válasszunk, ha a szisztémás fertőzés evidensnek látszik. Gondoljunk arra, hogy a krónikus sebek infekciói mindig polymikrobiálisak, mélyre terjedő folyamatokban anaerob kórokozókval is

számolni kell. Nem árt tisztában lenni a helyi rezisztencia viszonyokkal, és minél régebbi egy fertőzés, annál nagyobb az esélye, hogy multirezisztens kórokozók állunk szemben.

IRODALOM

1. *Dissemond J., Schmid E. N., Esser S. és mtsai.*: Bacterial colonization of chronic wounds. Studies on outpatients in a university clinic with special consideration of ORSA Hautarzt, (2004) 55(3), 280-288.
2. *Galpin J. E., Chow A. W., Bayer A. S., Guze L. B.*: Sepsis associated with decubitus ulcers. Am J Med. (1976) 61, 346-350.
3. *Percival S. L., McCarty S., Lipsky B. A.*: Biofilm and Wounds: An Overview of the Evidence Adv Wound Care(New Rochelle) (2015) 4(7), 373-381.
4. *Buch P. J., Yunrong Chai Y., Goluch E. D.*: Treating Polymicrobial Infections in Chronic Diabetic Wounds. Clinical Microbiology Reviews. (2019) 10.1128/CMR.00091-18
5. *Lipsky B. A., Hoey C.*: Topical antimicrobial therapy for treating chronic wounds. Clin Infect Dis, (2009) 49(10), 1541-1549.
6. *Arvand M., Marlies Hoeck M., Hahn H. és mtsai.*: Antimicrobial resistance in Streptococcus pyogenes isolates in Berlin. (2000) Journal of Antimicrobial Chemotherapy. (2000) 46(4), 621-624
7. *Tóth Á., Damjanova I., Puskás E. és mtsai.*: Emergence of a colistin-resistant KPC-2-producing Klebsiella pneumoniae ST258 clone in Hungary (2010) Eur J Clin Microbiol Infect Dis DOI 10.1007/s10096-010-0921-3

Érkezett: 2019. 09. 23.

Közlésre elfogadva: 2019. 09. 30.

HAZAI HÍREK

Áder János Köztársasági Elnök
a magyar–német tudományos és orvosi kapcsolatok ápolása érdekében végzett
példamutató munkája elismeréseként

dr. Peter Karl Kohl,
a Magyar–Német Dermatológiai Társaság elnökségi tagja, volt elnöke,
a berlini Gábor Dénes Társaság alelnöke részére a

MAGYAR ARANY ÉRDEMKERESZT

polgári tagozata kitüntetést adományozta

(MAGYAR KÖZLÖNY • 2019. évi 143. szám 5923; Budapest, 2019. július 22.)