

Mgr Karolina Kruszevska

Analiza wyników badań mikrobiologicznych i zastosowanej antybiotykoterapii u pacjentów z ranami przewlekłymi

STRESZCZENIE

Wstęp: Rany przewlekłe, do których należy zespół stopy cukrzycowej (ZSC) i owrzodzenia żyłne podudzi (OŻP) stanowią globalny problem zdrowotny, którego leczenie pochłania ogromne środki finansowe, a w szczególności leczenie powikłań.

Ponad 422 mln ludzi na całym świecie oraz ponad 2,2 mln osób w Polsce cierpi z powodu cukrzycy i liczba ta będzie wciąż rosła, ze względu na coraz częściej obserwowaną wśród populacji otyłość. ZSC to najcięższe powikłanie cukrzycy, które dotyczy 15-25% chorych na cukrzycę. Występowanie otyłości i cukrzycy związane jest ze zmianą stylu życia oraz odżywiania. Spożywanie wysokokalorycznych, nieregularnych posiłków, brak aktywności fizycznej, siedzący lub stojący tryb pracy przyczynia się także do rozwoju niewydolności żyłnej, co w konsekwencji doprowadza do powstania OŻP, które w USA dotyczą blisko 7 mln osób, a w Polsce występują u 1% populacji w grupie między 60. a 80. r. życia, głównie u kobiet. Najpoważniejszym powikłaniem w leczeniu ran przewlekłych są zakażenia, które w przypadku ZSC mogą doprowadzić do amputacji kończyny dolnej i niepełnosprawności.

Analiza poszczególnych elementów terapii stosowanej w leczeniu ZSC i OŻP oraz jej skuteczności może okazać się pomocna w ujednoliceniu całego procesu leczenia, szczególnie w zakresie antybiotykoterapii, której stosowanie jest obecnie dyskutowane w świetle występującej oporności bakteryjnej. Leczenie ran w przebiegu ZSC i OŻP powinno być prowadzone kompleksowo przez zespół interdyscyplinarny, a także powinno obejmować leczenie chorób współistniejących, mogących zaburzać proces gojenia ran.

Cel badań: Celem pracy była analiza flory bakteryjnej w zakażonych ranach ZSC i OŻP, analiza antybiotykoterapii empirycznej i celowanej w leczeniu ZSC i OŻP oraz analiza czynników wpływających na czas antybiotykoterapii i czas gojenia ran ZSC i OŻP.

Materiał i metoda: Badanie o charakterze retrospektywnym objęło 118 przypadków ZSC u 98 pacjentów oraz 30 pacjentów z OŻP leczonych w Klinice Leczenia Ran w Warszawie w latach 2014 – 2018. Dobór grupy miał charakter losowy, oparty o przyjęte kryteria włączenia do badania.

W celu uzyskania danych do analizy przeprowadzono analizę dokumentacji medycznej pacjenta. Zebrane dane obejmowały: dane socjodemograficzne, informacje o ranach, zastosowane leczenie, wyniki badań mikrobiologicznych, które wykonano podczas pierwszej wizyty oraz dane dotyczące zastosowanej antybiotykoterapii empirycznej i celowanej w leczeniu zakażeń ZSC i OŻP.

W celu oceny zgodności zastosowanej antybiotykoterapii empirycznej i celowanej pacjentów z ZSC i OŻP podzielono na następujące podgrupy: NEA (non empiric antibiotic - bez antybiotyku empirycznego), NTA (non targeted antibiotic - bez antybiotyku celowanego – na podstawie antybiogramu), ETA (empiric, targeted antibiotic – z antybiotykiem empirycznym i celowanym), ETA+ (empiric, targeted antibiotic plus - zgodność antybiotyku empirycznego i celowanego), ETA- (empiric, targeted antibiotic minus - brak zgodności antybiotyku empirycznego i celowanego).

Zebrane dane zapisano w programie Excel 2016 i poddano analizie statystycznej za pomocą programu statystycznego R (ver. 3.5.3) z wykorzystaniem pakietów tidyverse and ggplot2. Do analizy wykorzystano podstawowe statystyki opisowe, współczynnik korelacji Pearsona, test U Manna-Whitneya, test Kruskala-Wallisa z testem post-hoc Dunna z poprawką Holma na wielokrotne testowanie oraz analizę mocy metodą bothstrap. Jako poziom istotności przyjęto wartość $p < 0.05$.

Istotne wyniki przedstawiono także na wykresach: punktowych lub słupkowych pokazujących średnią wraz z odchyleniem standardowym (wąsy).

Wyniki: Badana grupa z ZSC składała się z 71. mężczyzn ($N = 71$; 72,4%) i 27. kobiet ($N = 27$; 27,6%), o średnim wieku 65.1 ± 13.6 lat. Otyłość, określona za pomocą klasyfikacji BMI, wystąpiła u 20 pacjentów z ZSC (20,4%). Najczęściej występującym szczepem bakteryjnym w ranach ZSC był *Staphylococcus aureus* ($N = 53$; 24,4%) i *Enterococcus faecalis* ($N = 41$; 18,9%). Szesnastu pacjentów (13,6%) w grupie badanej z ZSC otrzymało leczenie miejscowe gentamycyną. Najczęściej stosowanymi antybiotykami jako terapia empiryczna były: amoksycylina z kwasem klawulanowym, klindamycyną i lewofloksacyna, natomiast w terapii celowanej najczęściej stosowano amoksycylinę z kwasem klawulanowym i lewofloksacynę. Antybiotykoterapia empiryczna i celowana były zgodne w 65 przypadkach (55,1%). Średni czas gojenia ran wynosił 173.0 ± 116.6 dni. Nie różnił się między wybranymi podgrupami, lecz był dłuższy u pacjentów z otyłością ($p = 0,001$, test U Manna-Whitneya), średnio o 100 dni. Inne zmienne nie miały wpływu na czas gojenia ran ZSC. Natomiast średni czas antybiotykoterapii w leczeniu ran ZSC wynosił 41.7 ± 34.1 dni i był dłuższy w grupie ETA+ (zgodność antybiotykoterapii empirycznej i celowanej) w porównaniu do grupy NEA (bez antybiotyku empirycznego) oraz w grupie pacjentów, u której zastosowano leczenie miejscowe

gentamycyną ($p=0.031$, test U Manna-Whitneya). Nie stwierdzono istotnych korelacji pomiędzy czasem antybiotykoterapii, a innymi zmiennymi numerycznymi.

Natomiast w przypadku grupy badanej z OŻP większość stanowiły kobiety ($N = 23$; 76.7%) zaś mężczyźni było 7. ($N = 7$; 23.3%). Średni wiek uczestników z OŻP wynosił 74.7 ± 9.8 lat. Otyłość w tej grupie badanych wystąpiła u 5 pacjentów (16.7%). Najczęściej występującym szczepem bakteryjnym w OŻP był *Staphylococcus aureus* (29.0%) i *Pseudomonas aeruginosa* (17.7%). U połowy z badanej grupy z OŻP (50.0%) nie zastosowano antybiotyku empirycznego, natomiast w pozostałej grupie jako antybiotyk empiryczny, najczęściej stosowano amoksycylinę z kwasem klawulanowym, która wraz z lewofloksacyną była najczęściej stosowanym antybiotykiem celowanym. Zgodność antybiotykoterapii empirycznej i celowanej wyniosła zaledwie 13.3%. Średni czas gojenia się OŻP wyniósł 163.4 ± 97.1 dni i nie różnił się w poszczególnych podgrupach. Spośród analizowanych czynników mogących mieć wpływ na czas gojenia jedynie liczba szczepów bakteryjnych w ranie wpływała na czas gojenia OŻP – z każdym kolejnym szczepem bakteryjnym czas gojenia wydłużał się o 28.4 dni ($p=0.041$). Jeśli zaś chodzi o średni czas antybiotykoterapii w leczeniu OŻP to wyniósł on 20.4 ± 18.7 dni i nie różnił się w poszczególnych podgrupach. Występowanie otyłości ($p=0.047$, test U Mann-Whitneya) miało istotny statystycznie wpływ na czas antybiotykoterapii, który był znacznie dłuższy w tej grupie niż w grupie pacjentów bez otyłości.

Wnioski: Przeprowadzone badanie wykazało, że najczęściej występującymi szczepami bakteryjnymi w ranach ZSC jest *Staphylococcus aureus* i *Enterococcus faecalis*, a w przypadku OŻP *Staphylococcus aureus* i *Pseudomonas aeruginosa*. Najczęściej stosowanymi empirycznie antybiotykami w leczeniu zakażeń ZSC i OŻP były: amoksycylina z kwasem klawulanowym, klindamycyna i lewofloksacyna.

Badanie wykazało niski zakres zgodności antybiotykoterapii empirycznej i celowanej zarówno w przypadku leczenia ZSC jak i w przypadku OŻP, co wskazuje, że z rozwagą należy podawać antybiotykoterapię empiryczną. Jeśli pozwala na to stan kliniczny pacjenta, należy wstrzymać się z decyzją o podaniu antybiotyku do momentu otrzymania wyniku posiewu wraz z antybiogramem. Szczególnie, że zarówno w grupie z ZSC jak i OŻP czas gojenia był niezależny od zastosowanej antybiotykoterapii. Ponadto, w grupie z ZSC zastosowanie miejscowo gentamycyny również nie skróciło czasu gojenia ran. Podstawowym elementem diagnostycznym w leczeniu zakażonych ran jest właściwe pobranie materiału z łożyska rany do badań mikrobiologicznych. U pacjentów z ranami przewlekłymi należy przeprowadzić leczenie otyłości, która wpływa negatywnie na czas gojenia ran. Otyłość należy także uwzględnić podczas ordynowania odpowiedniej dawki antybiotyku.

Słowa kluczowe: antybiotykoterapia, owrzodzenia żyłne podudzi, rany przewlekłe, zakażenie rany, zespół stopy cukrzycowej.

SUMMARY

Background: Chronic wounds, including diabetic foot syndrome (DFS) and venous leg ulcers (VLU) are a global health problem, the treatment of which consumes huge financial resources, in particular the treatment of complications.

Globally, over 422 million people and over 3 million people in Poland are living with diabetes mellitus (DM) and this number will be increasing due to obesity, which is more and more frequently observed among the population. DFS is the most serious complication of diabetes that affects 15-25% of diabetics. The occurrence of obesity and diabetes is associated with a change in lifestyle and nutrition. Consumption of high-calorie, irregular meals, lack of physical activity, sedentary or standing work also contributes to the development of venous insufficiency, which in turn leads to the creation of VLU. In the USA this problem affects nearly 7 million people, and in Poland occurs in 1% of the population in the group between 60 and 80 years old and mainly concerns women. The most serious complication in the treatment of chronic wounds are infections that in the case of DFS, they can lead to amputation of the lower limb and disability.

The analysis of individual elements of therapy used in the treatment of DFS and VLU and its effectiveness may prove helpful in unification the treatment process, especially in the field of antibiotic therapy, the use of which is currently being discussed in the light of the increasingly common bacterial resistance. Treatment of wounds in the course of DFS and VLU should be conducted comprehensively by an interdisciplinary team, and should also include the treatment of comorbidities that may interfere with the wound healing process.

Objective: The aim of the study was to analyze of bacterial flora in infected wounds of DFS and VLU, the analysis of empirical and targeted antibiotic therapy in the treatment of DFS and VLU and the analysis of factors influencing the time of antibiotic therapy and healing time of DFS and VLU.

Materials and methods: The study used retrospective analysis of data in 118 cases of DFS in 98 patients and 30 patients with VLU who reported at the Wound Clinic in Warsaw in 2014-2018. The selection of the group was random, based on the accepted criteria for inclusion in the study.

In order to obtain data for analysis, an analysis of the patient's medical records was performed. Collected data included: sociodemographic data, information on wounds, used treatment,

results of microbiological tests that were collected on the day of admission, and data on the empirical and targeted antibiotic therapy used in the treatment of DFS and VLU infections.

For purposes of identifying the empirical and targeted antibiotic compatibility, patients with DFS and VLU were divided into the following subgroups: NEA (no empiric antibiotic), NTA (no targeted antibiotic), ETA (empiric, targeted antibiotic), ETA + (compatibility of empiric-targeted antibiotic), ETA- (non-compatibility of empiric-targeted antibiotic).

Data was collected in Excel 2016 and subjected to statistical analysis using the statistical program R (ver. 3.5.3) using the tidyverse and ggplot2 packages. The basic descriptive statistics, Pearson correlation coefficient, Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis test with Dunn post-hoc test with Holm correction for multiple testing were used for the analysis and the bootstrap method power analysis was also performed. The significance level was set to $p < 0.05$.

Significant results are also presented in point or bar charts showing the mean with standard deviation (box plot).

Results: The study group of DFS consisted of 71 men ($N = 71$; 72.4%) and 27 women ($N = 27$; 27.6%), and an average age of group was 65.1 ± 13.6 years. Obese according to the Body Mass Index classification occurred in 20 patients with DFS (20.4%). The most common bacterial strain in DFS wounds was *Staphylococcus aureus* ($N = 53$; 24.4%) and *Enterococcus faecalis* ($N = 41$; 18.9%). Sixteen patients (13.6%) in the study group with DFS received topical treatment with gentamicin. The most commonly used antibiotics as empirical therapy were: amoxicillin with clavulanic acid, clindamycin and levofloxacin, while targeted therapy most often used amoxicillin with clavulanic acid and levofloxacin. The empirical and targeted antibiotic therapy were compatible in 65 cases (55.1%). The average wound healing time was 173.0 ± 116.6 days. It did not differ between selected subgroups, but was longer in group with obese ($p = 0.001$, Mann-Whitney U test), by an average of 100 days. Other variables did not influence on the healing time of DFS. The average duration of antibiotic therapy in the treatment of DFS wounds was 41.7 ± 34.1 days and was longer in the ETA + group (compatibility of empirical and targeted antibiotic therapy) compared to the NEA group (without empirical antibiotic) and in the group of patients receiving topical treatment with gentamicin ($p = 0.031$, Mann-Whitney U test). There were no significant correlations between the time of antibiotic therapy and other variables.

However, in the case of the study group with VLU, the majority were women ($N = 23$; 76.7%) and 7 were men ($N = 7$; 23.3%). The average age of participants with VLU was 74.7 ± 9.8 years. In this group obese occurred in 5 patients (16.7%). The most common bacterial strain were *Staphylococcus aureus* (29.0%) and *Pseudomonas aeruginosa* (17.7%). In half of the study group with VLU (50.0%), no empirical antibiotic was used, while in the remaining group, as the empirical antibiotic, the most commonly used was amoxicillin with clavulanic acid, which together with levofloxacin was the most commonly used targeted antibiotic. The compliance of empirical and targeted antibiotic therapy was only 13.3%. The average healing time of VLU was 163.4 ± 97.1 days and did not differ between subgroups. Of the all analyzed factors that could affect healing time, only the number of bacterial strains in the wound affected the healing time of VLU - with each subsequent bacterial strain, healing time increased by 28.4 days ($p = 0.041$). The average time of antibiotic therapy in the treatment of VLU was 20.4 ± 18.7 days and did not differ in individual subgroups. The occurrence of obese ($p = 0.047$, Mann-

Whitney U test) did a statistically significant effect on the duration of antibiotic therapy, which was significantly longer in this group than in the group of patients without obese.

Conclusions: The study showed that the most common bacterial strains in DFS wounds is *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecalis*, and in the case of VLU *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. The most commonly empirical used antibiotics in the treatment of DFS infections and VLU were: amoxicillin / clavulanic acid, clindamycin and levofloxacin. The study showed the low range of compliance of empirical and targeted antibiotic therapy for both DFS and VLU treatment, which indicates that empirical antibiotic therapy should be given with caution and if the patient's clinical condition allows it. The decision on the antibiotic should be withheld until the result of the microbiological test with the antibiogram. Especially that in both the group with DFS and VLU the healing time it was independent of the antibiotic therapy used. In the addition, in the group with DFS the topical treatment with gentamicin application also did not shorten the wound healing time.

The basic diagnostic element in the treatment of wound infections is proper collection of material from the wound bed for microbiological tests.

Patients with chronic wounds should be treated for obese, which has a negative effect on wound healing. Obese should also be considered when prescribing the appropriate dose of antibiotic.

Key words: antibiotic therapy, chronic wounds, diabetic foot syndrome, wound infection, venous leg ulcers.