

Okužbe kože in mehkih tkiv

Tereza Rojko

Klinika za infekcijske bolezni in
vročinska stanja

Vsebina predavanja/delavnice

- Okužbe kože: povrhnje (impetigo, folikulitis)
gnojne lokalizirane (furunkel, karbunkel, absces)
difuzne (šen, celulitis)
- Nekrotizirajoče okužbe mehkih tkiv:
nekrotizirajoči fasciitis tip 1
nekrotizirajoči fasciitis tip 2
plinska gangrena

OKMT – ocena ustreznosti ukrepanja v raziskavah

- nezapletene okužbe kože (epidermis, dermis) – zelo pogoste
preširoko ATB zdravljenje
(nepotrebno kritje Gram negativnih/anaerobnih bakterij)
predolgo ATB zdravljenje (5-7 dni dovolj za večino nezapletenih OKMT)
prepogosto intravensko ATB zdravljenje
- nekrotizirajoča okužba mehkih tkiv - redke
prepočasno, neustrezno ukrepanje!!!

Walsh TL et al. BMC Infect Dis 2009.

Marwick C et al. J Antimicrob Chemother 2011.

Hashem NG et al. J Antimicrob Chemother 2016.

Kamath RS et al. Open Forum Infect Dis 2018.

Razdelitev OKMT –anatomska/ukrepanje

Okužbe kože:

povrhnje: **impetigo**, folikulitis

LOKALNA AS/ATB TERAPIJA

gnojne: furunkel, karbunkel, absces

DRENAŽNI VREZ ± ATB

negnojne: **šen**, **celulitis**

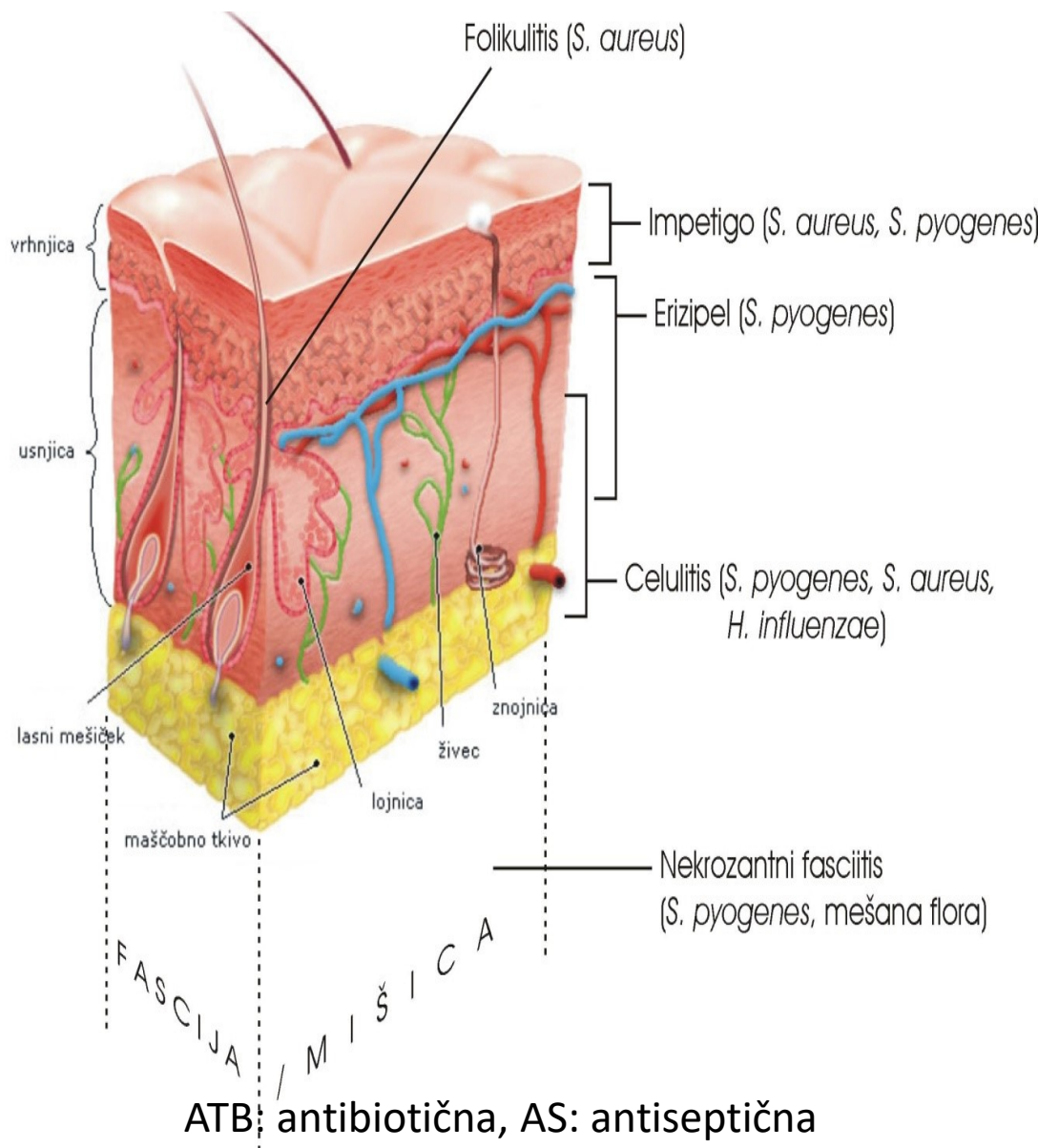
ATB TERAPIJA

Okužbe mehkih tkiv: nekrotizirajoči
fasciitis tip 1, 2, plinska gangrena

NEKREKTOMIJA

ATB TERAPIJA

PODPORNO ZDRAVLJENJE



Povrhnje okužbe kože – impetigo/folikulitis



Povzročitelja: *S. aureus*, *S. pyogenes*

Terapija: lokalna

antibiotično mazilo

lahko le antiseptik (NICE smernice 2020)



Povzročitelja: *S aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* („hot tube folliculitis“)

Terapija: lokalna antibiotično mazilo

Sistemska ATB terapija: v primeru zapletov

18-letni fant, popotovanje
po Evropi, pojav redko
posejanih sprememb po
telesu, sprva 1, nato več.
Vročine ni meril.



Diagnoza + zdravljenje:

**Ektima = ulcerozna
„globja“ oblika impetiga,
zajeto tudi podkožje**

Povzročitelja: *S. aureus*, *S. pyogenes*

Terapija: antibiotik per os
flukloksacilin

Gnojne okužbe kože: furunkli, karbunkli, kožni abscesi



Povzročitelj: ponavadi *S. aureus*,
lahko CA MRSA



Povzročitelj: ponavadi *S. aureus*, lahko CA
MRSA (pogostejše ZDA)
Absces perioralno, perirektalno: lahko
polimikrobna okužba

Zdravljenje	Furunkel/karbunkel	Absces
Kirurško	Drenažni vrez (= incizija/drenaža)	
Antibiotično zdravljenje	LE V PRIMERU: 1) sistemski vnetni odziv na okužbo, okolišnja rdečina, obsežne spremembe, več sprememb 2) imunsko oslabei bolniki, zelo mladi/zelo stari, sladkorni bolniki, bolnik z vsadki 3) srednja tretjina obraza, roke, spolovilo 4) ponavljajoči furunkli, karbunkli 5) spremembe nad 5 cm premera	
Vrsta antibiotika	Flukloksacilin 5-10 dni A: klindamicin*, cefazolin, TMP-SX, doksiciklin, linezolid*	Flukloksacilin 5-10 dni A: klindamicin*, cefazolin, TMP-SX, doksiciklin, linezolid* <u>Če sum na polimikrobno okužbo:</u> amoksi/klav

*v primeru - slabšega odziva na zdravljenje

- hitro napredujočega vnetja z nekrozo

↔ sum na okužbo s *S. aureus* (pogosto CA MRSA), ki izloča citolizin Panton Valentin levkocidin (PVL)

→ priporočajo dodatek /zdravljenje z antibiotikom, ki zavira sintezo proteinov (klindamicin, linezolid)

„Doma pridobljena“ MRSA = CA MRSA

CA MRSA - proti meticilinu odporen *S. aureus* iz domačega okolja (CA - *community acquired*): Okužba z MRSA pri bolniku, ki ni bil v stiku z zdravstveno službo

Razlike **CA MRSA**/HA MRSA (= MRSA povezana z zdravstvenim sistemom; HA -*health-care associated*):

1) Pogosto gen za Panton-Valentine levkocidin (PVL)

→ gnojne okužbe kože pri mladih, zdravih bolnikih, redkeje nekrotizirajoče okužbe mehkih tkiv in nekrotizirajoča pljučnica

2) Večinoma občutljiva za ne-beta-laktamske antibiotike (poenostavljen prikaz ABG)

Antibiotik	MSSA	CA MRSA	HA MRSA
PENICILIN	R (S: 15%)	R	R
OKSACILIN	S	R	R
VANKOMICIN	S	S	S
KLINDAMICIN	S/R	S	S/R
DOKSICIKLIN	S/R	S	S/R
RIFAMPICIN	S/R	S	S/R
TMP/SX	S/R	S	S/R

CA MRSA

→ zdravljenje:

TMP-SMX, doksiciklin ali klindamicin

huda okužba: vankomicin, daptomicin, linezolid

ZDA: 422 bolnikov z OKMT (80% absces)

76% *S. aureus*, 78% MRSA

↔ 97% CA-MRSA (klon USA300), 98 % PVL poz.

Moran GJ et al. N Engl J Med 2006.

EU: CA MRSA manj pogosta kot v ZDA, drugi kloni (ST80...)

Bouchiat C et al. J Antimicrob Chemother 2017

Slovenija: redko, 2011: 180 bolnikov z OKMT, 33,9% *S. aureus*, vsi MSSA
: 18,8% PVL poz.

Švent-Kučina N et al. 6. simpozij o ranah 2011.

„MRSA povezana z živalmi“ -LA-MRSA

Kolonizacija živali, predvsem prašiči, tudi govedo, konji, perutnina

Klon ST398

Redko PVL toksin,
odpornost na beta-laktame, tetracikline,
pogosto na klindamicin, makrolide,
lahko tudi TMP-SX, kinoloni ...

- Okužba: neposredni stik človeka z živaljo ali mesom
- Okužba kože, mehkih tkiv pri veterinarjih, rejcih, mesarjih...
- Zdravljenje: klindamicin, TMP-SX, linezolid, glikopeptidi, daptomicin, tigeciklini



Negnojne okužbe kože

Šen



Okužba zg. del dermisa,
prizadeta koža **jasno razmejena**
od zdrave kože

S. pyogenes (drugi β -hemol. str)

Celulitis



Okužba dermisa (spodnji del) $\pm$ podkožje,
prizadeta koža **ni ostro omejena od okolice,**
neenakomerna rdečina

S. aureus, *S. pyogenes*, lahko drugi
povzročitelji (posebne okoliščine)

	Šen	Celulitis
Povzročitelji	β-hemolitični streptokoki	β-hemolitični streptokoki <i>S. aureus</i> (gnojna kolekcija), drugi povzročitelji v določenih okoliščinah
Zapleti	- Lokalni: limfangitis, abscesi, nekrotizirajoči fasciitis, artritis - Sepsa, bakteriemija → endokarditis, artritis..., TŠS - Imunski: poststreptokokni GNF	
Odvzem mikro preiskav	HK: le če sistemska prizadetost (visoka vročina, hipotenzija) Posebne okoliščine: bolnik z imunsko motnjo (ev. tudi biopsija kože), okužba po ugrizu živali, po utopitvi...	
Zdravljenje	Penicilin 5-10 dni A: klindamicin, azitromicin, cefazolin (cefadroksil)	Flukloksacilin 5-10 dni* A: klindamicin, amoksi/klav, cefazolin (cefadroksil), moksifloksacin, levofloksacin <u>MRSA:</u> vankomicin, daptomicin, linezolid*, tedizolid, ceftaroline Blaga okužba: klindamicin, TMP-SX, doksiciklin

*v primeru hitro napredujočega vnetja/okužbe s *S. aureus*, ki izloča PVL, priporočajo dodatek antibiotika, ki zavira sintezo proteinov (klindamicin, linezolid)

Stevens DL et al. Clin Infect Dis 2014

Van Daalen FV et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2017.

Odpornost *S. aureus*/*S. pyogenes* na klindamicin, makrolide, TC

Slovenija (http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/skuopz/dokumenti/skoupz_porocilo_2017_CIP.pdf)

S. pyogenes R penicilin: 0%
R klindamicin: 4,1%
R azitromicin: 8,3%

S. aureus R oksacilin: 8%
R klindamicin: 10,2%
R azitromicin: 10 %
R tetraciklin: 2,8%
R TMP-SMX: 0,5%

Evropa OKMT izolati (SENTRY antimicrobial Surveillance program dostopen na: <https://sentry-mvp.jmilabs.com/>)

S. pyogenes R penicilin: 0%
R klindamicin: 4,4%
R eritromicin: 9,3%
R tetraciklin: 22,3%

R TMP/SMX: 1,4% (37/2592)

S. aureus R oksacilin: 23,6%
R klindamicin: 7,9%
R eritromicin: 23,4%
R tetraciklin: 7,9%

R TMP/SX: 0,5%

(ob nadzorovani vsebnosti timidina v gojišču) → TMP/SMX za impetigo, gnojne okužbe kože

Imöhl M, van der Linden M. Plos One. 2015.

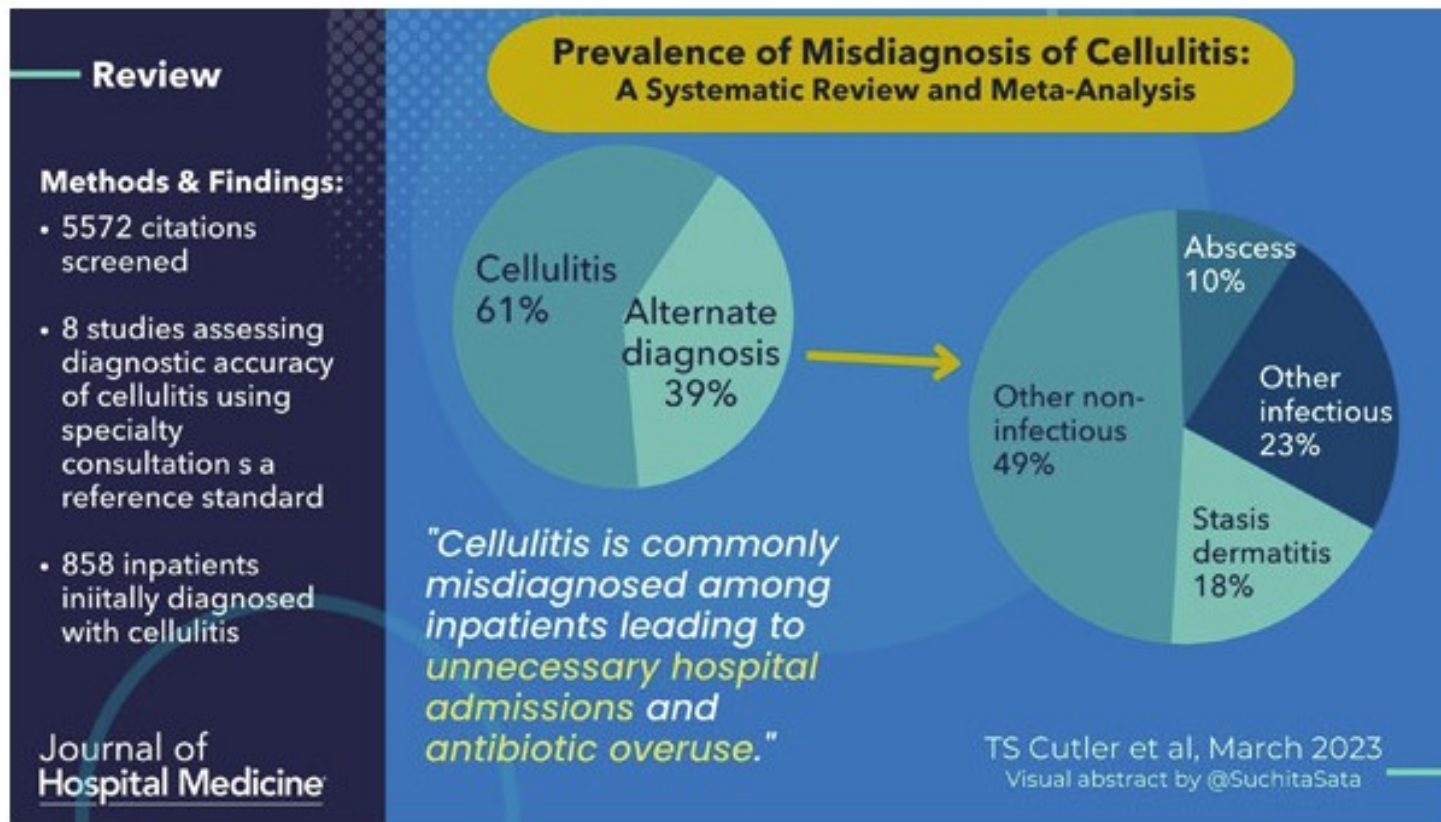
TRAJANJE ZDRAVLJENJE ŠENA/CELULITISA : **5-10 DNI**

Stevens DL et al. Clin Infect Dis 2014.

KLINIČNO IZBOLJŠANJE LOKALNIH ZNAKOV VNETJA POČASNO

- n = 247 bolnikov s šenom/celulitisom sp okončine
 - Zdravljenje z β -lactamskim ATB 7-10 dni
 - Do dneva 10: povprečno zmanjšanje površine 55 %
 - povprečen regres edema 50%
 - > 50% še vedno občutljivost
 - > 14% še vedno bolečina >5/10
 - Normalizacija L znotraj 3-5 dni
 - Normalizacija CRP znotraj 10 dni
- Klinično izboljšanje lokalnih znakov vnetja pri celulitisu je počasno
- **Naj ne bo razlog za podaljšanje antibiotičnega zdravljenja ali dodatno diagnostiko**

Williams OM et al. Open Forum Infect Dis Oct 2023.



- Metaanaliza 8 raziskav, 858 hospitaliziranih bolnikov zdravljenih kot celulitis
- Po ponovni oceni (infektolog, dermatolog)
- 39 % druga diagnoza, 68% neinfekcijska, najpogosteje hipostatski dermatitis

Ukrepi ob ponavljajočih se šenih

Antibiotik za aktualno epizodo.

Iskanje in sanacija vstopnega mesta- glivne spremembe, rana, luskavica...

Profilaksa?

IDSA (2014) $\geq$ 3-4 epizode na leto (Stevens DL et al. Clin Infect Dis 2014.)

NICE (2019) $\geq$ 2 epizodi na leto (NICE guideline. Published 2019.)

- benzatin penicilin 1,2 do 2,4 miliona I.E. im na 4 tedne
- peroralni penicilin 500 000 do 1 000 000 IE
dvakrat dnevno, v primeru alergije klaritromicin
(Stevens DL et al. Clin Infect Dis 2014.)

Cochran Database Syst Rev; 6 raziskav, 573 preiskovancev

Ponoven šen/celulitis pri preiskovancih s profilakso 8% vs placebo 18%

NNT (number needed to treat): 6

(Dalal A et al. Cochrane Database Syst Rev 2017.)

KOMPRESIJSKA TERAPIJA

N= 84 bolnikov s kroničnim edemom in ponavljajočim celulitisom/šenom

2 skupini: kompresija/brez kompresije
(kompr. nogavice do kolen, umerjene, 23-33 mm Hg)

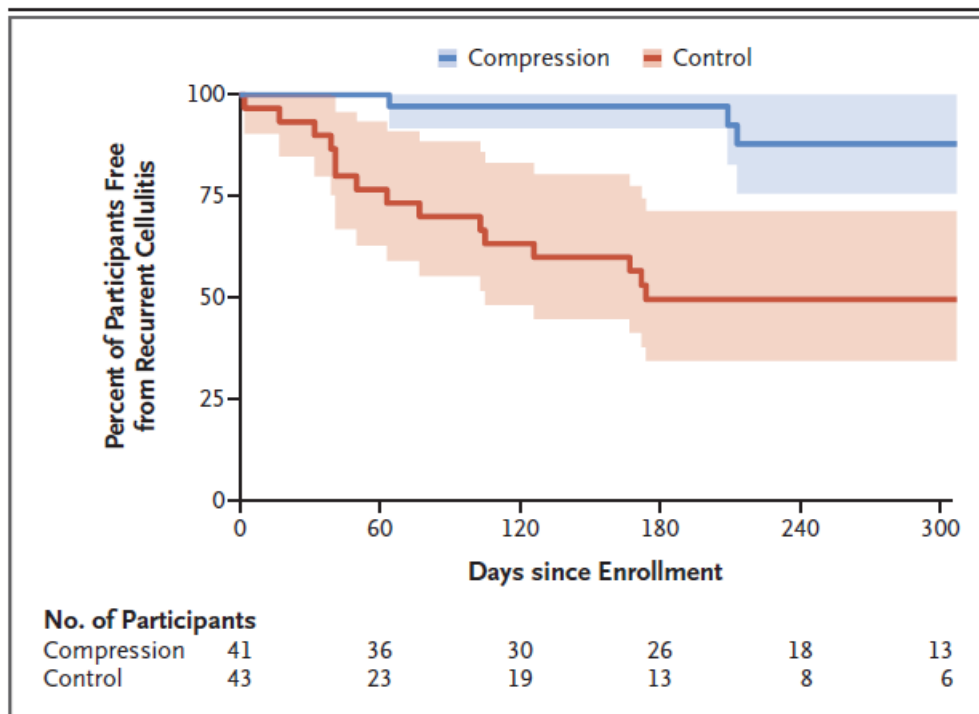


Figure 2. Freedom from Recurrence of Cellulitis over Time.

Shown are the Kaplan–Meier estimates of the freedom from recurrence of cellulitis in the compression group and the control group. The shaded areas indicate 95% confidence intervals. The median follow-up was 186 days.

Raziskava zaključena ob vmesni analizi

Šen/celulitis 6/41 (15%) vs. 17/43 (40%)

NNT („number needed to treat“) 4

KI: PERIFERNA ARTERIJSKA BOLEZEN, AKUTNA OKUŽBA, ODRTE RANE

Webb et al. NEJM 2020; 383: 630.

	Možni dodatni (poleg <i>S. aureus</i> / <i>S. pyogenes</i>) povzročitelji celulitisa v posebnih okoliščinah
Kronična rana	Polimikrobna okužba
Ugriz mačke/psa/človeka	Polimikrobna okužba, anaerobne bakterije, <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Capnocytophaga canimorsus</i> , <i>Eikenella corrodens</i>
Kopanje v sladki vodi	<i>Aeromonas hydrophila</i> , <i>Shewanella algae</i>
Kopanje v slani vodi	<i>Vibrio vulnificus</i> , <i>Vibrio alginolyticus</i> , <i>Shewanella algae</i> , <i>Chromobacterium</i>
Bolnik z jetrno cirozo (Child C)	G – bacili – najpogostejši izolat iz HK <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i>
Nevtropenični bolnik	G + koki, G – bacili (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>), glive
Bolnik z okvarjeno celično imunostjo	Netuberkulozne mikobakterije, <i>Nocardia</i> , glive (<i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Fusarium</i>) ...

Nekrotizirajoče okužbe mehkih tkiv (NOMT)

- Okužba PODKOŽNEGA TKIVA, MIŠIČNIH OVOJNIC in/ali MIŠIC
- Redke (0,4/100.000 prebivalcev)
- Prizadet bolnik, visoka smrtnost (8,7% - 76%)
- **URGENTNO STANJE**

- Delitve

- Anatomska lokacija (Fournirjeva gangrena....)
- Vrsta povzročiteljev + primarno prizadeto tkivo

NOMT tip I (nekrotizirajoči fasciitis tip I): polimikrobna okužba

NOMT tip II (nekrotizirajoči fasciitis tip II): *S. pyogenes* ($\pm$ *S. aureus*)

NOMT tip III: *Vibrio vulnificus*, *Aeromonas hydrophilia*

Plinska gangrena: *C. perfringens*/*C. septicum*...

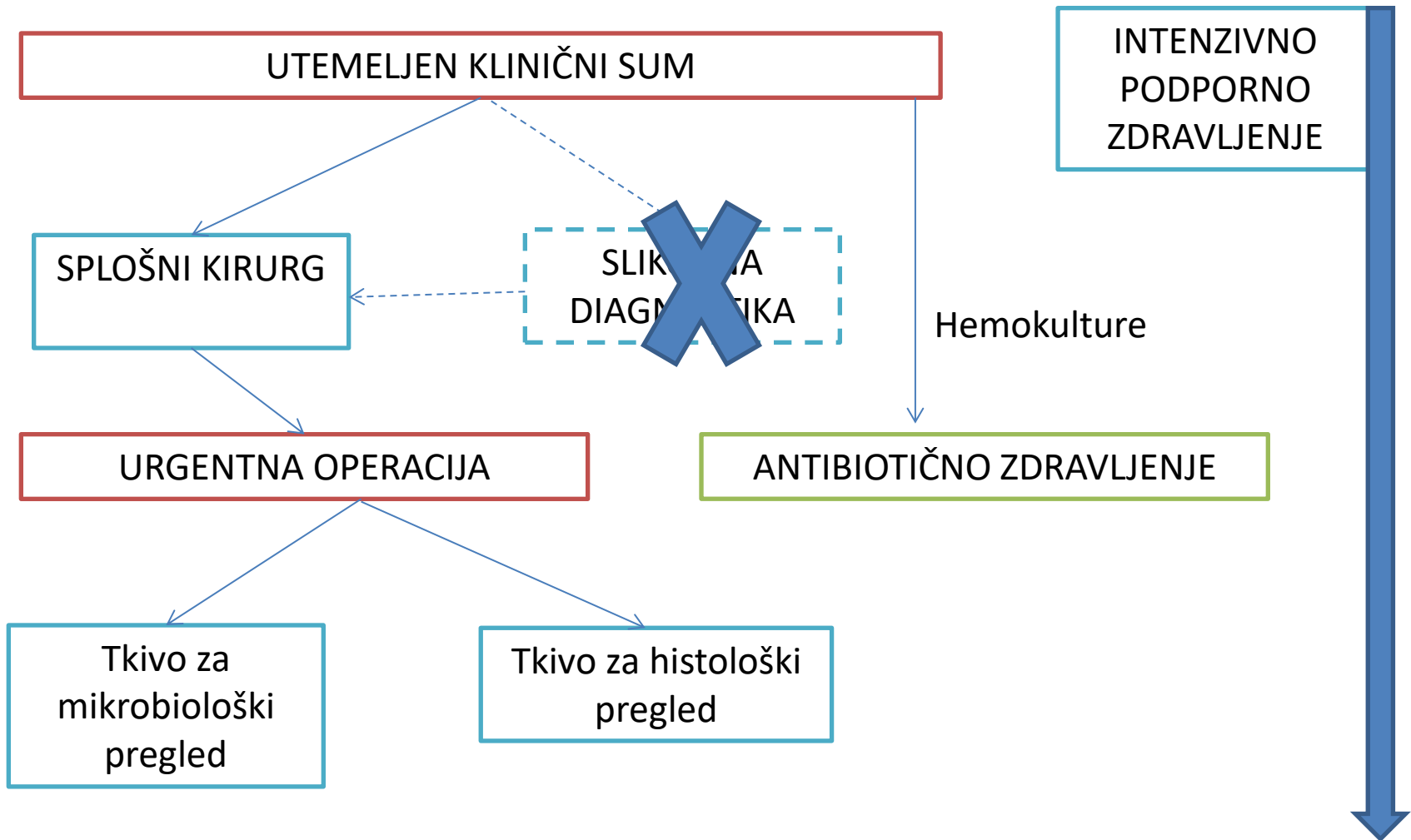
Sum na nekrotizirajočo okužbo mehkih tkiv



WARNING

- **huda, stalna bolečina**, lahko nesorazmerna najdbam ob pregledu
- **oteklina preko robov rdečine**
- **kožna nekroza** ali ehkimoza
- **kožna anesteziya**
- **krepite** v mehkih tkivih
- **znaki sistemske prizadetosti bolnika/znaki septičnega šoka**
- prizadetost **drugih organov**
- **Lab:** ↑ CRP, ↑ L/pomik v levo, ↓ Hb, DIK, ↑ laktat, lahko ↑ sečnina, ↑ kreatinin, ↓ Na, hepatopatija, zvišan CK, mioglobin
- „**celulitis**“ s hitrim napredovanjem, slabšanje kljub antibiotičnemu zdravljenju, znaki sistemske prizadetosti

Diagnoza/zdravljenje NOMT



SMRTNOST PREMOSORAZMERNNA ČASU DO DOBRE NEKREKTOMIJE!!!!

	Povzročitelji	Dejavniki tveganja
NF tip 1 (55-75%): prizadetost mišičnih ovojnic , podkožnega tkiva <u>Fournirjeva gangrena:</u> okužba perinealno, genitalno področje	Polimikrobna okužba (aerobi + anaerobi)	Sladkorna bolezen, PAOB, starost, imunska oslabelost, debelost, KLB, alkoholizem, IVUD, HIV
NF tip 2: prizadetost mišičnih ovojnic , podkožnega tkiva	<i>S. pyogenes</i> , lahko sinergistično s <i>S. aureus</i> 50 % streptokokni toksični šok sindrom!!!	Enako kot NF tip 1, lahko tudi zdravi, brez pridruženih bolezni
Plinska gangrena: hitro napredujoča okužba skeletnih mišic (toksini)	<i>C. perfringens</i> – travmatska plinska gangrena <i>C. septicum</i> – spontana plinska gangrena	Umazane odprte rane, penetrirajoče poškodbe trebuha Karcinom črevesja, nevtropenija, divertikulitis

Bolezen/povzročitelj	Antibiotik
NF tipa 1: mešana bakterijska flora: streptokoki, G- bakterije, anaerobi	ampicilin/sulbaktam + klindamicin + gentamicin
	A: cefotaksim + klindamicin ali metronidazol*
	A: imipenem *
	A: vankomicin + gentamicin ali ciprofloksacin + metronidazol ali klindamicin*
NF tipa 2: <i>S. pyogenes</i>	penicilin ali ceftriakson + klindamicin ± gentamicin ± intravenski imunoglobulini 2 g/kg 1 ×, nato še 1 × po 48 h, če je bolnik nestabilen
Plinska gangrena / <i>Clostridium spp.</i>	penicilin + klindamicin

Zaradi možne vloge eksotoksinov pri prizadetem bolniku nekateri svetujejo dodatek antibiotika, ki deluje na sintezo beljakovin: klindamicin (možna odpornost), linezolid

QIUBA. Simple guide to antimicrobials. Available at: <http://www.quibaguide.com>

Hvala za pozornost!