



# Wondkweken bij chronische ulcera, de do's en don'ts

D. Wang<sup>1</sup>, M.A.M. Loots<sup>2</sup>

Het ulcus cruris gaat vaak gepaard met een gecompliceerd en belastend ziektebeloop waarbij de kwaliteit van leven aanzienlijk daalt. [1] De prevalentie ligt op 1% bij de volwassen populatie en 3-5% bij mensen boven de 65 jaar. [2] De onderliggende oorzaken van ulcera crures zijn legio (figuur 1). [3] We zullen ons toespitsen op het ulcus cruris venosum en diabeticum.



Figuur 1. Chronische ulcera crures.

De prevalentie van infectie bij patiënten met een ulcus cruris was in een onderzoek in Australië bij 561 patiënten op het moment van inclusie 7,8%. [4] Na afname van een wondkweek wordt dan logischerwijze aangevangen met systemische antibiotica. Het afnemen van een wondkweek bij een patiënt met een ulcus cruris zonder klinische tekenen van infectie en het routinematig behandelen met antibiotica komt echter ook nog vaak voor. Maar is dit wetenschappelijk verantwoord? Hieronder wordt een overzicht gegeven van de landelijke en internationale richtlijnen.

## WONDKWEKEN BIJ HET ULCUS CRURIS VENOSUM

Volgens de internationale en landelijke richtlijnen van het ulcus cruris venosum is het niet zinvol om routinematig wondkweken af te nemen of systemische antibiotica te starten bij ulcera zonder klinische aanwijzingen voor infectie. Dit zou bij kunnen dragen tot resistentie (tabel 1, figuur 2). Klinische aanwijzingen voor infectie zijn rubor, calor, dolor, tumor, functio laesa en koorts.

Alle wonden verliezen enkele uren na ontstaan hun steriliteit. Er wordt onderscheid gemaakt tussen gecontamineerde (niet-delende bacteriën van de eigen huidflora en omgeving), gekoloniseerde (delende bacteriën veelal huidbacteriën, die geen



Figuur 2. Ulcus cruris venosum.

Tabel 1. Beleid wondkweken en antibiotica bij het ulcus cruris venosum.

	Landelijke richtlijn ulcus	Internationale richtlijn
<b>Toepassing van wondkweken</b>	- Klinische tekenen van infectie	- Klinische tekenen van infectie
<b>Toepassing van antibiotica</b>	- Klinische tekenen van infectie	- Klinische tekenen van infectie
<b>Antibiotica (blind)</b>	- Flucloxacilline - Bij overgevoeligheid voor penicilline: clindamycine - Lokaal antimicrobieel middel: cadexomeer, jodium	- Geen aanvullende punten t.o.v. de landelijke richtlijn

<sup>1</sup> Arts-assistent, afdeling Dermatologie, Franciscus Gasthuis, Rotterdam

<sup>2</sup> Dermatoloog/fleboloog, afdeling Dermatologie, Franciscus Gasthuis, Rotterdam, mede namens de Domeingroep vaten

schade veroorzaken) en geïnfecteerde wonden (delende bacteriën die schade veroorzaken). De progressie van contaminatie naar infectie hangt af van het aantal bacteriën, de virulentie en de afweer van de gastheer. Bij het afnemen van een wondkweek zonder klinische tekenen van infectie zal deze in vele gevallen ook positief zijn (in 95% van de gevallen bij veneuze ulcera en in 70% van de gevallen bij diabetische ulcera). [5] Zoals de internationale richtlijn voor veneuze ulcera aangeeft is een wondkweek niet de indicatie tot behandeling, maar dient als leidraad voor het kiezen van therapie. [6] Daarnaast is er geen wetenschappelijk bewijs dat er een relatie bestaat tussen de microbiële belasting of bepaalde moleculaire kenmerken van bacteriën in het *ulcus cruris venosum* en vertraagde genezing. [6] Een gerandomiseerde studie heeft bovendien aangetoond dat er geen verschil is in de wondgenezing tussen patiënten met niet-geïnfecteerde chronische veneuze ulcera die antibiotica kregen naast compressietherapie en patiënten die geen antibiotica hiernaast kregen voorgeschreven. [7] Er is samengevat geen plaats voor het routinematig voorschrijven van antibiotica bij het *ulcus cruris venosum*. De meeste kweken laten een groei zien van *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis* en hemolytische streptokokken. Hiermee moet rekening worden gehouden bij het blind voorschrijven van antibiotica (tabel 1). [8] Valkuilen bij gebruik van antibiotica zijn het starten van therapie bij een niet-geïnfecteerde maar een gekoloniseerde wond, de verwekker van de infectie

wordt niet aangetoond, microbiologische resultaten worden genegeerd of patiënten nemen de antibiotica niet in. Er wordt aanbevolen om voor het maken van een antibioticumkeuze eerst de ziekenhuisrichtlijn te raadplegen. Een consult microbiologie wordt geadviseerd.

Het gebruik van lokale antibiotica wordt niet aanbevolen vanwege de ontwikkeling van resistentie en contactallergie (sofra-, genta- en neomycine maar ook voor andere producten zijn allergische reacties beschreven). Azijnzuur wordt in de praktijk vaak toegepast bij ulcera met een pseudomonasinfectie zonder wetenschappelijk bewijs, maar volgens experts wel naar tevredenheid. De werkzaamheid van honing- en zilverbetende wondbehandelingsproducten (in crèmes/dressings) bij patiënten met een *ulcus cruris venosum* is niet aangetoond. Voor de overige middelen met antibacteriële werking zoals fusidinezuur, ethacridinelactaat, mupirocine en chloorhexidine bij de behandeling van *ulcus cruris* is tot op heden geen meerwaarde beschreven. Cadexomeerjodium is het enige werkzame product wanneer toepassing van een middel met antibacteriële werking wordt overwogen (tabel 1). [6,9]

## WONDKWEKEN BIJ HET ULCUS DIABETICUM

Wat betreft het *ulcus diabeticum* bevelen zowel de landelijke als internationale richtlijnen aan om alleen bij klinische verdenking op infectie een 'diepe' wondkweek af te nemen door

Tabel 2. Antibioticabeleid bij het diabetisch ulcus (SWAB). [12]

Mate van bewijs	Antibiotica (blind)	Mate van diepte van het ulcus
6/8	Flucloxacilline p.o. 4 dd 500 mg 10-14 dagen	Oppervlakkig ulcus met infectie
4/7	Clindamycine p.o. 3 dd 600 mg 10-14 dagen + Ciprofloxacine p.o. 2 dd 750 mg 10-14 dagen	Diep ulcus met infectie
1/7	Flucloxacilline i.v. 4 dd 1000 mg 10-14 dagen + Ciprofloxacine p.o. 2 dd 750 mg 10-14 dagen	Diep ulcus met infectie
1/7	Clindamycine p.o. 3 dd 600 mg 10-14 dagen + Ceftazidim i.v. 3 dd 2000 mg 10-14 dagen	Diep ulcus met infectie
1/7	Flucloxacilline i.v. 4 dd 1000 mg 10-14 dagen + Ceftazidim i.v. 3 dd 2000 mg 10-14 dagen	Diep ulcus met infectie
3/8	Piperacilline/tazobactam i.v. 3 dd 4000/500 mg	Ernstige systemische verschijnselen (aanpassen aan kweek)
2/8	Clindamycine i.v. 3 dd 600 mg + Ceftazidim i.v. 3 dd 2000 mg	Ernstige systemische verschijnselen (aanpassen aan kweek)
2/8	Bij betalactam allergie: Clindamycine p.o. 3 dd 600 mg 10-14dagen	Oppervlakkig ulcus (met infectie)

Neem een monster van weefsel om de verwekker van een voetinfectie te identificeren. Doe dit bij voorkeur door een biopt voor weefselkweek, is dit niet mogelijk neem dan materiaal uit de wondbodem voor een diepe wondkweek. Gebruik bij voorkeur geen oppervlakkige wondswab om de verwekker van een voetinfectie te identificeren.

Gebruik voor het vaststellen van het oorzakelijke micro-organisme van osteomyelitis:

- Bij voorkeur een percutaan botbiopt.
- Alleen als een percutaan botbiopt niet mogelijk is, neem dan een biopt van de bodem van het ulcus.
- Alleen als een percutaan botbiopt en biopt van de bodem van het ulcus niet mogelijk zijn, neem dan een diepe kweek met behulp van een wattenstok uit de ulcusbodem.

Duur behandeling afhankelijk van klinische respons en kweekuitslagen.

Behandel met antibiotica gedurende één tot twee weken voor een milde of matig ernstige infectie.

Behandel osteomyelitis zes weken met antibiotica indien er geen chirurgie wordt toegepast en één tot twee weken als alle geïnfecteerde bot verwijderd is.

curettement van de wondbodem na een initieel debridement (verwijderen van oppervlakkig beslag). Niet alle kenmerken van infectie hoeven aanwezig te zijn door neuropathie en vaatlijden. [10] Ongeveer de helft van alle diabetische ulcera raakt geïnfecteerd. [11]

Een oppervlakkige wonduitstrijk is niet geschikt om de verwekker van een geïnfecteerd diabetisch ulcus te identificeren. Het herhaaldelijk afnemen van kweken wordt afgeraden tenzij de behandeling met antibiotica niet het gewenste effect geeft. Beoordeel de uitgebreidheid van de infectie op basis van klinische symptomen, aanvullend laboratoriumonderzoek, aanwezigheid van wondonderminning en diepte van de wond. Bij een niet-oppervlakkige wond dient een röntgenfoto gemaakt te worden om osteomyelitis uit te sluiten. De landelijke richtlijn voor de keuze van antibiotica vermeldt flucloxacilline voor een oppervlakkig ulcus en voor een diep ulcus clindamycine met flucloxacilline, clindamycine met ciprofloxacine, clindamycine met ceftazidim of flucloxacilline met ceftazidim. Bij een uitgebreide infectie wordt gekozen voor piperacillin-tazobactam of ceftazidim met clindamycine. De duur van de behandeling varieert van tien tot veertien dagen (tabel 2). [12,13] De internationale richtlijn wijkt niet af van de nationale richtlijn. [10,11] Ook hier is het belangrijk om de ziekenhuisrichtlijn eerst te raadplegen.

Bij een geïnfecteerd diabetisch ulcus is het noodzakelijk om de wond te sonderen, in het geval het bot palpabel is, is de diagnose osteomyelitis uiterst waarschijnlijk. In dit geval volstaat zes weken antibiotica. Indien het geïnfecteerde bot verwijderd wordt is een week orale antibiotica voldoende. Uiteraard is een positieve botkweek het ultieme diagnosticum, dit is echter niet altijd mogelijk. Vermeldingswaardig is dat meer dan 50% van de patiënten met een diabetisch ulcus binnen vijf jaar overlijdt (mortaliteit vergelijkbaar met coloncarcinoom) en ongeveer 5% een ledemaat verliest. [14] Antibiotische therapie bij de diabetische voet is moeizaam aangezien er vaak sprake is van arteriële insufficiëntie, resistentie van pathogene bacteriën (met name de *S. aureus* en *Pseudomonas*) en verminderde nierfunctie wat de keuze voor antibiotica bemoeilijkt.

Er is onvoldoende bewijs voor de werkzaamheid van antiseptische of antimicrobiële middelen (honing-, zilver- of jodiumbevattende producten) in de behandeling van het geïnfecteerde diabetisch ulcus. Het advies is de wondbedekker te gebruiken die de minste druk geeft in de schoen en die wondgenezing in een vochtmilieu mogelijk maakt tegen de laagste prijs. [15]

## BIOFILMS

Afgelopen jaren is er steeds meer bekend geworden over bacteriën die niet in planktonvorm (vrij) leven, maar verankerd zijn aan het wondoppervlak en met elkaar communiceren. De eerste kolonisten maken polysacchariden aan om zich te hechten aan het wondoppervlak. Deze polysacchariden vormen een goede basis voor het hechten van nog meer micro-organismen die op hun beurt weer polysacchariden vormen. Het geheel wordt ook wel een biofilm genoemd. [16-18] Biofilms beschermen de micro-organismen tegen de buitenwereld door het creëren van een gunstige micro-omgeving, verhoogde virulentie en het afbreken van voedingsstoffen resulterend in resistentie

tegen het immuunsysteem en antibiotica. [14] Ze komen in 60% voor bij chronische wonden versus 6% bij acute wonden. Stafylokokken, *P. aeruginosa* en enterokokken komen het meeste voor in biofilms. [18] Onderzoek heeft aangetoond dat plasma- en glucosebevattende media leiden tot de ontwikkeling van de dikste biofilms. Hetzelfde onderzoek heeft aangetoond dat het diabetisch ulcus van alle wonden de meeste biofilmlading bevat. [18,19] De behandeling van biofilms bestaat voor een groot deel uit wonddebridement en een lokaal antibiofilmsepticum. [20] Hoewel er nog geen consensus is over antibiofilmseptica, zijn lactoferine en xylitol in combinatie met hydrogel en zilvernitraatwondbedekkers, 5% theeboomolie (*tea tree oil*), bismutthiolen en biocellulose wondbedekkers met polyhexanide mogelijk effectief gebleken. [18,21-24] Het gebruik van D-aminozuren zou de effectiviteit van antibiotica mogelijk vergroten. [25] Voorlopig is mechanisch debrideren de hoeksteen van de behandeling van biofilms.

## LITERATUUR

1. Heyer K, Herberger K, Protz K, Glaeske G, Augustin M. Epidemiology of chronic wounds in Germany: Analysis of statutory health insurance data. *Wound Repair Regen* 2016;24(2):434-42.
2. Mekkes JR, Loots MA, van der Wal AC, Bos JD. Causes, investigation and treatment of leg ulceration. *Br J Dermatol*. 2003;148(3):388-401.
3. Jockenhofer F, Gollnick H, Herberger K, et al. Aetiology, comorbidities and cofactors of chronic leg ulcers: retrospective evaluation of 1000 patients from 10 specialised dermatological wound care centers in Germany. *Int Wound J* 2016;13(5):821-8.
4. Bui UT, Edwards H, Finlayson K. Identifying risk factors associated with infection in patients with chronic leg ulcers. *Int Wound J* 2018;15(2):283-90.
5. Schmidt K, Debus ES, St J, Ziegler U, Thiede A. Bacterial population of chronic crural ulcers: is there a difference between the diabetic, the venous, and the arterial ulcer? *Vasa* 2000;29(1):62-70.
6. Couch KS, Corbett L, Gould L, Griolami S, Bolton L. The international consolidated venous ulcer guideline update 2015: process improvement, evidence analysis, and future goals. *Ostomy Wound Manage* 2017;63(5):42-6.
7. Alinovi A, Bassissi P, Pini M. Systemic administration of antibiotics in the management of venous ulcers. A randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 1986;15(2 Pt 1):186-91.
8. Madsen SM, Westh H, Danielsen L, Rosdahl VT. Bacterial colonization and healing of venous leg ulcers. *APMIS* 1996;104(12):895-9.
9. Richtlijn Veneuze pathologie. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV), 2014.
10. Lipsky BA, Aragon-Sanchez J, Diggle M, et al. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32 Suppl 1:45-74.
11. Peters EJ, Lipsky BA, Aragon-Sanchez J, et al. Interventions in the management of infection in the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32 Suppl 1:145-53.
12. <https://swabid.nl/node/6714>. Stichting werkgroep antibioticabeleid SWABID (nationaal).
13. [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/diabetische\\_voet/behandeling/behandeling\\_diabetische\\_voetinfectie.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/diabetische_voet/behandeling/behandeling_diabetische_voetinfectie.html). NIV Richtlijn Diabetische Voet 2017.
14. Kalan LR, Brennan MB. The role of the microbiome in nonhealing

- diabetic wounds. *Ann NY Acad Sci* 2019;1435(1):79-92.
15. Game FL, Attinger C, Hartemann A, et al. IWGDF guidance on use of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32 Suppl 1:75-83.
  16. Gompelman M, van Asten SA, Peters EJ. Update on the role of infection and biofilms in wound healing: Pathophysiology and treatment. *Plast Reconstr Surg* 2016;138(3 Suppl):61S-70S.
  17. Wu YK, Cheng NC, Cheng CM. Biofilms in chronic wounds: pathogenesis and diagnosis. *Trends Biotechnol* 2018 Nov 26. pii: S0167-7799(18)30307-X.
  18. Kravvas G, Veitch D, Al-Niaimi F. The increasing relevance of biofilms in common dermatological conditions. *J Dermatolog Treat* 2018;29(2):202-7.
  19. Kwiecinski J, Kahlmeter G, Jin T. Biofilm formation by *Staphylococcus aureus* isolates from skin and soft tissue infections. *Curr Microbiol* 2015;70:698-703.
  20. Schultz G, Bjarnsholt T, James GA, et al. Consensus guidelines for the identification and treatment of biofilms in chronic nonhealing wounds. *Wound repair regen* 2017;25(5):744-57.
  21. Ammons MC, Ward LS, Garth JA. Anti-biofilm efficacy of a lactoferrin/xylitol wound hydrogel used in combination with silver nitrate wound dressings. *Int Wound J* 2011;8:268-73.
  22. Brady A, Loughlin R, Gilpin D, et al. In vitro activity of teatree oil against clinical skin isolates of methicillin-resistant and -sensitive *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci growing planktonically and as biofilms. *J Med Microbiol* 2006;55:1375-80.
  23. Folsom JP, Baker B, Stewart PS. In vitro efficacy of bismuth thiols against biofilms formed by bacteria isolated from human chronic wounds. *J Appl Microbiol* 2011;111:989-96.
  24. Lenselink E, Andriessen A. A cohort study on the efficacy of a polyhexanide-containing biocellulose dressing in the treatment of biofilms in wounds. *J Wound Care* 2011;20:536-9.
- De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op [www.nvdv.nl](http://www.nvdv.nl).*

## SAMENVATTING

Het ziektebeloop van een ulcus cruris is vaak gecompliceerd en belastend voor de patiënt. Ondanks adequate behandeling kan de genezingstendens stagneren. Wondinfectie speelt bij deze patiëntengroep ook vaak parten wat leidt tot meer pijn en sociaal ongemak vanwege riekende ulcera. In dit artikel bespreken we de richtlijnen van het ulcus cruris venosum en het ulcus diabeticum ten aanzien van het afnemen van wondkweken en de behandeling van wondinfectie. Volgens zowel de landelijke als internationale richtlijnen van het ulcus cruris venosum en het diabetisch ulcus is het afnemen van wondkweken en starten van systemische antibiotica alleen zinvol als er klinisch een verdenking is op wondinfectie. In alle andere gevallen kan het starten van systemische antibiotica bijdragen aan antibioticumresistentie en moet daarom worden afgeraden. Bij het diabetisch ulcus kan een wondinfectie leiden tot osteomyelitis en niet zelden tot amputatie van een teen of deel van de voet. Alertheid op wondinfectie bij elk consult is vereist.

Ten slotte worden biofilms kort besproken. Uit recent onderzoek blijkt dat biofilms een rol spelen bij het falen van behandeling van wondinfecties. Een biofilm bestaat uit bacteriën omgeven door een polysacharide extracellulaire matrix resistent tegen antibiotica. Toekomstig innovatief onderzoek moet uitwijzen wat de beste strategie is voor het verwijderen van de biofilms. De huidige behandeling betreft voornamelijk herhaaldelijk mechanisch debrideren van de wond.

## TREFWOORDEN

wondkweken – antibiotica – ulcus cruris venosum – ulcus diabeticum

## SUMMARY

Treatment of ulcers of the lower extremity is often complicated and burdensome for patients. Despite adequate treatment, stalling of wound healing can occur. Wound infection occurs often and may lead to more pain and decreased quality of life. This article focuses on the national and international guidelines of venous and diabetic ulcers on wound cultures and treatment of wound infection. According to these guidelines wound cultures should only be taken if there are clinical signs of infection. In light of the increasing problem of bacterial resistance to antibiotics, systemic antibiotics should only be used in cases of clinical infection, not for bacterial colonization.

Treatment outcome of infected diabetic foot ulcers is poor resulting in osteomyelitis, amputation and increased mortality. Therefore, signs of wound infection should always be taken seriously. Emerging evidence highlights the role of biofilms in the treatment failure of chronic wound infections. A biofilm consists of bacteria surrounded by an extracellular polymeric matrix which is resistant to antibiotics. There is a strong need for effective treatment against biofilms. Currently, wound debridement is the cornerstone in the treatment of biofilms.

## KEYWORDS

wound cultures – antibiotics – venous ulcer – diabetic ulcer

Gemelde (financiële) belangenverstremgeling  
Geen

## CORRESPONDENTIEADRES

Miriam Loots

E-mail: [M.Loots@Fransciscus.nl](mailto:M.Loots@Fransciscus.nl)