

Kliiniline küsimus nr 7

Kas kõikidel kroonilise venoosse haavandiga patsientidel teostada haavandi infektsioonitunnuste korral parema ravitulemuse saavutamiseks bakterioloogiline külv vs mitte?

Kriitilised tulemusnäitajad: ravi tulemuslikkus, haavandi paranemine, hospitaliseerimine, patsiendi elukvaliteet, elulemus, üldsuresuse vähenemine, ravikulu

Süsteematilised ülevaated

McAree 2010 (1) ülevaade venoosse haavandiga patsiendi uurimisest soovib kasutada infektsiooni diagnoosimiseks kliinilisi tunnuseid, mitte külvi tulemusi. Kui infektsiooni tunnused on olemas, võib külv aidata määrata haavandis leiduvaid mikroorganisme ning nende ravim tundlikkust. Soovitus põhineb ühel uuringul: 95 laborit ning 126 esmatasandi arsti hõlmanud küsitlusuuring, kus vaadeldi mikrobioloogialaborite vastuste väljastamise põhimõtteid, külvitulemuste mõju antibakteriaalse ravi määramisele venoosete haavandite ravis ning seda, kas klinitsistid järgivad külvide tellimisel ravijuhendeid.

Ei õnnestunud leida randomiseeritud kontrollitud uuringuid, kus oleks vaadatud infitseeritud haavandite ravitulemust külvi tegemisel vs mittetegemisel, ravi määramist külvi/antibiogrammi alusel vs empiirilist antibiootikumravi.

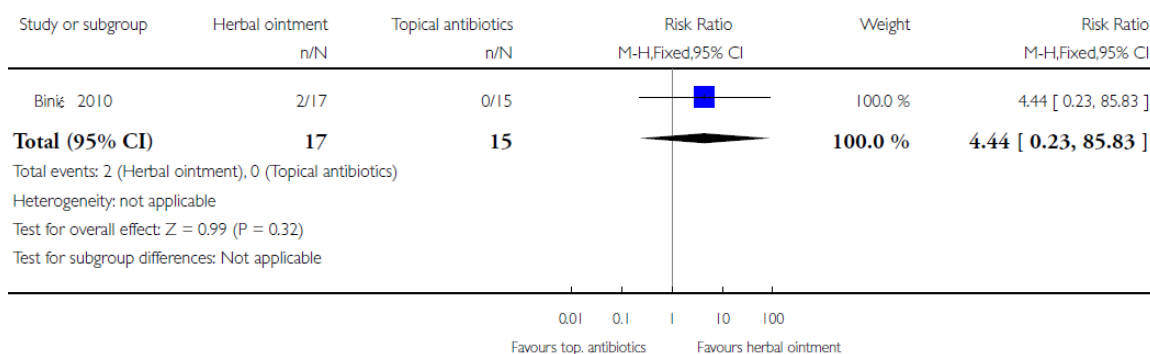
Cochrane ülevaates "Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers" aastast 2014 (2) on vaadeldud ühte väikesemahulist (32 uuritavat) RCT-d, kus võrreldi külvi ning antibiogrammi alusel määratud toopilist antibiootikumravi ning taimset peparaati (Plantoderm). Uuritavatel olid venoossed haavandid kontaminatsiooni või kolonisatsiooni tunnustega (vähene eksudaadi rohkenemine, ebameeldiv lõhn, õrn granulaatsioonikude, väikesed fibrinikogumid, värvuse muutus) kuid mitte süsteemse või haavandi infektsiooni tunnuseid (palavik, tselluliit, roospõletik, valu ning kiirelt kasvav haavand) (3). 7. nädalal oli täielikult paranenud 2/17 taimse preparaadiga ravitud haavanditest ja mitte ühtegi paikse antibakteriaalse ravi grupis (RR 4,44; 95% CI 0,23-85,83).

Analysis 27.1. Comparison 27 Topical antibiotics versus herbal ointment, Outcome 1 Complete healing at 7 weeks.

Review: Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers

Comparison: 27 Topical antibiotics versus herbal ointment

Outcome: 1 Complete healing at 7 weeks



[Type text]

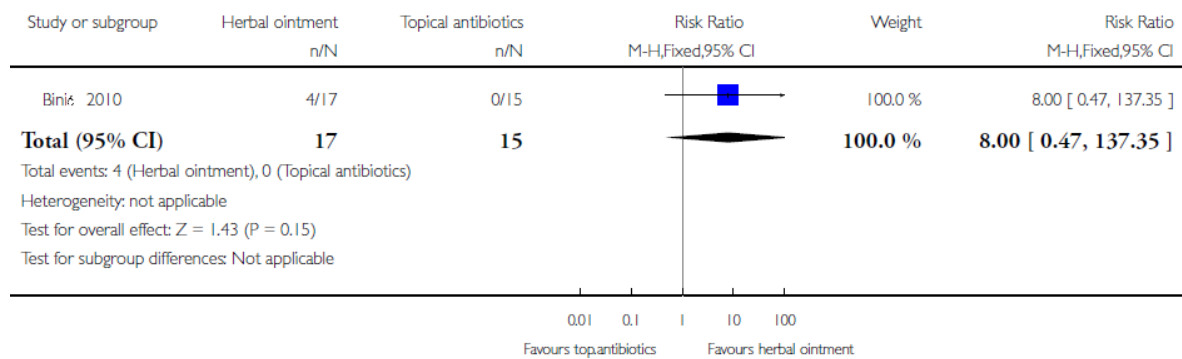
Seitsmendal ravinädalal olid negatiivsed külvid 4/17 haavandist Plantodermi grupis ning 0/15 antibakteriaalse ravi grupis, erinevus ei olnud statistiliselt oluline.

Analysis 27.2. Comparison 27 Topical antibiotics versus herbal ointment, Outcome 2 Participants with bacterial eradication at 7 weeks.

Review: Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers

Comparison: 27 Topical antibiotics versus herbal ointment

Outcome: 2 Participants with bacterial eradication at 7 weeks



LISAKÜSIMUSED 06.03 koosolekul

Mida tuleks lugeda infektsiooni tunnusteks?

Olemasolevas kirjanduses on infektsioonitunnuste sensitiivsust ja spetsiifilisust hinnatud peamiselt kvantitatiivse külvi tulemusi võrdluse aluseks võttes. Samas on mitmeid uuringuid, kus on näidatud, et kliinilised infektsioonitunnused ei ole korrelatsioonis kvantitatiivse/poolkvantitatiivse külvi tulemustega (4) (5) (6) (7). Samuti on näidatud, et samade haavandite puhul on hindajatevaheline varieeruvus infektsioonitunnuste hindamisel suur (8).

Krooniliste haavade infektsiooni diagnoosimiseks on välja pakutud Clinical Signs and Symptoms Checklist (CSSC) (9), vt lk 8. Autorid moodustasid 12 sümptomit sisaldava küsimustiku, seda hindasid haavaravi spetsialistid, kelle soovitudele vastavalt tehti muudatused. Uuriti ka hindajatevahelist varieeruvust küsimustiku kasutamisel, kõikide sümptomite osas oli hinnangute kokkulangevus mõõdukas kuni väga tugev (kappa 0,53-1,0). Küsimustiku hindamiseks valiti uuringusse 36 patsienti erinevate mittearteriaalsete krooniliste haavanditega (sh 7 venooset haavandit). Infitseerituse hindamiseks kasutati kvantitatiivset külvi biopsiast (kriteeriumiks kasv üle 10^5 PMÜ/g või β -hemolüütiline streptokokk). Uuritud infektsioonitunnusest olid kõige suurema sensitiivsusega aeglane paranemine (delayed healing, 0,81) ja kergesti veritsev (friable) granulatatsioonikude (0,82). Spetsiifilisusega üle 80% olid valu tugevnemine, temperatuuritõus ja ebameeldiv lõhn, kuid neil kõigil oli sensitiivsus alla 0,5. Kergesti veritsev granulatatsioonikude oli nii suure spetsiifilisusega (0,76) kui sensitiivsusega (0,82). Kõige parem tõepärasuhe (LR) oli kergesti veritseval granulatatsioonikoel (3,41), ebameeldival lõhnal (3,06), tursel ja aeglasel paranemisel (mõlemal 2,27), valu tugevnemise ja haavandi seisundi halvenemise (wound breakdown) kohta polnud LR võimalik arvutada, kuna nende spetsiifilisus oli 100%. Valu tugevnemise ja haavandi seisundi halvenemise positiivne ennustav väärtus oli 1,0, lisaks neile ületas 0,5 ainult kergesti veritsev granulatatsioonikude (0,6) ja ebameeldiv lõhn (0,57). Kõigi sümptomite, välja arvatud siledad, granulatatsioonikoeta alad granulatatsioonikoel sees

(pocketing), valiidsust infektsiooni diagnostikas tõestas vähemalt üks näitaja (sensitiivsus, spetsiifilisus, LR või positiivne ennustav väärtus), nelja sümptomi (valu tugevnemine, kergesti veritsev granulaatsiooikude, ebameeldiv lõhn, haavandi seisundi halvenemine) puhul kinnitasid valiidsust kõik neli näitajat.

Hindajatevahelist varieeruvust CSSC kasutamisel on uuritud diabeetilistel haavanditel (10) Uuringus osales 64 patsienti diabeetiliste haavanditega, hinnati modifitseeritud CSSC küsimustikku (lisatud oli verine eritis), iga patsienti hindas kaks õde. Kõikide küsimuste osas oli kokkulangevus vähemalt üle 70%, mida peetakse kirjanduses vähimaks vajalikuks. Mõõdukas kokkulangevus oli temperatuuritõusu (86%), granulaatsioonikoe värvimuutuse (76%), ja ebameeldiva lõhna (88%) osas, ka verise eritise osas oli kokkulangevus ainult 80%. Kõige suurem oli kokkulangevus valu tugevnemise (96%), granulaatsioonikoes leiduvate siledade, granulaatsioonikoeta alade (pocketing, 94%) ja haavandi seisundi halvenemise (100%) osas. Uuringus kasutati peamiselt marlisidemeid, mis võimaldavad paremini eritise iseloomu hinnata, hüdrokolloidsidemed ja hõbesulfadiasiin võivad jätta eksliku mulje mädasest eritisest. Autorid soovivad kliinilises praktikas vajadusel vahetada side tunniks ajaks marlisideme vastu ja siis eritise iseloomu hinnata.

CSSC kasutamist venoosse haavandi infektsiooni diagnoosimisel on uuritud VenusII ravimuuringu käigus (11). Uuringus osales 203 venoosse haavandiga patsienti. Haavandid olid vähemalt 25% ulatuses katu või nekroosiga kaetud. Eelnevalt puhastamata haavandist võeti elujõulise koega piirkonnast tamponiga külv, iga kord täitis uuringut läbi viiv õde ka modifitseeritud CSSC küsimustiku (vt lk 9), lisaks küsiti õe arvamust haavandi infitseerituse kohta. Kuna olulise tursega patsiente uuringusse ei võetud, jäeti turse küsimustikust välja. Sümptomite kogum „klassikalised infektsiooni tunnused“ (punetus, mädane eritis, granulaatsioonikoe värvuse muutus ja ebameeldiv lõhn) oli seotud suurema bakterite hulgaga haavandis ($p < 0,001$). Lihtsa lineaarse regressioonanalüüsiga leiti, et bakterite hulgaga haavandis on korrelatsioonis temperatuuritõus, mädane eritis, granulaatsioonikoe värvuse muutus, ebameeldiv lõhn, haavandi kestus ja jala ümbermõõt pahkluu piirkonnas. Uuringu läbiviija subjektiivne arvamus, kas haavand on infitseeritud või mitte, ei olnud korrelatsioonis bakterite hulgaga haavandis. Mitmese regressioonanalüüsiga leiti, et sümptomitest võimaldab bakterite hulka haavandis ennustada granulaatsioonikoe värvuse muutus ja ebameeldiv lõhn, demograafiliste ja kliiniliste andmetega mudelis oli statistiliselt oluline jala ümbermõõt pahkluu piirkonnas. Pärast mudeli kohandamist leiti mudel, mis sisaldas mädast eritist, aeglast paranemist, ebameeldivat lõhna ja haavandi seisukorra halvenemist. Autorite järeldus: antud küsimustik ei sobi jala haavandite infektsiooni diagnoosimiseks; mõned küsimustikus leiduvad tunnused võivad aidata ennustada bakterite hulka haavandis (aeglane paranemine, mädane eritis, ebameeldiv lõhn ja haavandi seisundi halvenemine).

Delphi meetodil leiti infektsiooni diagnoosimise kriteeriumid kuut eri tüüpi haavade jaoks (12). Ekspertgrupi moodustas 54 esindajat eri aladelt, kes jagunesid 8-10 liikmelisteks gruppideks vastavalt oma valdkonnale. Iga infektsioonitunnust hinnati 9-pallisel skaalal. Tunnuseid tulemusega 8-9 loeti olulisteks infektsioonitunnusteks. Madalama tulemusega (4-8) tunnuseid võib autorite hinnangul pidada viideteks infektsioonile ning need võivad olla olulised infektsiooni varajasel diagnoosimisel. Venoosete haavandite jaoks leiti järgmised kriteeriumid: 8-9 (high): tselluliit; 6-7 (medium): aeglane paranemine vaatamata adekvaatsele kompressioonravile, temperatuuri tõus haavandi piirkonna nahal, valu tugevnemine või selle iseloomu muutus, uus haavandumine olemasoleva haavandi põletikulistes servades (within inflamed margins of pre-existing ulcers), haavandi põhja

laienemine ümbritsevasse põletikulisse alasse (wound bed extension within inflamed margins); 4-5 (low): värvuse muutus, nt tuhmiks, tumedaks tellisepunaseks; õrn, kergesti veritsev granulatsioonikude, eritise viskoossuse suurenemine, eritise rohkenemine, ebameeldiv lõhn, haavandi värvuse tumenemine (new onset dusky wound hue), katu/surnud koe (slough) kiire (sudden) tekkimine või rohkenemine, mustade nekrootiliste laikude kiire teke, haavandi suurenemine.

Kriitilise kolonisatsiooni ja infektsiooni tunnuste diagnoosimise hõlbustamiseks on loodud akronüümid, vastavalt NERDS ((Nonhealing, increased Exudate, Red friable granulation, Debris, Smell) ja STONEES (increased Size, increased Temperature, Os [probes to bone], New areas of breakdown, Edema/Erythema, increased Exudate, and Smell) (13), vt lk 10. Uuringus osales 112 patsienti sääre või labajala haavanditega, neist 28 olid venoossed haavandid, 5 segaetioloogiaga (venoosne-arteriaalne). Haavanditelt võeti Levine meetodil külvid, tulemused väljastati poolkvantitatiivselt, + ja ++ loeti kriitiliseks kolonisatsiooniks, +++ ja ++++ infektsiooniks. Mistahes kolme NERDS tunnuse koosinemine oli kriitilise kolonisatsiooni suhtes 73,3% sensitiivsusega ja 80,5% spetsiifilisusega. Mistahes kolme STONEES tunnuse koosinemine oli infektsiooni suhtes 90% sensitiivsusega (spetsiifilisus 69,4%).

Temperatuuritõusu kasutamisest jala haavandite infektsiooni diagnostikas on ilmunud kliiniline uuring koos kirjanuse süstemaatilise ülevaatega (14). Kirjanduse ülevaates on ära toodud üks kroonilistel jala haavanditel tehtud uuring (vt ülalpool (13)). Ühes diabeetilise haavandiga tehtud uuringus ei õnnestunud näidata lokaalse temperatuuritõusu ja halvema ravitulemuse vahelist seost, samuti ei olnud temperatuuritõusu ja leukotsütoosi vahelist seost, kuid näidati, et eri jalgade temperatuuridevaheline erinevus 10 °F (5,56 °C) või rohkem on seotud halvema ravitulemusega. Kirurgilistel haavadel on eri uuringutes näidatud, et lokaalse temperatuuri tõusu püsimine tavapärasest kauem viitab infektsioonile. Antud uuringu eesmärk oli hinnata haavandit ümbritseva naha temperatuuri kroonilistel haavanditel tavaolukorras ja infektsiooni korral ja valideerida infrapunatermomeetri kasutamine infitseeritud haavandi hindamiseks. Temperatuuri mõõdeti infrapunatermomeetriga stabiilsetes keskkonnatingimustes. Haavandita patsientide (n=20) grupi abil näidati infrapunatermomeetri usaldusväärset püsivates keskkonnatingimustes suhteliselt tervetel uuritavatel kasutamiseks. Haavandiga patsiendid jagati kahte gruppi: infitseerumata haavandiga (n=18, kõik venoossed haavandid) ja infitseerunud haavandiga (n=22, neist 20 venossed haavandid). Infektsiooni diagnoosimiseks kasutati CSSC ja subjektiivset hinnangut, samuti võeti tamponiga poolkvantitatiivne külv. . Infitseerumata haavandiga grupis esines keskmiselt kolm infektsioonitunnust (0-7), infitseerunud haavandiga grupis keskmiselt kaheksa (4-12). Infektsiooni osas kõige sensitiivsemad tunnused olid seroosse eritise rohkenemine (1,0), haavandi seisundi halvenemine/granulatsioonikoeta, siledad alad granulatsioonikoe sees (1,0), lõhn (1,0), temperatuur (0,94), granulatsioonikoe värvuse muutus (0,93), mädane eritis (0,87). Infektsiooni suhtes kõige spetsiifilisemad tunnused olid ümbritseva naha punetus (0,92), aeglane paranemine (0,86), temperatuur (0,86). 50% infitseerumata grupist ja 77% infitseerunud grupist oli poolkvantitatiivses külvis rohke kasv (heavy growth) ja/või rohkem kui üks bakteriliik (sensitiivsus 0,77, spetsiifilisus 0,5, positiivne ennustav väärtus 65%, negatiivne ennustav väärtus 64%). Haavandi ümbruse temperatuuri ja teise jala kontrollpunkti temperatuuri erinevus oli infitseerumata haavandite puhul keskmiselt 0,383° F, infitseerunud haavanditel keskmiselt 4,43°F. Temperatuuride vahe oli infitseerumata ja infitseerunud haavandiga gruppidel statistiliselt oluliselt erinev (P=0,000), leiti statistiliselt oluline seos infektsiooni ning haavandit ümbritseva naha ja teise jäsme naha vähemalt 2°F (1,1°C)

[Type text]

temperatuurierinevuse vahel ($p=0,000$). Autorid soovivad temperatuuri mõõtmisel mõtestatud tulemuste saamiseks alati mõõta ka vastavas kohas teisel jalal.

Milline külv võtta, biopsia või tamponiga pinnalt? Kui biopsia, siis milline?

Süstemaatilises ülevaates ja metaanalüüsis erinevate jalahaavade ja haavandite külvimeetoditest (15) leiti, et pindmiste külvide sensitiivsus (võrdluse aluseks erinevatel meetoditel võetud süvakudede külvid) on 49%, spetsiifilisus 62%, positiivne LR 1,1 (95% CI 0,71-1,45), negatiivne LR 0,67 (0,52-0,82). Autorid pakuvad välja, et negatiivne LR võib diagnoosi panekul mõningal määral abiks olla. Ülevaade sisaldas kaheksat uuringut (615 uuritavat), uuritud oli erineva etioloogiaga haavandeid ja haavu, nii pindmised kui süvakudede külvid olid võetud erinevatel meetoditel, osa külve oli võetud antibakteriaalse ravi foonil. Tuvastatud mikroobide arv ei erinenud eri meetodite korral oluliselt.

39 jala haavanditega patsiendil (51% venoosete haavanditega) tehtud uuringus (16) langesid pindmise külvi ja biopsia tulemused kokku 18 patsiendil, vähemalt üks organism kattus 10 juhul ja külvitulemused olid erinevad 11 juhul. Statistilist analüüsi ei ole esitatud. Enamik haavandeid (24/39) olid infektsiooni tunnustega. Võeti tamponiga külv ja kaks biopsiat, täpset tehnikat ei ole ära toodud.

Prospektiivne uuring 66 infitseerumata venoosse haavandiga patsiendil (17), külvid võeti Levine meetodil ja 6 mm biopsianõelaga. Aeroobide esinemine haavandi pinnal oli tugevalt seotud nende esinemisega biopsias, anaeroobide puhul sellist seost ei näidatud. Biopsiaga leiti haavandist keskmiselt 2,8 erinevat mikroorganismi, tamponiga 2,74. Leiti seos haavandi paranemise ja haavandis leiduvate bakterite hulga vahel, sealjuures ei andnud biopsia tegemine lisainformatsiooni võrreldes pinnalt võetud külviga.

Uuringus (4), kus võrreldi 20 "lokaalse infektsiooniga" venoosselt haavandilt võetud külve (tamponiga, diskiga ja 6 mm biopsia), ei leitud statistiliselt olulist erinevust eri külvimeetodite vahel. Keskmiselt tuvastati haavandist 5,8 eri organismi, rohkem tamponi ja diskiga. Kõige väiksem kokkulangevus oli tamponiga võetud külvide ja biopsiate vahel anaeroobide ja korüneformsete bakterite vahel. Ükski uuritavatest ei olnud viimase 7 päeva jooksul saanud antibakteriaalset ravi. Biopsiaga leiti 6 haavandist üle 10^5 PMÜ/g mikroobe, tamponi ja diskiga veelgi rohkem. Haavanditel infektsiooni tunnused puudusid, antibakteriaalset ravi ei peetud näidustatuks. Autorid soovivad kvantitatiivseid külve rutiinselt mitte kasutada, samuti ei soovita nad rutiinselt teha biopsiat, kuna tegu on invasiivse meetodiga, mis ei anna kroonilise venoosse haavandi osas prognostiliselt olulist lisateavet.

46 venoosse haavandiga patsiendil (haavandid ilmselt infitseerumata, 14 päeva enne uuringut ja uuringu jooksul ei saanud keegi antibakteriaalset ravi) tehtud uuringus (18) võeti uuringu alghetkel külvid tamponiga (z-meetod), filterpaberist kettale ja 4 mm biopsianõelaga, 4 nädala pärast korrati külve filterpaberile ja biopsiat. Ei uuringu alghetkel ega nelja nädala pärast võetud külvide tulemustes ei leitud statistiliselt olulist erinevust (filterpaberile võetud külve uuriti ainult aeroobide osas, kuna meetod ei võimalda anaeroobe määrata). Lisaks näidati *S. aureuse* ja *P. aeruginosa* puhul, et ühel patsiendil külvati eri meetoditega ja eri ajahetkedel välja üks ja sama kloon. Autorid järeldavad, et biopsia tegemiseks puudub vajadus.

[Type text]

Al Ghazal jt (19) pakuvad välja Levine tehnika modifikatsiooni (Essen Rotary): kerge survega liigutakse spiraalsete liigutustega haavandi servast keskele. Võrreldes Levine tehnoloogiaga määrati rohkem baktereid, sh rohkem problemaatilisi baktereid (nt MRSA), uuringus oli 50 krooniliste jalahaavanditega patsienti.

Ravijuhendid

Vaadatud on nelja ravijuhendit: SVS/AVF 2014 (20), AWMA/NZWCS 2011 (21), SIGN 2010 (22), RNAO 2004 (23) koos uuendusega aastast 2007 (24).

Kõigis ravijuhendites on toodud soovitus mitte võtta bakteriaalset külvi kliiniliste infektsioonitunnuste puudumisel, kuna haavandid on enamasti koloniseerunud. SVS/AVF, SIGN ja RNAO täpsustavad ka, mida loetakse haavandi infitseerumise tunnusteks: kõigis juhendites on nimetatud palavik, valu tugevnemine, tselluliit, mädane eritus, eritise rohkenemine, haavandi suurenemine, ebameeldiv lõhn; lisaks leukotsütoos (SVS/AVF), biofilm (SVS/AVF), nekroos (SVS/AVF), muutunud värvusega/erepunane granulatsioonikude, õrn (*friable*) granulatsioonikude (SVS/AVF, RNAO), *bridging*, haavandi servast kaugemale kui 2 cm ulatuv punetus, haavandi seisundi järsk halvenemine, külmavärinad, vappkülm, hüpotensioon (RNAO)

Kliiniliste infektsiooni tunnustega haavandist soovitab SVS/AVF võtta külvi, ka AWMA/NZWCS märgib, et külv aitab kaasa infektsiooni diagnoosimisele.

Süsteemse antibiootikumravi planeerimisel soovitavad SVS/AVF ja AWMA/NZWCS lähtuda külvitulemustest ning antibiogrammist (AWMA/NZWCS soovitus on: üldjuhul tuleks kohase antibiootikumravi määramiseks võtta külv. Samas on lisatud praktilise soovitusena, et külvi tulemusi ei tule võtta siduvana). SVS/AVF kasutab külvi tulemusi ka antibakteriaalse ravi vajaduse otsustamisel, soovitades antimikroobset ravi kui haavandil on infektsiooni tunnused ja külvis leidub $>10^6$ PMÜ/g, virulentsete ja raskesti välja ravitavate bakterite (beeta-hemolüütiline streptokokk, resistentne stafülokokk, pseudomonas) puhul ka väiksema PMÜ/g korral.

SVS/AVF on märgitud, et külvid võib võtta tampooniga haavandi pinnalt või eritisest, kasutades valideeritud kvantitatiivset meetodit. Niisuguse külvi usaldusväärsus on võrreldav biopsia abil saadud süvakudede külviga. Süvakudedest võetud külv tuleks jätta juhtudeks, kui haavand on koloniseeritud mitmete mikroobidega ning tekitaja ei ole pinnalt võetud proovidest tuvastatav, biofilmi infektsiooni korral või kui infektsioon püsib või kordub vaatamata adekvaatsele antibakteriaalsele ravile. PCR võib võrreldes tavapärase külviga baktereid tõhusamalt tuvastada.

AWMA/NZWCS juhendis soovitatakse külvid võtta tampooniga haavandist või biopsia abil.

1. *Investigation of the patient with a venous ulcer.* McAree, BJ ja Berridge, DC. 2010. a., Phlebology, lk Suppl 1:20–27.
2. *Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers.* O'Meara, et al. 2014. a., Cochrane Database of Systematic Reviews, lk Issue 1.
3. *Evaluation of Healing and Antimicrobiological Effects of Herbal Therapy on Venous Leg Ulcer: Pilot Study.* Binic, I, et al. 24, 2010. a., Phytotherapy Research, lk 277–282.

[Type text]

4. *A clinical investigation into the microbiological status of 'locally infected' leg ulcers.* **Cooper, RA, et al.** 2009. a., International Wound Journal, lk 453-62.
5. *Assessing bacterial burden in wounds: comparing clinical observation and wound swabs.* **Miller, CN, et al.** 2011. a., International Wound Journal, lk 45-55.
6. *The lack of reliability of clinical examination in the diagnosis of wound infection: preliminary communication.* **Serena, TE, Hanft, JR ja Snyder, R.** 2008. a., The International Journal of Lower Extremity Wounds, lk 32-35.
7. *Contrasting host immuno-inflammatory responses to bacterial challenge within venous and diabetic ulcers.* **McInnes, RL, et al.** 2014. a., Wound Repair and Regeneration, lk 58-69.
8. *Clinical assessment of infection in nonhealing ulcers analyzed by latent class analysis.* **Lorentzen, HF ja Gottrup, F.** 2006. a., Wound Repair and Regeneration, lk 350-353.
9. *The validity of the clinical signs and symptoms used to identify localized chronic wound infection.* **Gardner, SE, Frantz, RA ja Doebbeling, BN.** 2001. a., Wound Repair and Regeneration, lk 178-186.
10. *The Inter-rater Reliability of the Clinical Signs and Symptoms Checklist in Diabetic Foot Ulcers.* **Gardner, SE, et al.** 2007. a., Ostomy Wound Management, lk 46-51.
11. *Value of a modified clinical signs and symptoms of infection checklist for leg ulcer management.* **Dennis, LA, et al.** 2010. a., British Journal of Surgery, lk 664-670.
12. *Clinical identification of wound infection: a Delphi approach.* **Cutting, KF, et al.** London : MEP Ltd, 2005. a., European Wound Management Association (EWMA). Position document: identifying criteria for wound infection.
13. *A Cross-sectional Validation Study of Using NERDS and STONEES to Assess Bacterial Burden.* **Woo, KY ja Sibbald, RG.** 2009. a., Ostomy Wound Management.
14. *A Clinical Investigation into the Relationship between Increased Periwound Skin Temperature and Local Wound Infection in Patients with Chronic Leg Ulcers.* **Fierheller, M ja Sibbald, RG.** 2010. a., Advances in Skin and Wound Care, lk 369-379.
15. *Sensitivity of superficial cultures in lower extremity wounds.* **Chakraborti, C, Le, C ja Yanofsky, A.** 2010. a., Journal of Hospital Medicine, lk 415-420.
16. *Microbiological profile of chronic ulcer of the lower limb: a prospective observational cohort study.* **Lim, TS, et al.** 2006. a., ANZ Journal of Surgery, lk 688-692.
17. *A prospective study of the microbiology of chronic venous leg ulcers to reevaluate the clinical predictive value of tissue biopsies and swabs.* **Davies, CE, et al.** 2007. a., Wound Repair and Regeneration, lk 17-22.
18. *No need for biopsies: comparison of three sample techniques for wound microbiota determination.* **Gjodsbol, K, et al.** 2012. a., International Wound Journal, lk 295-302.
19. *Evaluation of the Essen Rotary as a new technique for bacterial swabs: results of a prospective controlled clinical investigation in 50 patients with chronic leg ulcers.* **Al Ghazal, P, et al.** 2012. a., International Wound Journal, lk 44-49.
20. *Management of venous leg ulcers: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum.* **SVS/AVF Joint Clinical Practice Guidelines Committee - Venous Leg Ulcer.** 2014. a., J Vasc Surg, lk 60:3S-59S.
21. **Australian Wound Management Association Inc. and the New Zealand Wound Care Society Inc.** *Australian and New Zealand Clinical Practice Guideline for Prevention and Management of Venous Leg Ulcers.* 2011.
22. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network.** *Management of chronic venous leg ulcers. A national clinical guideline.* 2010.
23. **Registered Nurses Association of Ontario.** *Assessment and Management of Venous Leg Ulcers.* 2004.
24. **Registered Nurses Association of Ontario.** *Assesment and Management of Venous Leg Ulcers. Guideline Supplement.* 2007.

[Type text]

[Type text]

Clinical Signs and Symptoms Checklist (CSSC)	√ if present
Increasing pain in the ulcer area: subject's subjective report of perceived increases in level of peri-ulcer pain since the ulcer developed. Ask subject to select the most appropriate statement for current level of ulcer pain from the following choices. 1) I am not able to detect pain in ulcer area, 2) I am having less ulcer pain now than I have had in the past, 3) the intensity ulcer pain has remained the same since the ulcer developed, or 4) I have more ulcer pain now than I have had in the past. Circle the number corresponding to the most appropriate statement. If number 4 is selected, place a check in the box to the right; mark N/A if subject not able to respond to question.	
Erythema: presence of bright or dark red skin or darkening of normal ethnic skin color immediately adjacent to the ulcer opening.	
Edema: presence of shiny, taut skin or pitting impressions in the skin adjacent to the ulcer but within 4 cm from the ulcer margin. Assess pitting edema by firmly pressing the skin within 4 cm of ulcer margin with a finger, release and waiting 5 seconds to observe indentation.	
Heat: detectable increase in skin temperature of the skin adjacent to the ulcer but within 4 cm of the ulcer margin as compared to the skin 10 cm proximal to the wound. Assess differences in skin temperature using the back of the examiner's hand or the wrist.	
Purulent exudate: presence of tan, creamy, yellow, or green thick fluid on a dry gauze dressing removed from the ulcer one hour after placement. The wound was cleansed prior to placing the gauze dressing in the ulcer.	
Serous exudate: presence of thin, watery fluid on a dry gauze dressing removed from the ulcer one hour after placement.	
Delayed healing of the ulcer: subject or caregivers report of no change or an increase in the volume or surface area of the ulcer over the past 4 weeks. Ask subject or caregiver if the ulcer has filled with tissue or is smaller around than it was 4 weeks from today. If they report it has not, place check in box to the right.	
Discoloration of granulation tissue: granulation tissue that is pale, dusky or dull in color.	
Friable granulation tissue: bleeding of granulation tissue when gently manipulated with a sterile cotton-tipped applicator.	
Pocketing at base of wound: presence of smooth, nongranulating pockets of ulcer tissue surrounded by beefy red granulation tissue.	
Foul odor: putrid or distinctively unpleasant smell as assessed by the examiner.	
Wound breakdown: small open areas in newly formed epithelial tissue not caused by re-injury or trauma.	

[Type text]

Pain in the ulcer area: Ask the patient to select the most appropriate statement for their current level of ulcer pain from the following choices (please select one statement)

- I do not feel pain in or around the ulcer
- I feel less pain now in or around the ulcer than usual
- I feel the same pain now in or around the ulcer as usual
- I feel more pain now in or around the ulcer than usual

Delayed healing of the ulcer: Does the patient report a decrease in size, increase in size or no change in the size over the past 4 weeks?

- The ulcer has increased in size
- There has been no change in ulcer size
- The ulcer has decreased in size

Erythema: Is the skin immediately adjacent to the ulcer bright red, dark red or darker than normal ethnic skin tone? Yes No

Heat: Using the skin on the back of your hand or wrist, compare the skin temperature adjacent to the ulcer with skin temperature 10 cm away from the ulcer. Yes No

Is the skin temperature near the ulcer warmer than further away?

Purulent exudate: Was there brown, creamy, yellow or green thick fluid on the dressing removed from the ulcer at this dressing stage? Yes No

Serous exudate: Was there thin, watery fluid on the dressing removed from the ulcer at this dressing stage? Yes No

Discoloration of the granulation tissue: Is the granulation tissue pale, dusky or dull in colour? Yes No













Friable granulation tissue: Did the granulation tissue bleed when the dressing was removed? Yes No

Pocketing at the base of the wound: Are there smooth, non-granulating pockets of ulcer tissue surrounded by beefy red granulation tissue? Yes No

Foul odour: Does the ulcer have a putrid or distinctly unpleasant smell? Yes No

Wound breakdown: Are there small open areas in newly formed epithelial tissue which are not caused by reinjury or trauma? Yes No

Table 2. Operational definitions for NERDS® and STONEES® variables

	Definition /defining features	Definition
<p>N Nonhealing wound</p> 	<ul style="list-style-type: none"> Wounds that are not 20% to 40% smaller in 4 weeks according to patient history or existing documentation 	<p>S Size is bigger</p>  <ul style="list-style-type: none"> Wound size is increasing Size as measured by the longest length and the widest width at right angles to the longest length. Only very deep wounds and most pressure ulcers Stage III and Stage IV need to have depth measured with a probe
<p>E Exudative wound</p> 	<ul style="list-style-type: none"> Increase in wound exudate can be indicative of bacterial pro-inflammatory damage and leads to periwound maceration More than 50% of the dressing stained with exudate 	<p>T Temperature increased</p>  <ul style="list-style-type: none"> Increased periwound margin temperature by more than 3° F difference between two mirror-image sites
<p>R Red and bleeding wound</p> 	<ul style="list-style-type: none"> Wound bed tissue is bright red with exuberant granulation tissue Tissue bleeds easily with gentle manipulation 	<p>O Os (probes to or exposed bone)</p>  <ul style="list-style-type: none"> Wounds that have exposed bone or that probed to bone at the time of examination
		<p>N New areas of breakdown</p>  <ul style="list-style-type: none"> New areas of breakdown or satellite lesions
<p>D Debris</p> 	<ul style="list-style-type: none"> Presence of discolored granulation tissue, slough, and necrotic/nonviable tissue 	<p>E Erythema/Edema</p>  <ul style="list-style-type: none"> Reddened skin in periwound area Presence of swelling in periwound area Increased amount of drainage
<p>S Smell from the wound</p> 	<ul style="list-style-type: none"> Unpleasant or sweet, sickening odor 	<p>S Smell</p>  <ul style="list-style-type: none"> Unpleasant or sweet, sickening odor

© 2008 Sibbald and Woo

[Type text]

Otsingustrateegiad:

((("varicose ulcer"[MeSH Terms] OR ("varicose"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR "varicose ulcer"[All Fields] OR ("venous"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR "venous ulcer"[All Fields]) AND (microbial[All Fields] AND ("ethnology"[Subheading] OR "ethnology"[All Fields] OR "culture"[All Fields] OR "culture"[MeSH Terms]))) AND "meta analysis"[Publication Type]

((("varicose ulcer"[MeSH Terms] OR ("varicose"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR "varicose ulcer"[All Fields] OR ("venous"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR "venous ulcer"[All Fields]) AND (microbial[All Fields] AND ("ethnology"[Subheading] OR "ethnology"[All Fields] OR "culture"[All Fields] OR "culture"[MeSH Terms]))) AND "review"[Publication Type]

("varicose ulcer"[MeSH Terms] OR ("varicose"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR "varicose ulcer"[All Fields] OR ("venous"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR "venous ulcer"[All Fields]) AND (microbial[All Fields] AND ("ethnology"[Subheading] OR "ethnology"[All Fields] OR "culture"[All Fields] OR "culture"[MeSH Terms]))

("varicose ulcer"[MeSH Terms] OR ("varicose"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR "varicose ulcer"[All Fields] OR ("venous"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR "venous ulcer"[All Fields]) AND ("microbiology"[Subheading] OR "microbiology"[All Fields] OR "bacteriology"[All Fields] OR "bacteriology"[MeSH Terms])

((("varicose ulcer"[MeSH Terms] AND "infection"[MeSH Terms]) OR venous ulcer[Title/Abstract]) AND infection[Title/Abstract]) OR varicose ulcer[Title/Abstract] AND infection[Title/Abstract]

((("varicose ulcer"[MeSH Terms] OR ("varicose"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR "varicose ulcer"[All Fields] OR ("venous"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR "venous ulcer"[All Fields]) AND ("infection"[MeSH Terms] OR "infection"[All Fields])) AND ("ethnology"[Subheading] OR "ethnology"[All Fields] OR "culture"[All Fields] OR "culture"[MeSH Terms])

((("varicose ulcer"[MeSH Terms] OR ("varicose"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR "varicose ulcer"[All Fields] OR ("venous"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR "venous ulcer"[All Fields]) AND ("infection"[MeSH Terms] OR "infection"[All Fields])) AND ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms])

EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials December 2014

EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to December 2014

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R)
1946 to Present

[Type text]

(venous ulcer and infection).mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tx, ct, nm, kf, px, rx, an, ui],
liimits: 2000-current, english, human

Venous ulcer and infect*

Venous ulcer and microbi* (2000-current, english)

Leg ulcer and infection (2000-current, english, human)

Leg ulcer and microbiol* (2000-current, english, human)

Venous ulcer and culture ”

Leg ulcer and culture ”

Varicose ulcer and infect*

Varicose ulcer and culture ”

Varicose ulcer and microbiol* ”

Venous ulcer and bacteri* ”

Leg ulcer and bacteri* ”

Varicose ulcer and bacteri* ”

EBSCO medline

(venous ulcer OR varicose ulcer OR leg ulcer) and infect* 2000-2015, english, human

(venous ulcer OR varicose ulcer OR leg ulcer) and microbiol* 2000-2015, english, human

(venous ulcer or varicose ulcer or leg ulcer) and bacteri* 2000-2015, english

(venous ulcer or varicose ulcer or leg ulcer) and culture 2000-2015, english

((("varicose ulcer"[MeSH Terms] OR ("varicose"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR
"varicose ulcer"[All Fields] OR ("venous"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR "venous
ulcer"[All Fields]) AND ("pathology"[Subheading] OR "pathology"[All Fields] OR
"biopsy"[All Fields] OR "biopsy"[MeSH Terms])) AND (Review[ptyp] AND
"2005/04/01"[PDat] : "2015/03/29"[PDat])

venous ulcer and biopsy and microbiol*

venous ulcer and biopsy and bacteri*

("varicose ulcer"[MeSH Terms] OR ("varicose"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR
"varicose ulcer"[All Fields] OR ("venous"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR "venous
ulcer"[All Fields]) AND swab[All Fields]

("varicose ulcer"[MeSH Terms] OR ("varicose"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR
"varicose ulcer"[All Fields] OR ("venous"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR "venous
ulcer"[All Fields]) AND wound infection/diagnosis[MeSH Terms]

("varicose ulcer"[MeSH Terms] OR ("varicose"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR
"varicose ulcer"[All Fields] OR ("venous"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR "venous

[Type text]

ulcer"[All Fields]) AND ("infection"[MeSH Terms] OR "infection"[All Fields]) AND ("checklist"[MeSH Terms] OR "checklist"[All Fields])

("leg ulcer"[MeSH Terms] OR ("leg"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR "leg ulcer"[All Fields]) AND "wound infection/diagnosis"[Mesh Terms]

(clinical[All Fields] AND ("signs and symptoms"[MeSH Terms] OR ("signs"[All Fields] AND "symptoms"[All Fields]) OR "signs and symptoms"[All Fields]) AND ("checklist"[MeSH Terms] OR "checklist"[All Fields])) AND ("leg ulcer"[MeSH Terms] OR ("leg"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR "leg ulcer"[All Fields])

STONEES[All Fields] AND ("leg ulcer"[MeSH Terms] OR ("leg"[All Fields] AND "ulcer"[All Fields]) OR "leg ulcer"[All Fields])