

Naa Okaikor Addison
Dr. med.

Diagnosis and wound management of Buruli Ulcer patients at a health centre in Ghana

Fach: Infektiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Thomas Junghanss

Buruli ulcer (BU) is a mycobacterial disease which was first mentioned in medical literature over a century ago. The causative organism, *M. ulcerans* produces a macrolide toxin, mycolactone, which causes tissue destruction and inhibits local immune response. It is currently endemic in more than 32 countries, particularly in West Africa and found predominantly in children. The disease commonly starts as a papule, nodule, plaque or oedema and progresses to ulceration in the absence of treatment. Specific BU treatment is mainly with antibiotics (Streptomycin and Rifampicin) for 8 weeks. Heat treatment shows promise as recently shown in a clinical trial. General wound management is of utmost importance during the phase of specific treatment of BU and afterwards until the wound is completely closed. This is a major challenge in countries with limited resources, in particular in patients with large skin defects and contractures.

The overall goal of this study was to contribute to a better understanding of wound healing and to improve wound management in settings with limited resources at the primary level of the health care service.

The study was carried out at the Obom Health Centre (OHC) and its surrounding communities. Obom is a rural community in the Ga South Municipality of the Greater Accra Region, the capital of Ghana. Together with the Ga West Municipality it reports the largest proportion of ulcerative BU cases in Ghana.

Two groups of patients were enrolled and prospectively followed-up. These were IS2404 PCR positive and PCR negative cases screened between October 2013 and August 2015. For the PCR positive cases, complete medical and wound histories were taken and thorough physical examination, wound assessment and photo-documentation and baseline investigations were done. Follow-up assessment of wounds was done on a weekly basis. To distinguish uncomplicated, well healing wounds from chronic arrested or deteriorating wounds, the progress of wound healing was analysed using the criteria suggested by

Flanagan: reduction of the wound area by 20 to 40% within week 2 and week 4 of treatment initiation. To recapture the IS2404 PCR negative cases, a community search was done, and once the cases were found, the original lesions were identified and documented. For the non-healing wounds, additional investigations were performed to determine the aetiologies.

Of the 150 patients screened for BU over the study period, 37 (24.7%) tested PCR positive, and the remaining 113 (75.3%) were negative. 31 PCR positive patients were followed-up. All of these patients had ulcerated lesions ranging from 1-3 per patient. Almost all of these patients (90%) had normal weight and complied well with BU antibiotic treatment. Of the 41 wounds assessed, 30 (73.2%) healed completely and 11 (26.8%) did not heal. Healing was reliably predicted in 77.4% (24/31) of analysed wounds with the Flanagan's criteria.

The non-healing wounds were found to have other pathologies such as squamous cell carcinoma, chronic lymphoedema, chronic osteomyelitis, and wound infection. 9 false positive cases were detected in the PCR positive group. 80 of the PCR negative cases were 'recaptured' after varying time periods. 76 (95.0%) had their wounds either completely healed (82.5%) or almost healed (12.5%). The remaining 4 (5.0%) had non-healing wounds/ lesions due to chronic osteomyelitis, wound infection, suspected malignancy, and ossified fibroma. Of the 11 wounds that were bacteriologically followed-up, no clear trends were found between bacterial loads and rate of wound healing.

Wound management does not require sophisticated and expensive materials to ensure healing. With well-trained health staff and adherence to recommended guidelines most wounds can be adequately managed at the primary level of the health care system, where patients are closer to their families and can maintain their means of livelihood. They are also less prone to wound infections by multiresistant organisms which are common in health facilities with in-patient care.

Follow-up of patients in the community is important to detect non-healing wounds and to reevaluate those regarding the primary diagnosis. Thereby rare causes of wounds can be identified and appropriately treated.

Naa Okaikor Addison
Dr. med.

Diagnosis and wound management of Buruli Ulcer patients at a health centre in Ghana

Fach: Infektiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Thomas Junghanss

Buruli ulcer (BU) ist eine mykobakterielle Erkrankung, die vor mehr als einem Jahrhundert erstmals in der Literatur erwähnt wurde. Der Erreger, *M. ulcerans*, produziert ein Toxin, Mykolakton, das die lokale Immunantwort am Ort der Infektion supprimiert und die Haut zerstört. Die Krankheit ist in mehr als 32 Ländern - vornehmlich in Westafrika - endemisch und kommt vorrangig bei Kindern vor. Die Krankheit beginnt gewöhnlich mit einer Papel, einem kleinen Knoten, einer Plaque oder einem Ödem und schreitet ohne Behandlung zu einem Ulkus fort. Derzeit werden in erster Linie Antibiotika (Streptomycin und Rifampicin) für 8 Wochen zur Behandlung eingesetzt. Wärmebehandlung erscheint als eine vielversprechende Alternative wie eine kürzlich durchgeführte klinische Studie gezeigt hat. Die Wundversorgung ist sowohl während der spezifischen Behandlung als auch nach deren Abschluss bis zum definitiven Wundverschluss außerordentlich wichtig und in Ressourcenarmen Ländern ein großes Problem, ebenso rehabilitative Maßnahmen bei weit fortgeschrittener Erkrankung mit großen Substanzdefekten der Haut und Kontrakturen. Das Ziel dieser Studie galt dem besseren Verständnis der Wundheilung und Wundversorgung auf der Ebene der medizinischen Primärversorgung (Gemeindenähe Gesundheitsposten) in Regionen mit limitierten Ressourcen.

Die Studie wurde im Obom Health Centre und den angrenzenden Gemeinden durchgeführt. Obom ist eine ländliche Gemeinde der Ga South Kommune von Accra, der Hauptstadt von Ghana. Zusammen mit der Ga West Kommune treten hier die höchsten Fallzahlen der Buruli-Erkrankung in Ghana auf.

Von Oktober 2013 bis August 2015 wurden zwei Patientengruppen, IS2404 PCR positive bestätigte und IS2404 PCR nicht-bestätigte Fälle, in die Studie aufgenommen und beobachtet. Bei den PCR positiven Fällen wurden folgende Untersuchungen vorgenommen: komplette klinische und detaillierte Wundbeurteilung mit Fotodokumentation der Wunden. Die Nachfolgeuntersuchungen erfolgten wöchentlich. Zur Unterscheidung unkomplizierter, gut heilender Wunden von Wunden, bei denen die Heilung zum Stillstand gekommen bzw. eine Verschlechterung eingetreten ist, wurden die Flanagan-Kriterien eingesetzt. Diese sind

definiert als Reduktion der Wundfläche um 20-40% zwischen Woche 2 und Woche 4 nach Beginn der Wundbehandlung. Die PCR negativen Fälle wurden in den Gemeinden weiterverfolgt und deren Wundheilungsverlauf dokumentiert. Bei nicht-heilenden Wunden wurden weitere Untersuchungen durchgeführt, um eine definitive Diagnose zu etablieren und spezifisch zu therapieren.

Von insgesamt 150 Patienten, bei denen die klinische Verdachtsdiagnose einer Buruli-Erkrankung gestellt wurde, konnten 37 (24,7%) mit der IS2404 PCR bestätigt werden. Die restlichen 113 Patienten (75,3%) waren IS2404 PCR negativ. Bei 31 IS2404 PCR positiven Patienten, die 1-3 Ulzera hatten, wurde der Verlauf kontrolliert. Fast alle dieser Patienten (90%) hatten ein normales Gewicht und vertrugen die BU-spezifische Antibiotika-Behandlung gut. Von 41 Ulzera heilten 30 (73,2%) komplett, 11 Wunden (26,8%) heilten nicht. Bei 77,4% (24/31) der analysierten Wunden konnte die Heilung mit Hilfe der Flanagan Kriterien verlässlich vorhergesagt werden.

Gründe für die nicht-heilenden Wunden waren Plattenepitelkarzinom, chronische Lymphödeme, chronische Osteomyelitis und Wundinfektionen. 80 der IS2404 PCR negativen Fälle konnten in den Gemeinden weiterverfolgt werden. Bei 76 Fällen (95%) waren die Wunden fast (12,5%) oder ganz verheilt (82,5%). Bei den restlichen 4 Fällen heilten die Wunden aufgrund von chronischer Osteomyelitis, Wundinfektion, Malignomverdacht und ossifiziertem Fibrom nicht. Bei 11 Wunden, die bakteriologisch kontrolliert wurden, war kein Zusammenhang zwischen der Bakterienlast und der Wundheilung erkennbar.

Die Studie hat gezeigt, dass mit gut ausgebildetem Personal und bei Einhaltung einfacher Leitlinien der Weltgesundheitsbehörde (WHO) gute Erfolge bei der Wundversorgung auf der Ebene der medizinischen Primärversorgung (Gemeindenaher Gesundheitsposten) in Regionen mit limitierten Ressourcen erzielt werden können. Vorteile der gemeindenahen Versorgung sind, dass die Patienten näher bei ihren Familien bleiben können und ihre täglichen Arbeiten verrichten bzw. zur Schule gehen können. Außerdem wird die Konfrontation mit multiresistenten Keimen, wie sie im stationären Sektor der Gesundheitseinrichtungen in Regionen mit eingeschränkten Ressourcen sehr häufig vorkommen, vermieden. Die Nachuntersuchung der Patienten in den Gemeinden ist wichtig, um nicht-heilende Wunden zu identifizieren und bzgl. der Primärdiagnose zu reevaluierten. Damit können seltene Ursachen von Wunden identifiziert und einer spezifischen Therapie zugeführt werden.