## infezione del piede diabetico: aspetti clinici e terapeutici

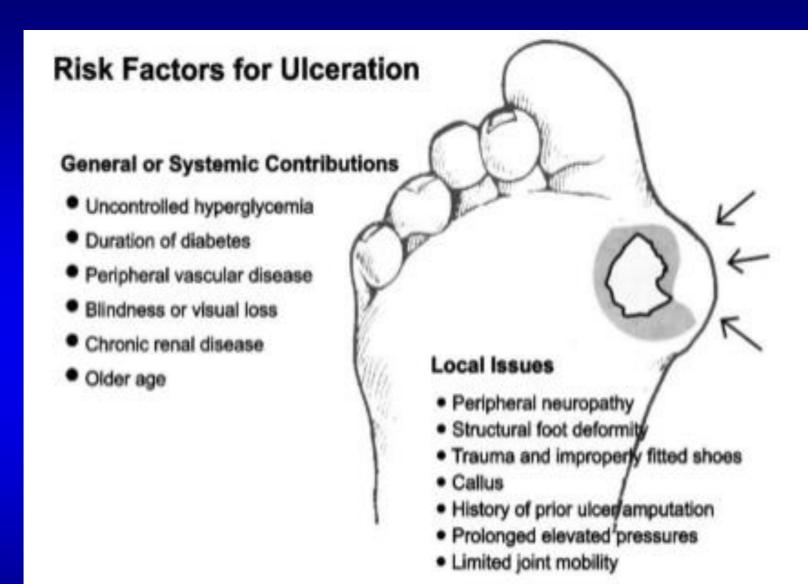
Dott. ssa Serena Marinello
Prof. Enzo Raise
Direttore Malattie Infettive e Tropicali e del Dip. Di
Medicina Clinica 1°, Venezia
Univ. Padova

### qualche numero...

- il piede diabetico e' frequente causa di morbidità e mortalità nel paziente diabetico:
- il15-25% dei diabetici sviluppa problemi clinici severi al piede e/o all'arto inferiore
- il 20% delle ospedalizzazioni del diabetico sono legate ad infezione al piede
- sino al 50% delle amputazioni alle /delle estremità inferiori, su base non traumatica, avvengono negli USA nel paziente diabetico

Cunha BA, J Foot Ankle Surg, 2000; 39:253.

Ramsey SD, Newton K, Blough D, et al. Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes. Diabetes Care. 1999; 22:382-387.



- Classificazione di Wagner e della University of Texas: classiche (e di sicuro valore)
- Classificazione di Caputo GM e coll.: ancora più pratica per l'infettivologo

## Wagner classification Wagner FT. Foot Ankle 1981; 2: 64.

Table 5	Wagner Classification System		
Grade	Lesion		
0	No open lesions: may have deformity or cellulitis		
1	Superficial ulcer		
2	Deep ulcer to tendon or joint capsule		
3	Deep ulcer with abscess, osteomyelitis, or joint sepis		
4	Local gangrene - forefoot or heel		
5	Gangrene of entire foot		

### University of Texas classification

Lavery et al, J Foot Ankle Surg 1996; 35: 528.

Stage	Grade				
	0	ı	II	Ш	
A	Pre- or post- ulcerative lesions completely epithelized	Superficial wound not involving tendon, capsule, or bone	Wound penetrating to tendon or capsule	Wound penetrating to bone or joint	
В	Infected	Infected	Infected	Infected	
C	Ischemic	Ischemic	Ischemic	Ischemic	
D Infected and ischemic		Infected and ischemic	Infected and ischemic	Infected and ischemic	

### classificazione di Caputo GM e coll.:

- infezione di moderata gravità, non a rischio di amputazione: l'ulcera è superficiale, non penetra in profondità, la cellulite circostante minima (< 2 cm); non vi è coinvolgimento de l'osso/articolazioni sottostanti, non vi è ischemia significativa. No segni di tossicità sistemica
- infezione severa, a rischio di amputazione: il quadro è speculare, ed antitetico, a quello descritto più sopra (la presenza di importanti segni sistemici introduce alla terza categorizzazione proposta dall'Autore, l'infezione a rischio di vita → assimilabile, concettualmente, a piede diabetico + sepsi!)
- importante: vi è febbre solo in alcuni pazienti, ove cioè sia presente massivo coinvolgimento dei tessuti molli, ascesso plantare, batteriemia localizzazioni ascessuali a distanza ed anche così, solamente il 36% supera i 37.8°C al momento dell'accoglimento in H (Grayson ML, Infect Dis Clin North Am 1995; 9:143)
- Caputo GM et al., N Engl J Med 1994; 331:834

### **PEDIS**

Table 2. Infectious Diseases Society of America and International Working Group on the Diabetic Foot Classifications of Diabetic Foot Infection

Clinical Manifestation of Infection	PEDIS Grade	IDSA Infection Severity
No symptoms or signs of infection	1	Uninfected
Infection present, as defined by the presence of at least 2 of the following items:		
<ul> <li>Local swelling or induration</li> <li>Erythema</li> <li>Local tenderness or pain</li> <li>Local warmth</li> <li>Purulent discharge (thick, opaque to white or sanguineous secretion)</li> </ul>		
Local infection involving only the skin and the subcutaneous tissue (without involvement of deeper tissues and without systemic signs as described below). If erythema, must be >0.5 cm to ≤2 cm around the ulcer.  Exclude other causes of an inflammatory response of the skin (eg, trauma, gout, acute Charcot neuro-osteoarthropathy, fracture, thrombosis, venous stasis).	2	Mild
Local infection (as described above) with erythema > 2 cm, or involving structures deeper than skin and subcutaneous tissues (eg, abscess, osteomyelitis, septic arthritis, fasciitis), <b>and</b> No systemic inflammatory response signs (as described below)	3	Moderate
Local infection (as described above) with the signs of SIRS, as manifested by ≥2 of the following:	4	Severe
<ul> <li>Temperature &gt;38°C or &lt;36°C</li> <li>Heart rate &gt;90 beats/min</li> <li>Respiratory rate &gt;20 breaths/min or PaCO<sub>2</sub> &lt;32 mm Hg</li> <li>White blood cell count &gt;12 000 or &lt;4000 cells/µL or ≥10% immature (band) forms</li> </ul>		

Abbreviations: IDSA, Infectious Diseases Society of America; PaCO<sub>2</sub>, partial pressure of arterial carbon dioxide; PEDIS, perfusion, extent/size, depth/tissue loss, infection, and sensation; SIRS, systemic inflammatory response syndrome.

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Ischemia may increase the severity of any infection, and the presence of critical ischemia often makes the infection severe. Systemic infection may sometimes manifest with other clinical findings, such as hypotension, confusion, vomiting, or evidence of metabolic disturbances, such as acidosis, severe hyperglycemia, and new-onset azotemia [29, 43, 44].

Butalia S, Palda VA, Sargeant RJ, et al. Does this patient with diabetes have osteomyelitis of the lower extremity? JAMA. 2008; 299:806-813

### Probe to bone test







#### **REVIEW ARTICLE**

## Current challenges in imaging of the diabetic foot

S. Eser Sanverdi, MD<sup>1</sup>\*, F. Bilge Ergen, MD<sup>1</sup> and Ali Oznur, MD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiology, School of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey; <sup>2</sup>Department of Orthopaedics and Traumatology, Hospital of Güven, Ankara, Turkey

## Aspetti diagnostici

- $\mathbf{R}\mathbf{x}$
- Ecografia +/- Doppler, +/- ossimetria
- . TAC
- RMN
- PET

### aspetti microbiologici...

gli isolamenti batterici sono, in buona misura, correlati alla severità clinica dell'infezione sottostante

infezioni di moderata gravità, non a rischio di amputazione: da ricordare, infezione spesso monomicrobica e da Gram⊕

riconoscono lo stafilococco aureo quale patogeno leader (> 50% dei casi)

e ancora: gli streptococchi anaerobi

possibili, ma meno frequenti, i microrganismi Gram Ø e gli anaerobi

infezione severa, a rischio di amputazione:

da ricordare: usualmente polimicrobica, le colture eseguite in profondità rivelano una flora mista, aerobia ed anaerobia

flora aerobia: Gram ⊕, stafilococco aureo e coagulasi negativo sono presenti nei 2/3 dei casi; il 20% degli isolamenti vede emergere streptococco ed enterococco

Gram Ø, enterobacteriaceae: presenti nel 25% dei casi, si tratta soprattutto di proteus-klebsiella-enterobacter e escherichia coli

Gram Ø, pseudomonas ed acinetobacter sono più spesso giudicati contaminanti, poiché raramente crescono dalle colture eseguite in profondità

anaerobi: sono isolati nel 40-80% delle infezioni che durino da tempo e/o gravi; raramente soli, più spesso in associazione con gli aerobi descritti in precedenza (un po' come nel tratto intestinale.....)

danno quadri clinici di secrezione maleodorante ± non risoluzione dell' infezione, con impiego di antibiotici a modesta copertura sugli anaerobi

si tratta di: streptococci anaerobi (14-17%), bacteroides spp (9-14%), clostridium spp (2-7%)

Caputo GM, N Engl J Med, 1994; 331:834 Wheat LJ et al., 1986. Arch Intern Med; 146:1935. Sapico FL et al., 1984. Rev Infect Dis; 6(suppl 1): 5 171. Grayson ML, Infect Dis Clin North Am 1995; 9:143

```
1295 pazienti, 4332 campioni (3,3/paziente). 57% 2B, 23% 3B. 64,2% vi era un isolamento, 40% polimicrobica. G+52,6\%, \rightarrow 29,9% S aureus (22% MRSA), 60% Streptococcus agalactiae. G- 40,6% (10,3% Pseudomonas).
```

Tascini C et Al. Microbiology at first visit of moderate-to-severe diabetic foot infection with antimicrobial activity and a survey of quinolone monotherapy. Diabetes Research and Clinical Practice. 2011; 14(1): 133-139

### laboratorio....

leucocitosi: può essere minima/assente; anche in presenza di infezione a rischio di amputazione, i GB sono  $> 10.000/\mu L$  nel 53% dei pazienti e non più

la PCR è solitamente elevata, PCT, IL6? Glicemia!

l'emocoltura è positiva nel 10-15% dei pazienti, la gravità del quadro clinico non influenza la quota di risultati positivi

vi è ancora incertezza su quale sia il miglior metodo di **raccolta del campione per coltura**: l'ulcera è spesso, difatti, colonizzata da

meri contaminanti

2 sono gli approcci possibili →

### con sbrigliamento/toilette dell'ulcera:

dopo aver aperto per bene il tramite e ripulito l'ulcera, viene prelevato tessuto per le colture, incluso del tessuto osseo

### prelievo diretto dall'ulcera, no sbrigliamento antecedente:

l'ulcera viene detersa con betadine®, successivamente con alcool. Si inserisce a questo punto il tampone attraverso il tramite de l'ulcera, in profondità

colture per aerobi ed anaerobi, trasporto tempestivo!! alla Microbiologia di competenza. Se la colorazione estemporanea di Gram ha valore, lo ha nell'eventualità riveli bacilli Gram ⊕ in assenza di tessuto infiammatorio: clostridio? la terapia non è dilazionabile

eventuali raccolte situate in profondità e/o bolle più superficiali vanno aspirate ed il materiale prelevato, coltivato

# trattamento dell'infezione del piede diabetico

```
supportive therapy
   fluid/electrolyte replacement
   glycemic, metabolic control
"dressing" locale
surgical procedures
   debridement; incision, drainage
   bone resection; revascularization, amputation
antibiotic therapy
   initial: empiric
   later: definitive
adjunctive therapy
   G-CSF?
   hyperbaric oxygen therapy?
```

## terapia antibiotica dell'infezione del piede diabetico

quale lesione deve essere trattata con antibiotici?

quale(i) farmaco(i)?

quale via di somministrazione?

trattamento ospedaliero o ambulatoriale?

per quanto tempo si devono somministrare antibiotici?

# quale lesione deve essere trattata con antibioticoterapia?

lesioni non infette (su base clinica): non trattare con antibiotici

lesioni infette: trattare sempre

situazioni di incertezza (forse, l'eventualità più frequente...):
trattare →

quale lesione deve essere trattata con antibiotici?

## quale(i) farmaco(i)?

quale via di somministrazione?

trattamento ospedaliero o ambulatoriale?

per quanto tempo si deve somministrare antibiotici?

considerazioni di natura farmacodinamica → spettro d'azione

considerazioni di natura <mark>farmacocinetica → su</mark> tutte, la concentrazione in sede di lesione

documentata efficacia (clinical trials: non sono molti, v. su tutti il lavoro riassuntivo di Mason J et al, Diabetes med 1999; 16: 889)

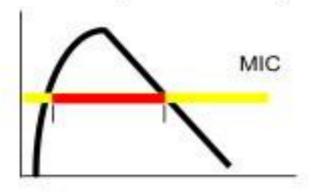
resistenze batteriche: nei 2 sensi, di scelta della molecola sulla scorta dell' ecologia locale, "in primis" del Reparto di appartenenza; e della ricaduta della scelta dell'antibiotico sull' ecologia stessa

tollerabilità della molecola/effetti collaterali → nel paziente diabetico attenzione al rene!

costo (acquisizione/somministrazione)

### Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Profiles of Antimicrobials

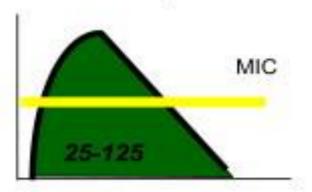
Time>MIC time-dependent activity



- Penicillins
- Cephalosporins
- Macrolides
- Clindamycin

Optimal profile:
Free serum antibiotic level
exceeds
MIC for at least 40-50%
of dosing interval

AUC/MIC concentration-dependent activity



- Quinolones
- Aminoglycosides
- Azithromycin
- Ketolides

Optimal profile: Free serum AUC/MIC ratio at least: 25-30 for Strep. or other gram-positive bacteria, and 125 for

aerobic gram-negative bacilli

# concentrazione nel "sistema piede diabetico": tessuti molli+osso(e alterata vascolarizzazione\*...)

buona diffusione (>30% della concentrazione plasmatica): fluorochinoloni, teicoplanina, rifampicina

discreta diffusione (15-30%): cefalosporine di II e III generazione, ureidopenicilline, aminoglicosidi, clindamicina, vancomicina

scarsa diffusione (<15%): cefalosporine I°generazione

\* assieme alle caratteristiche elettro-chimiche della molecola antibiotica (lipofilia/idrofilia, dimensioni e così via...), la perfusione tessutale è la maggior responsabile della concentrazione dell'antibiotico nei diversi tessuti Raymakers JTet al. Diabet Med 2001;18:229

## documentata efficacia (clinical trials; v. la revisione di Mason J et al, Diabetes med 1999; 16: 889)

### penicilline

- amoxi/clav; ampi/sulba; pip/tazo; ticar/clav

### cefalosporine

- cefoxitina; cefotaxime; ceftazidime

### fluorochinoloni

- cipro; levofloxa; moxi

### glicopeptidi

- vancomicina; teicoplanina

### altri

- clindamicina; imipenem/cilastatina; rifampicina

### nuovi farmaci

- oxazolidinoni, daptomicina

### all'atto pratico....

infezione possibili regimi terapeutici

moderata

- \* amoxi/clavulanato (1 g X 3 X os)
- \* clindamicina  $(450mg \times 4 \times os)$
- \* cefalexina (750-1000 mg  $\times$  4  $\times$  os)

- \* levofloxacina (500/750 mg X 1 X os)
- \* moxifloxacina (400 mg X 1 X os)

CA MRSA Bactrim/Doxiciclina

grave (ev  $\rightarrow$  os)

- \* ampi/sulbactam (3 g X 3) IV
- \* amoxi/clavulanato (2,2 g X 3) IV
- \* pipera/tazo (4,5 g X3) IV
- \* cefoxitina, cefotetan (2gr x 2) IV
- \* Ertapenem 1g/die
  - \* ceftazidime [o altra cefalosporina di IIIa gen., ad es. ceftriaxone] (2 g X 3 IV) +/clindamicina (600 mg X 3 IV)
  - \* ciprofloxacina (750 mg X 2 X os) +/clindamicina (450 mg X 4 X os)

life-threatening (somm. endovenosa)

\*Imipenem

\*ciprofloxacina 400 mg X 2 + clindamicina 900 mg X 3

\*pipera/tazo (4,5 g X 3) ± amikacina (15mg/kg/die, monodose)

\*vancomicina 1 g X 2 + metronidazolo 500 mg X 3 (o clindamicina 600- 900mgX 3) + aztreonam 2 g X 3 (o amikacina 1 g X 1)

### life-threatening (somm. endovenosa)

MRSA: Linezolid, Daptomicina, Vancomicina

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2007) 60, 370-376

doi:10.1093/jac/dkm130

Advance Access publication 6 June 2007

Treating diabetic foot infections with sequential intravenous to oral moxifloxacin compared with piperacillin-tazobactam/amoxicillin-clavulanate

Benjamin A. Lipsky<sup>1</sup>\*, Philip Giordano<sup>2</sup>, Shurjeel Choudhri<sup>3</sup> and James Song<sup>4</sup>

- Prospettico, duble blinded,
- Moxi ev + moxi os/ Pip/Tazo ev + amoxi/clav os
- n=78

### Ertapenem/vs Pip/Tazo

- Studio randomizzato, duble blinded, multicentrico.
   Infezione moderata/severa
- . N=586 di cui 445 hanno completato lo studio
- . Ertapenem n=295/ Pip/Tazo n=291 5 gg
- . +/- vanco (Enterococco/ MRSA)
- . Almeno 5 gg poi switch to amoxi/clav
- Outcome primario: guarigione o miglioramento al 5° giorno

Lipsky BA, Armstrong DG, Citron DM, et al. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (Sidestep): prospective, randomised, controlled, duble-blinded, multicenter trial. Lancet. 2005; 366:1695-1703.

#### Clinical Infectious Diseases 2004; 38:17-24

Treating Foot Infections in Diabetic Patients: A Randomized, Multicenter, Open-Label Trial of Linezolid versus Ampicillin-Sulbactam/ Amoxicillin-Clavulanate

Benjamin A. Lipsky,1 Kamal Itani,2 Carl Norden,3 and the Linezolid Diabetic Foot Infections Study Groupa

<sup>1</sup>Antibiotic Research Clinic, Veterans' Affairs Puget Sound Health Care System, and Department of Medicine, University of Washington, Seattle, Washington; <sup>2</sup>Department of General Surgery, Veterans' Affairs Medical Center, Houston, Texas; and <sup>3</sup>Pfizer, Peapack, New Jersey

Randomizzato, multicentrico, aperto

N=371, Linezolid vs ampi/sulbactam +/- vanco (+/-aztreonam),

Equivalenza dei regimi e maggior successo nelle infezioni moderate (senza osso).

Maggiori effetti coll nel braccio linezolid

quale lesione deve essere trattata con antibiotici?

quale(i) farmaco(i)?

## quale via di somministrazione?

trattamento ospedaliero o ambulatoriale?

per quanto tempo si deve somministrare antibiotici?

### somministrazione parenterale (via endovenosa o intramuscolare):

- infezioni gravi
- assorbimento intestinale compromesso
- non disponibilità di farmaci orali

### via orale:

infezioni di moderata gravità → valutazione clinica!

quale lesione deve essere trattata con antibiotici?

quale(i) farmaco(i)?

quale via di somministrazione?

## trattamento ospedaliero o ambulatoriale?

per quanto tempo si deve somministrare antibiotici?

### hospitalization

severe infection
metabolic instability
intravenous therapy needed (and not available as outpatient)
diagnostic tests needed (and not available as outpatient)
critical foot ischemia
surgical procedures required
compliance with treatment unlikely
complex dressing changes needed

(2003 International Consensus on the Diabetic Foot: Working Group on antimicrobial Therapy of Diabetic Foot Infections)

#### trattamento ambulatoriale

infezione non grave

assenza di ischemia grave

non segni di coinvolgimento sistemico importante

paziente "affidabile"

buon supporto familiare

come si vede, i criteri-guida sono clinici e legati al buonsenso del curante quale lesione deve essere trattata con antibiotici?

quale(i) farmaco(i)?

quale via di somministrazione?

trattamento ospedaliero o ambulatoriale?

per quanto tempo si devono somministrare gli antibiotici? L'importante è capire lo scenario!

#### durata della terapia

infezione superficiale: 7-14 giorni

infezione profonda: 10-28 giorni

#### osteomielite

acuta: 6 settimane complessive (almeno 2 e.v.)

cronica: 2-3 mesi ed oltre (fino a 6, per os; c'è chi ha detto, la terapia dell'osteomielite cronica somiglia da presso a quella della tubercolosi.....)

se amputazione: 1-2 settimane dopo amputazione

# terapia adiuvante nell' infezione del piede diabetico

fattori di crescita (granulocyte-colony stimulating factor)?

ossigenoterapia iperbarica?

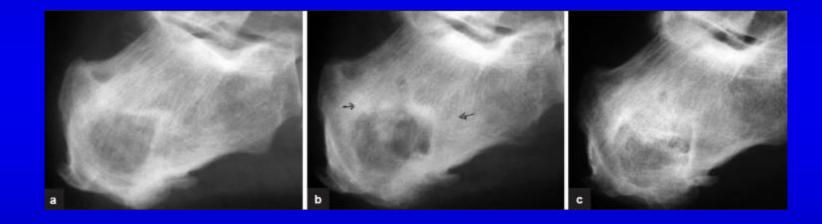
Platelet-derived growth factors?

Bioengineered skin equivalents?

Topical negative pressure?











### Grazie!



#### G-CSF

glycoprotein that specifically:

regulates survival, proliferation, and differentiation of neutrophilic granulocyte precursors

stimulate the function of both normal and defective mature neutrophils, and both in vitro and in vivo.

in non-neutropenic subjects G-CSF administration determinates NEUTROPHILIA and AFFECTS THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF MATURE POLYMORPHONUCLEAR LEUCOCYTES

#### Gough et al, Lancet 1997; 350:855

40 diabetic patients with foot infection Comparative study (20/20).

G-CSF treated (300  $\mu$ g/day for 7 days) patients:

earlier eradication of pathogens (p 0.02) quicker resolution of cellulitis (p 0.03) shorter hospital stay (p 0.02) shorter duration of e.v. antibiotic treatment (p 0.02)

#### G-CSF in DFI: de Lalla et al, AAC 2001; 45:1094-98

40 pazienti, tutti con osteomielite ed infezione grave randomizzati 1:1 terapia standard vs. terapia standard + G-CSF (263 µg di G-CSF per 21 giorni)

follow up: 6 mesi

valutazione microbiologica (biopsia e tampone ulcera) dopo 1 e 3 settimane

valutazione clinica cieca di : guarigione, miglioramento, insuccesso, amputazione a 3 e 9 settimane

#### risultati:

clinici: nessuna differenza

microbiologici: nessuna differenza

numero cumulativo di amputazioni minore significativamente (p =0,038) nel gruppo G-CSF a 9 settimane (3/20 =15% VS. 9/20 = 45%)

## HBO in Diabetic Foot Infections: Prospective, Randomized, Controlled Clinical Trials

Faglia et al, 1996 (68 pts): HBO may be helpful in reducing major amputations among diabetic patients with Wagner grade IV foot ulcers;

Doctor et al, 1992 (30 pts): fewer major amputations in the HBO group. No difference in the length of hospital stay and the number of minor amputations

Kalani et al, 2002 (38 pts, randomized for the first 14 pts): HBO seems to reduce the need for amputation & to accelerate the rate of healing of infected ulcers

## Are Any Adjunctive Therapies Helpful in Diabetic Foot Infections?

Neither G-CSF nor HBO therapy can be recommended as routine adjunctive treatment in diabetic foot infections

#### NOW:

G-CSF should be further evaluated on a larger number of well-characterized patients. The cost-effectiveness should also be studied

HBO therapy should only be considered in severe cases of DFI

### 2012 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections<sup>a</sup>

Benjamin A. Lipsky,<sup>1</sup> Anthony R. Berendt,<sup>2</sup> Paul B. Comia,<sup>3</sup> James C. Pile,<sup>4</sup> Edgar J. G. Peters,<sup>5</sup> David G. Armstrong,<sup>6</sup> H. Gunner Deery,<sup>7</sup> John M. Embil,<sup>8</sup> Warren S. Joseph,<sup>9</sup> Adolf W. Karchmer,<sup>10</sup> Michael S. Pinzur,<sup>11</sup> and Eric Senneville<sup>12</sup>

## DIABETIC FOOT DISORDERS: A CLINICAL PRACTICE GUIDELINE (2006 revision)

Robert G. Frykberg, DPM, MPH, <sup>1</sup> Thomas Zgonis, DPM, <sup>2</sup> David G. Armstrong, DPM, PhD, <sup>3</sup> Vickie R. Driver, DPM, MS<sup>4</sup> John M. Giurini, DPM, <sup>5</sup> Steven R. Kravitz, DPM, <sup>6</sup> Adam S. Landsman, DPM, PhD, <sup>7</sup> Lawrence A. Lavery, DPM, MPH, <sup>8</sup> J. Christopher Moore, DPM, <sup>9</sup> John M. Schuberth, DPM, <sup>10</sup> Dane K. Wukich, MD, <sup>11</sup> Charles Andersen, MD, <sup>12</sup> and John V. Vanore, DPM<sup>13</sup>