



Bari,  
7-10 novembre 2013

## **Minicorso 9**

# **Gestione integrata dell'ulcera diabetica infetta**

## ***Terapia medica***

**Paolo Falasca**

*UOC Medicina Interna*

*Ospedale "San Sebastiano Martire" – Frascati*



# Linee guida IDSA



Bari,  
7-10 novembre 2013

IDSA GUIDELINES

## 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. Cornia,<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>**

<sup>1</sup>Department of Medicine, University of Washington, Veterans Affairs Puget Sound Health Care System, Seattle; <sup>2</sup>Bone Infection Unit, Nuffield Orthopaedic Centre, Oxford University Hospitals NHS Trust, Oxford; <sup>3</sup>Department of Medicine, University of Washington, Veteran Affairs Puget Sound Health Care System, Seattle; <sup>4</sup>Divisions of Hospital Medicine and Infectious Diseases, MetroHealth Medical Center, Cleveland, Ohio; <sup>5</sup>Department of Internal Medicine, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; <sup>6</sup>Southern Arizona Limb Salvage Alliance, Department of Surgery, University of Arizona, Tucson; <sup>7</sup>Northern Michigan Infectious Diseases, Petoskey; <sup>8</sup>Department of Medicine, University of Manitoba, Winnipeg, Canada; <sup>9</sup>Division of Podiatric Surgery, Department of Surgery, Roxborough Memorial Hospital, Philadelphia, Pennsylvania; <sup>10</sup>Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; <sup>11</sup>Department of Orthopaedic Surgery and Rehabilitation, Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois; and <sup>12</sup>Department of Infectious Diseases, Dron Hospital, Tourcoing, France



# Consensus SID – AMD



Bari,  
7-10 novembre 2013

## Documento di Consenso Internazionale sul Piede Diabetico

### Traduzione Italiana

di "International Consensus on the Diabetic Foot & Practical Guidelines  
on the management and prevention of the diabetic foot" (2007)

*by the International Working Group on the Diabetic Foot*

*Gruppo di Studio Intersocietario Piede Diabetico SID-AMD*



Terza Edizione Italiana - 2010



# Epidemiologia



Bari,  
7-10 novembre 2013

1. Le infezioni degli arti inferiori nei pazienti con diabete sono comuni, complesse e richiedono elevati costi di gestione
2. Rappresentano la principale causa di ospedalizzazione nel paziente diabetico
3. Sono la causa più frequente di amputazione non traumatica degli arti inferiori
4. Richiedono una gestione multidisciplinare (*“foot care team”*)



# Diagnosi di infezione



Bari,  
7-10 novembre 2013

1. Diagnosi clinica
2. Procedure microbiologiche adeguate
3. Terapia antibiotica richiede esami culturali e test di sensibilità antimicrobica



# Valutazione della gravità



Bari,  
7-10 novembre 2013

## Manifestazioni cliniche

***IDSA  
infection  
severity***

***IWGDF  
PEDIS  
grade***

Assenza di segni di infezione o di manifestazioni infiammatorie

***Non infetta***

***1***

Presenza di segni di infezione con almeno 2 manifestazioni cliniche di infiammazione (dolor, tumor, rubor, calor, functio laesa). Cellulite ed eritema si estendono < 2 cm dall'ulcera e sono limitate all'epidermide od al tessuto sottocutaneo superficiale

***Lieve***

***2***

Infezione in paziente clinicamente stabile ma con 1 o più delle seguenti caratteristiche:

- ✓ cellulite che si estende > 2 cm dall'ulcera
- ✓ strie linfangitiche
- ✓ diffusione attraverso la fascia superficiale
- ✓ accesso dei tessuti profondi
- ✓ gangrena
- ✓ coinvolgimento muscolare, tendineo, articolare

***Moderata***

***3***

Infezione in paziente con segni o sintomi di instabilità clinica (ipotensione, tachicardia, confusione, vomito, acidosi metabolica, severa iperglicemia) e tossicità sistemica (febbre, leucocitosi)

***Severa***

***4***



# Diagnosi microbiologica



Bari,  
7-10 novembre 2013

1. Prelievi microbiologici dovrebbero essere effettuati in tutti i pazienti prima di iniziare una terapia antibiotica empirica.
2. L'accuratezza dell'esame culturale dell'ulcera infetta dipende dalle modalità del prelievo del campione.
3. Esame culturale da tampone, *fine niddle aspiration* e biopsia dell'ulcera sono le 3 metodiche attualmente utilizzate.



# Diagnosi microbiologica



Bari,  
7-10 novembre 2013

1. Evitare contaminazioni
2. Prima di raccogliere un campione detergere l' ulcera dal materiale necrotico
3. I campioni dovrebbero essere prelevati nella sede più profonda possibile (metodica adeguata)
4. Necessario interfacciarsi con il microbiologo per tutto il tempo dell' esame (batteri a lenta crescita od anaerobi = diagnosi mancata!)



# Diagnosi microbiologica



Bari,  
7-10 novembre 2013

Il tampone, se ben effettuato, potrebbe essere la metodica di scelta



- ✓ Facile esecuzione
- ✓ Poco costoso
- ✓ Sempre disponibile

- ✓ Facile da contaminare
- ✓ Poco nobile
- ✓ Non sempre affidabile

**L' esame colturale su biopsia della lesione rimane attualmente il gold standard nei casi complessi: pazienti pluritrattati, sospette osteomieliti**



# Spettro microbiologico



Bari,  
7-10 novembre 2013

- ✓ Cocchi Gram-positivi aerobi, specialmente *S. aureus*
- ✓ *S. epidermidis* ed altri Stafilococchi coagulasi negativi (*S. hominis*, *S. haemoliticus*)
- ✓ *Streptococco spp*, *Enterococco spp*
- ✓ Gram-negativi: Enterobacteriaceae, *Proteus*, *P. aeruginosa*
- ✓ Anaerobi: *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Clostridium* (prevalgono e vanno assolutamente considerati nelle ulcere necrotiche o ischemiche)



# Spettro microbiologico



Bari,  
7-10 novembre 2013

## *Stafilococco aureus*

- ✓ Agente eziologico  $\geq 30\%$  casi con elevata incidenza di MRSA (20-30% )
- ✓ In alcune casistiche *MRSA* ha completamente soppiantato *MSSA*
- ✓ Prognosi peggiore e maggiori tempi di trattamento  
(17.5 gg *MSSA* vs 38.5 in *MRSA* )
- ✓ La terapia antibiotica dovrebbe essere, almeno in fase iniziale, ristretta a tali microorganismi





# Correlazioni clinico-batteriologiche



Bari,  
7-10 novembre 2013

Clinico-bacteriological correlation between the various types of wounds and the bacteria involved and identified

Type of foot wound	Pathogens
Recent superficial wound without recent antibiotics	<i>S. aureus</i> , $\beta$ -hemolytic <i>Streptococcus</i>
Chronic wound ( $\geq 1$ month) or previously treated with antibiotics	<i>S. aureus</i> , $\beta$ -hemolytic <i>Streptococcus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>
Wound treated with cephalosporins with unfavorable course	Enterococcus
Macerated lesion	<i>Pseudomonas</i> spp (in combination with other micro-organisms)
Persistent wound (ulcer $\geq 6$ months), previous treatment with broad-spectrum antibiotics	Multiple pathogens: Gram-positive aerobic cocci ( <i>S. aureus</i> , $\beta$ -hemolytic <i>Streptococcus</i> , coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> , <i>Enterococcus</i> spp), Corynebacteria, <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas</i> spp, Gram-negative non-fermenting bacilli $\pm$ fungi
Nauseating odor, necrosis, gangrene	Gram-positive aerobic cocci, <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas</i> spp, Gram-negative non-fermenting bacilli, strict anaerobes



# Terapia antibiotica



Bari,  
7-10 novembre 2013

## Medical therapy of diabetic foot infections

Warren S. Joseph, DPM, FIDSA,<sup>a</sup> and Benjamin A. Lipsky, MD, FACP, FIDSA, FRCP,<sup>b</sup> *Philadelphia, Pa; and Seattle, Wash*

<i>Agent(s)</i>	<i>Mild</i>	<i>Moderate</i>	<i>Severe</i>
Advised route	Oral for most	Oral or parenteral, based on clinical situation and agent(s) selected	Intravenous, at least initially
Dicloxacillin	✓		
Clindamycin	✓		
Cephalexin	✓		
Trimethoprim-sulfamethoxazole	✓		
Amoxicillin/clavulanate	✓	✓	
Levofloxacin	✓	✓	
Cefoxitin		✓	
Ceftriaxone		✓	
Ampicillin/sulbactam		✓	
Linezolid <sup>a</sup> ± aztreonam		✓	
Ertapenem		✓	
Cefuroxime ± metronidazole		✓	
Ticarcillin/clavulanate		✓	
Piperacillin/tazobactam		✓	✓
Levofloxacin or ciprofloxacin + clindamycin		✓	✓
Imipenem-cilastatin			✓
Vancomycin <sup>a</sup> + ceftazidime ± metronidazole			✓

Similar agents of the same class may be substituted. Some of these regimens may not have FDA approval for complicated skin and skin structure infections, and only linezolid is currently specifically approved for diabetic foot infections.

Reprinted from Lipsky et al.<sup>2</sup>

<sup>a</sup>Where methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection is proven or likely.



# Terapia antibiotica



Bari,  
7-10 novembre 2013

1. Considerare sempre una terapia *preemptive* con copertura ad ampio spettro (*Gram +, Gram-, Anaerobi*).
2. Valutare la sede della lesione ed il paziente nelle sue comorbidity: neutropenia, denutrizione, epatopatia, condizione di infezione *health care associated (MRSA e VRE)*.
3. Valutare eventuale riduzione del *drugs load* una volta acquisiti i risultati dei prelievi microbiologici



Bari,  
7-10 novembre 2013

## Considerare il paziente

1. Clinicamente stabile?
2. Infezione *health care associated*?
3. Paziente pluri-trattato?
4. Ulcere necrotiche o gangrena?
5. Non responders?

## Considerare il germe

1. Effettuare accertamenti microbiologici prima di terapia empirica
2. Considerare eziologia da MRSA
3. Considerare eziologie differenti dai Gram+
4. Considerare gli anaerobi
5. Considerare infezione più estesa (osteomielite): contattare il chirurgo

# Fattori che possono influenzare la terapia antibiotica



Bari,  
7-10 novembre 2013

---

## Infection related

- Clinical severity of the infection (Table 1)
- History of antibiotic therapy within previous 3 months
- Presence of bone infection (presumed or proven)

## Pathogen related

- Likelihood of non-GPC etiologic agent(s)
- History of colonisation or infection with MDROs
- Local rates of antibiotic resistance

## Patient related

- Allergies to antibiotics
- Impaired immunological status
- Patient treatment preferences
- Renal or hepatic insufficiency
- Impaired gastrointestinal absorption
- Arterial insufficiency in affected limb
- Exposure to environment with high risk of MDROs or unusual pathogens

## Drug related

- Safety profile (frequency and severity of adverse effects)
  - Drug interactions potential
  - Frequency of dosing
  - Formulary availability/restrictions
  - Cost considerations (acquisition and administration)
  - Approval for indication
  - Likelihood of inducing *C. difficile* disease or antibiotic resistance
  - Published efficacy data
-





# Pazienti da ospedalizzare



Bari,  
7-10 novembre 2013

## (A) Findings suggesting a more serious diabetic foot infection

### Wound specific

Wound

Penetrates into subcutaneous tissues, i.e., fascia, tendon, muscle, joint, bone

Cellulitis

Extensive (>2 cm), distant from ulceration or rapidly progressive

Local signs

Severe inflammation, crepitus, bullae, marked induration, discoloration, necrosis/gangrene, ecchymoses or petechiae

### General

Presentation

Acute onset or rapidly progressive

Systemic signs

Fever, chills, hypotension, confusion, volume depletion

Laboratory tests

Leukocytosis, severe or worsening hyperglycaemia, acidosis, azotaemia, electrolyte abnormalities

### Complicating features

Presence of a foreign body (accidental or surgically implanted), puncture wound, abscess, arterial or venous insufficiency, lymphoedema

### Current treatment

Progression while on apparently appropriate antibiotic therapy

## (B) Factors suggesting hospitalization may be necessary

- Severe infection (Table 3A)
- Metabolic instability
- Intravenous therapy needed (and not available/appropriate as outpatient)
- Diagnostic tests needed that are not available as outpatient
- Critical foot ischemia present
- Surgical procedures (more than minor) required
- Failure of outpatient management
- Patient's inability or unwillingness to comply with outpatient-based treatment
- Need for more complex dressing changes than patient/caregivers can provide



# Terapia antibiotica



Bari,  
7-10 novembre 2013

## Medical Treatment of Diabetic Foot Infections

**Benjamin A. Lipsky**

Department of Medicine, University of Washington School of Medicine, and General Internal Medicine Clinic, VA Puget Sound Health Care System, Seattle, Washington

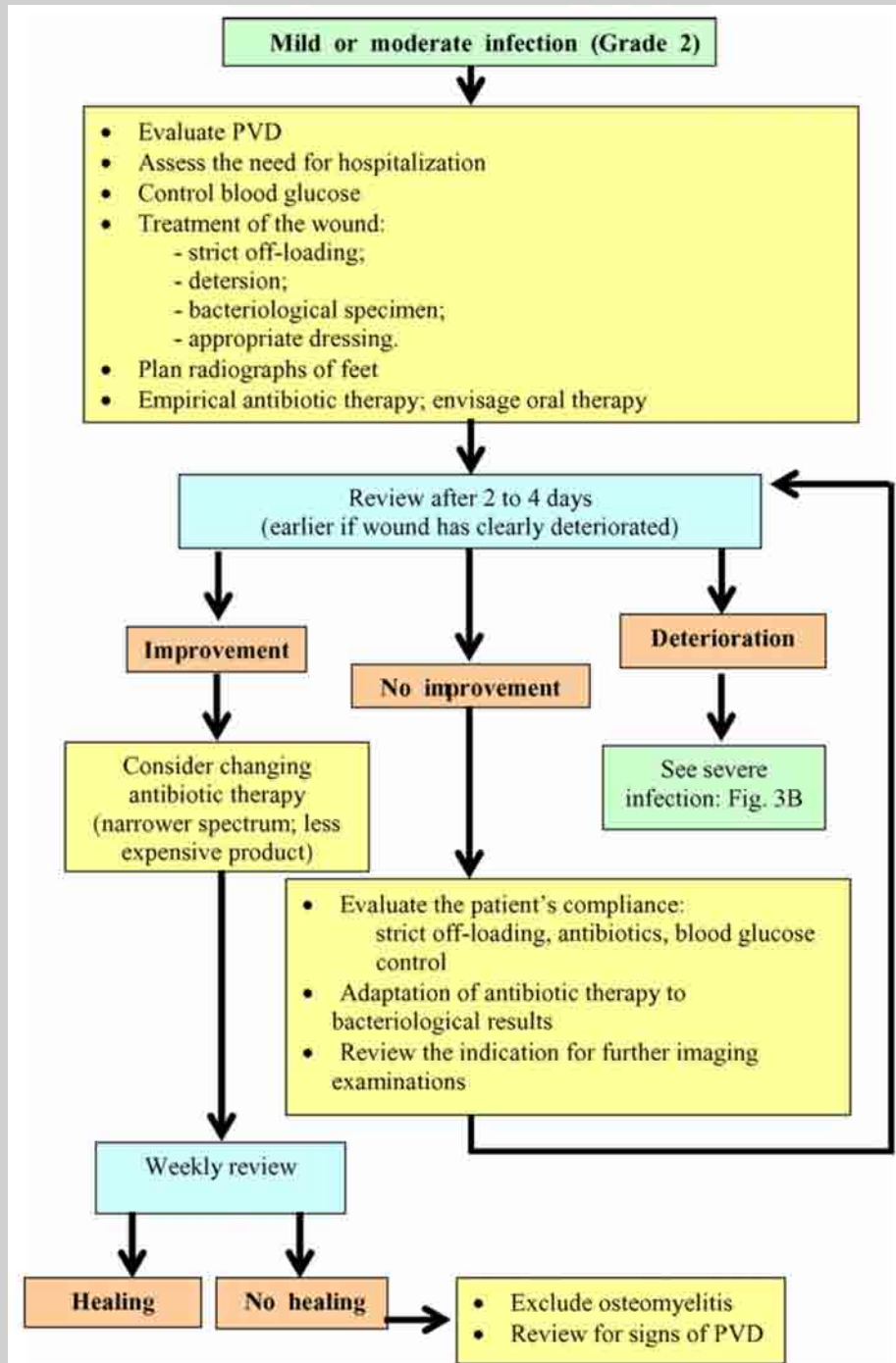
Severity of infection (administration)	Recommended <sup>a</sup>	Alternative <sup>b</sup>
Mild/moderate (oral for entire course)	Cephalexin (500 mg. q.i.d.)	Levofloxacin (750 mg q.d.) ± clindamycin (300 mg t.i.d.) <sup>c</sup>
	Amoxicillin/clavulanate (875/125 mg b.i.d.)	Trimethoprim-sulfamethoxazole (2 double-strength b.i.d.)
	Clindamycin (300 mg t.i.d.)	
Moderate/severe (iv until stable, then switch to oral equivalent)	Ampicillin/sulbactam <sup>d,e</sup> (3.0 g q.i.d.)	Piperacillin/tazobactam (3.3 g q.i.d.) <sup>d</sup>
	Clindamycin (450 mg q.i.d.) + ciprofloxacin (750 mg b.i.d.)	Clindamycin (600 t.i.d.) + ceftazidime (2 g t.i.d.) <sup>b</sup>
Life-threatening (prolonged iv)	Imipenem/cilastin (500 mg q.i.d.) <sup>d,e</sup>	Vancomycin (15 mg/kg b.i.d.) + aztreonam (2.0 g t.i.d.) + metronidazole (7.5 mg/kg q.i.d.)
	Clindamycin (900 mg t.i.d.) + tobramycin <sup>d</sup> (5.1 mg/kg./d) + ampicillin (50 mg/kg. q.i.d.)	

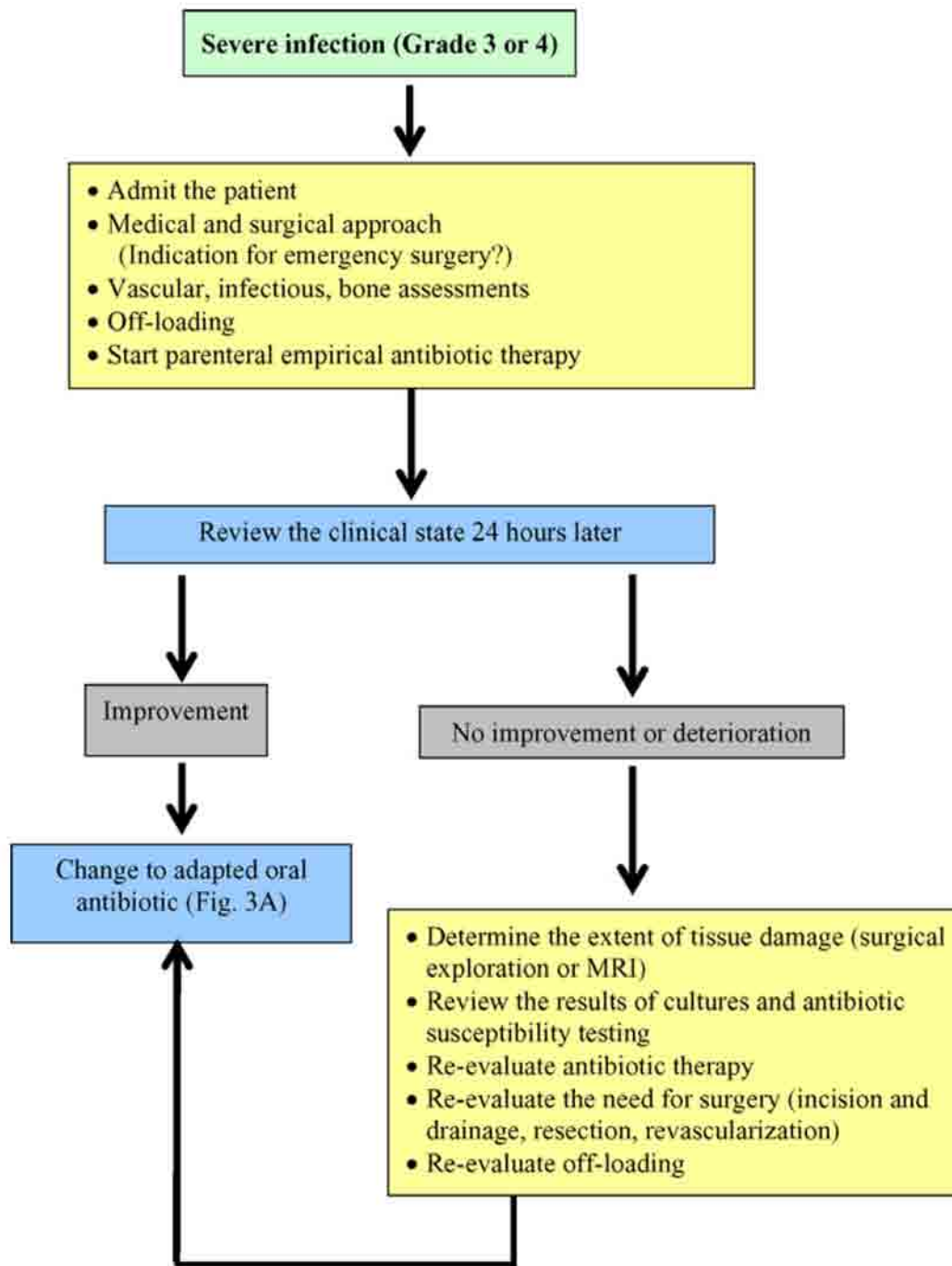


Bari,  
7-10 novembre 2013

### Methicilin-resistant *S. aureus*

Molecule	Molecule	Route of administration	Dose interval	Comment
Vancomycin	1 g (loading dose) then 30 mg/kg	IV IV infusion	Loading dose (1 h) IV infusion or/12 h	Adjust according to serum assays <sup>a</sup>
± gentamicin	4 mg/kg per day	IV	24 h	For 48 h
OR + rifampicin	20–30 mg/kg per day	IV/Oral	8 or 12 h	IV for first 24–48 hours, then oral route as soon as possible
OR + fosfomycin	200 mg/kg per day	IV	8 h	Infusion over 1–2 h
OR				
Rifampicin	20–30 mg/kg per day	IV/Oral	8 or 12 h	IV for first 24–48 hours, then oral
+ fusidic acid	1500 mg per day	IV/Oral	8 h	route as soon as possible
OR				
[Trimethoprim + sulfamethoxazole]	640/3200 mg	IV/Oral	(equivalent to 2 tab/12 h of [Trimethoprim + sulfamethoxazole] (Bactrim Forte <sup>®</sup> ))	IV for first 24–48 hours, then oral route as soon as possible
+ rifampicin	20–30 mg/kg per day	IV/Oral	8 or 12 h	
OR				
Teicoplanin	24 mg/kg per day 12 mg/kg per day	IV/Subcutaneous Subcutaneous	12 h loading dose 24 h	For 48 h, then every 24 h <sup>a</sup>
+ rifampicin	20–30 mg/kg per day	IV/Oral	8 or 12 h	







# Esito del trattamento



Bari,  
7-10 novembre 2013

- ✓ Buona risposta clinica in quasi tutte le infezioni superficiali (opportunamente trattate).
- ✓ Nelle infezioni profonde o in presenza di ischemia critica degli arti, la risposta clinica è meno favorevole (tasso di amputazione del 50-60%).
- ✓ Nelle infezioni profonde (tessuti molli o strutture ossee), il debridement chirurgico è necessario.
- ✓ Recidiva nel 20% -30% dei pazienti (spesso osteomielite sottostante).
- ✓ I fattori predittivi per guarigione includono l' assenza di osso esposto, un polso popliteo palpabile, una pressione all' alluce del piede  $> 45$  mm/Hg o una pressione alla caviglia  $> 80$  mm/Hg, una conta periferica dei globuli bianchi  $< 12000$ /mm ed una tensione transcutanea di ossigeno  $> 40$  mmHg.
- ✓ I pazienti che hanno avuto un' infezione sono a rischio di recidiva nel giro di pochi anni (necessaria educazione)





# Terapie coadiuvanti



Bari,  
7-10 novembre 2013

- ✓ Nessuna terapia adiuvante (HBO, VAC, G-CSF) ha mostrato di migliorare la guarigione dall'infezione.
  
- ✓ In pazienti selezionati con ulcere a lenta risoluzione, è possibile considerare il ricorso a:
  - ✓ Fattori di crescita (Grado 2B)
  - ✓ G-CSF (Grado 2B)
  - ✓ HBO (Grado 1B)
  - ✓ VAC (Grado 2C)
  
- ✓ Si tratta di procedure costose ed onerose che necessitano di ulteriori valutazioni.
  
- ✓ Il controllo dell'edema può accelerare la guarigione delle ferite nei pazienti diabetici con un piede infetto.



# Conclusioni 1



Bari,  
7-10 novembre 2013

1. Diagnosi di ulcera infetta.
2. La valutazione del paziente con ulcera diabetica infetta deve includere: severità, estensione (clinica e radiologica), fattori di rischio, etiologia microbiologica, eventuale ricorso alla chirurgia.
3. Il trattamento necessita di: medicazione dell' ulcera, terapia nutrizionale, terapia antimicrobica, controllo glicemico ed idro-elettrolitico.
4. La microbiologia dell' ulcera varia in funzione della severità e dell' estensione:
  - ✓ Ulcere superficiali (Cocchi Gram-positivi aerobi)
  - ✓ Ulcere profonde o cronicamente infette e/o precedentemente trattate (polimicrobiche)
  - ✓ Ulcere con grave flogosi locale, necrosi o gangrena (batteri anaerobi)
  - ✓ Colture ottenute da tamponi superficiali non sono attendibili per stabilire patogeni di ulcere profonde
  - ✓ Nel sospetto di batteri multi-resistenti o in caso di infezioni moderate/severe sono necessarie colture per germi aerobi e anaerobi ottenute da tessuti profondi prelevati nel corso di debridement chirurgico





# Conclusioni 2



Bari,  
7-10 novembre 2013

5. La terapia antibiotica empirica deve basarsi su severità dell' infezione e probabilità di resistenze:
  - ✓ Infezione lieve: terapia empirica attiva contro Streptococchi e Stafilococchi (incluso MRSA in caso di fattori di rischio)
  - ✓ Infezione profonda: terapia empirica attiva contro Streptococchi, Stafilococchi (incluso MRSA in caso di fattori di rischio) + batteri aerobi Gram-negativi + anaerobi.  
Somministrazione per via orale per infezioni non oltre strutture fasciali, per via parenterale nelle infezioni più profonde.
  - ✓ Infezione severa o con segni sistemici: terapia antibiotica a largo spettro per via parenterale attiva contro Streptococchi, Stafilococchi (incluso MRSA in caso di fattori di rischio) + batteri aerobi Gram-negativi + anaerobi.
6. La terapia antibiotica, se possibile, dovrebbe essere stabilita sulla base di esami colturali ed antibiogramma.
7. Opportuno lo switch a terapia orale non appena possibile.
8. Non necessario continuare il trattamento fino alla guarigione dell' ulcera.
9. Opportuno il follow-up e l' educazione del paziente.