



Approccio multidisciplinare alle complicanze del diabete: **IL PIEDE DIABETICO ACUTO**

31 MAGGIO 2024

FORLÌ

Grand Hotel Forlì

Via del Partigiano, 12 bis





Approccio
multidisciplinare
alle complicanze del diabete:
IL PIEDE DIABETICO ACUTO



FORLÌ
31 MAGGIO 2024
Grand Hotel Forlì
Via del Partigiano, 12 bis

LA TERAPIA ANTIBIOTICA

Dott.ssa Aria Patacca
U.O. Malattie Infettive
Ospedale G.B. Morgagni- L. Pierantoni
Forlì

Dichiarazione dei conflitti d'interesse

- **Nessun conflitto di interesse.**
- **Dichiaro altresì il mio impegno ad astenermi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.)**

Epidemiologia

- **Diabetic foot infection: 30-40 casi/1000 persone con diabete all'anno**
- **60-80% dei pazienti con DFI hanno osteomielite confermata**
- **L'osteomielite è associata ad alti tassi di amputazione
->10-15% dei pazienti con infezioni moderate, 50-60% nei pazienti con infezioni gravi**
- **Il DM è la comorbilità più comune nei pazienti con fascite necrotizzante (patologia associata ad elevata mortalità).**

Approccio step by step

definire presenza infezione



definire GRAVITA' infezione



definire coinvolgimento osseo



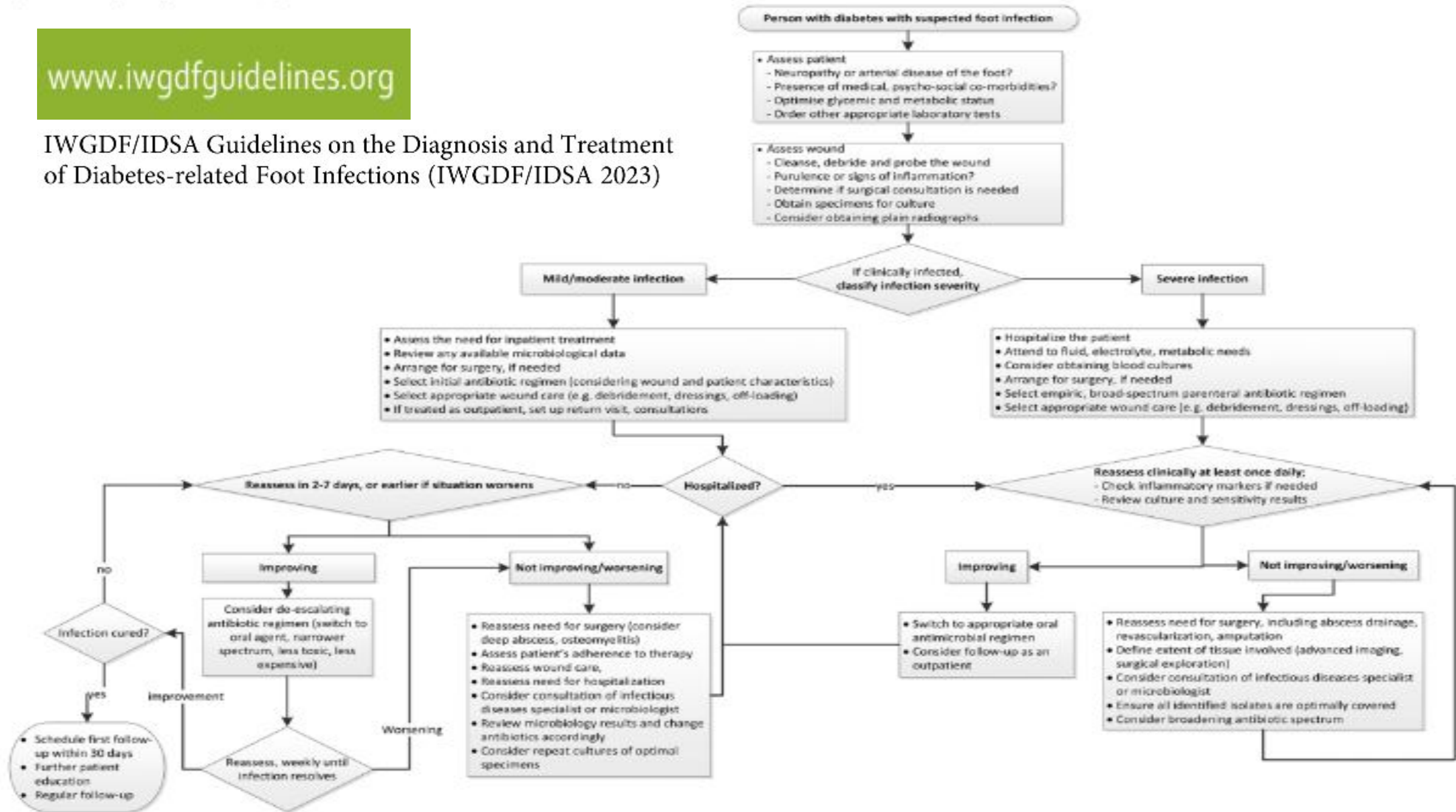
scelta setting di cura adeguato



scelta terapia antibiotica



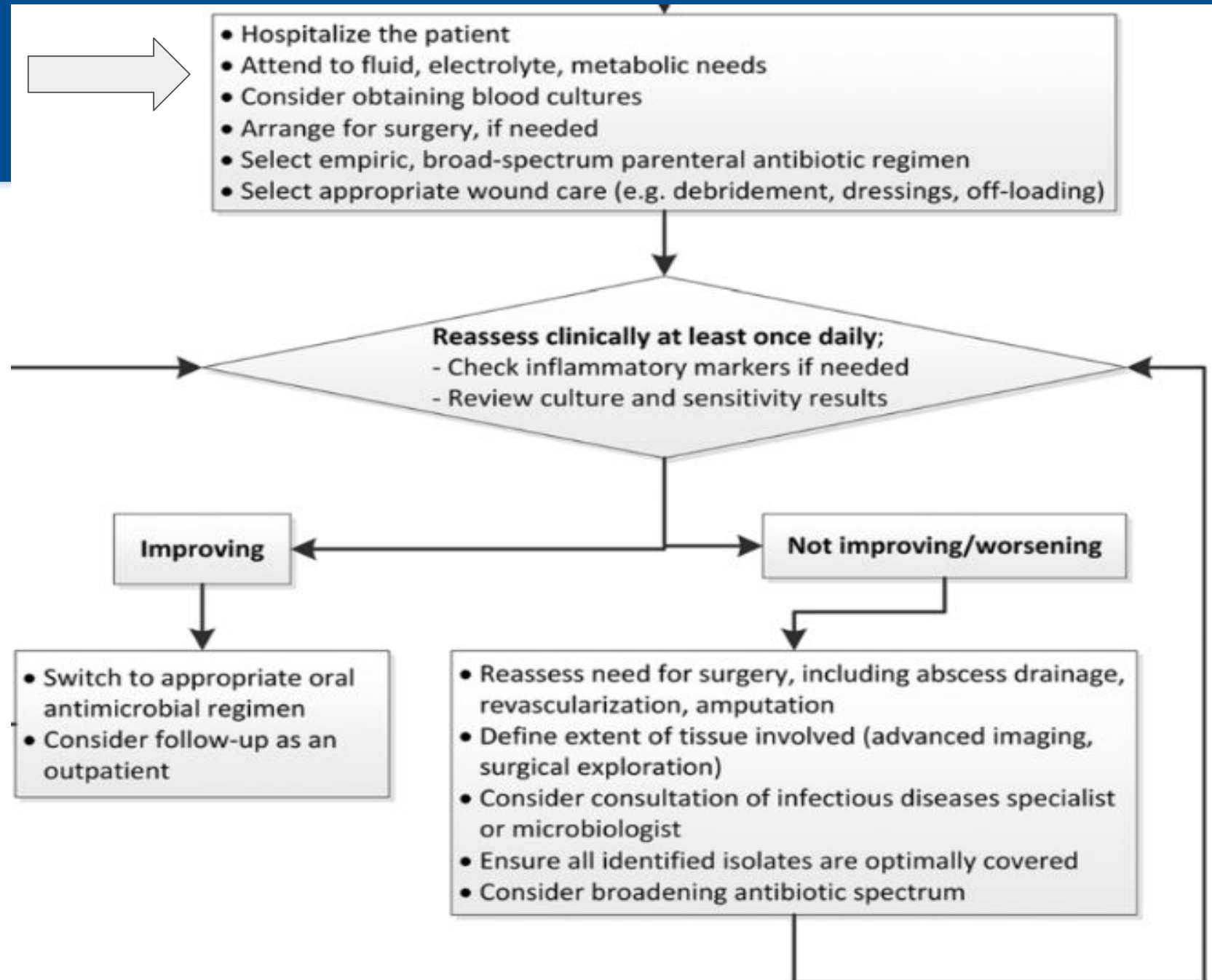
IWGDF/IDSA Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Diabetes-related Foot Infections (IWGDF/IDSA 2023)



Clinical classification of infection, definitions	IWGDF/IDSA classification
No systemic or local symptoms or signs of infection	1 / Uninfected
Infected: At least two of these items are present: • Local swelling or induration • Erythema > 0.5 but < 2 cm^b around the wound • Local tenderness or pain • Local increased warmth • Purulent discharge And, no other cause of an inflammatory response of the skin (e.g., trauma, gout, acute Charcot neuro-arthropathy, fracture, thrombosis, or venous stasis)	2 / Mild
Infection with no systemic manifestations and involving: • erythema extending ≥ 2 cm^b from the wound margin, and/or • tissue deeper than skin and subcutaneous tissues (e.g., tendon, muscle, joint, and bone)	3 / Moderate
Infection involving bone (osteomyelitis)	Add "(O)"
Any foot infection with associated systemic manifestations (of the systemic inflammatory response syndrome [SIRS]), as manifested by ≥ 2 of the following: • temperature, $> 38^{\circ}\text{C}$ or $< 36^{\circ}\text{C}$ • heart rate, > 90 beats/min • respiratory rate, > 20 breaths/min, or $\text{PaCO}_2 < 4.3$ kPa (32 mmHg) • white blood cell count $> 12,000/\text{mm}^3$, or $< 4\text{G/L}$, or $> 10\%$ immature (band) forms	4 / Severe
Infection involving bone (osteomyelitis)	Add "(O)"



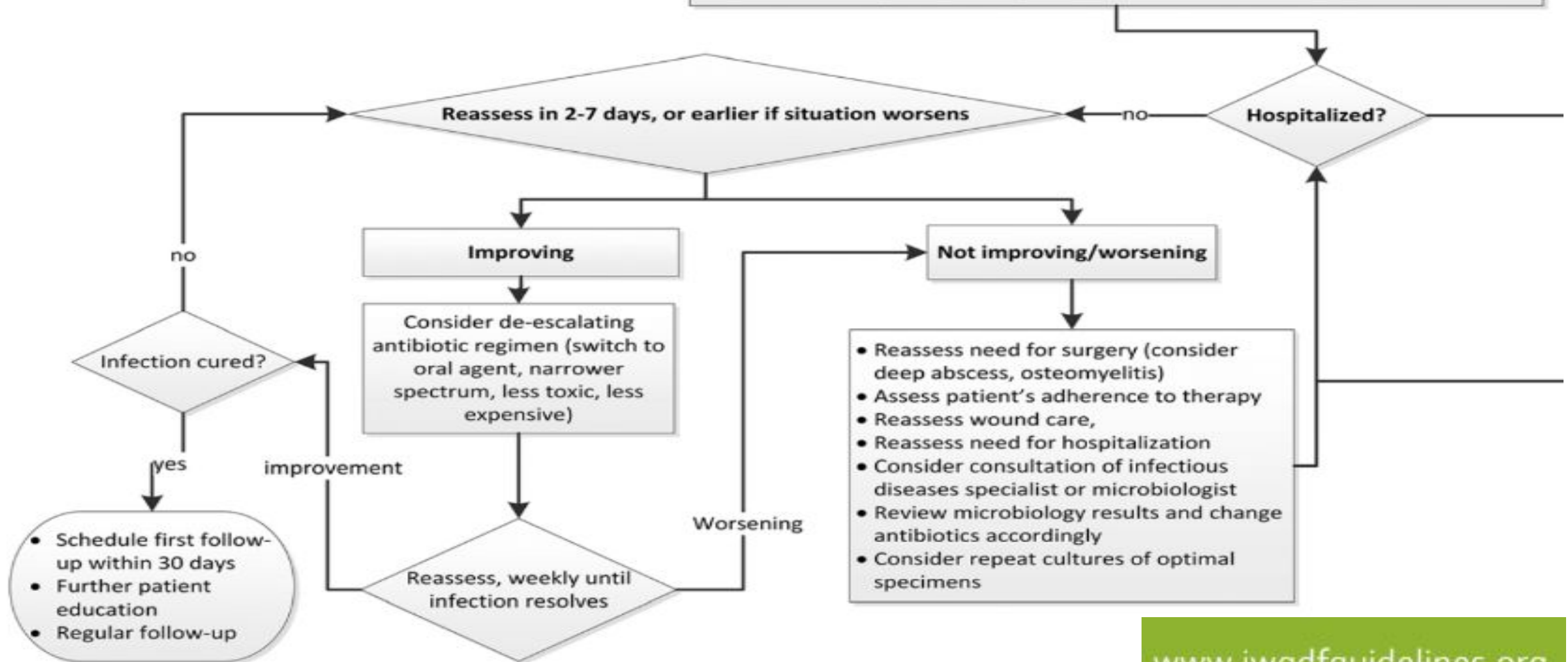
INFEZIONE GRAVE



INFEZIONE LIEVE-MODERATA



- Assess the need for inpatient treatment
- Review any available microbiological data
- Arrange for surgery, if needed
- Select initial antibiotic regimen (considering wound and patient characteristics)
- Select appropriate wound care (e.g. debridement, dressings, off-loading)
- If treated as outpatient, set up return visit, consultations

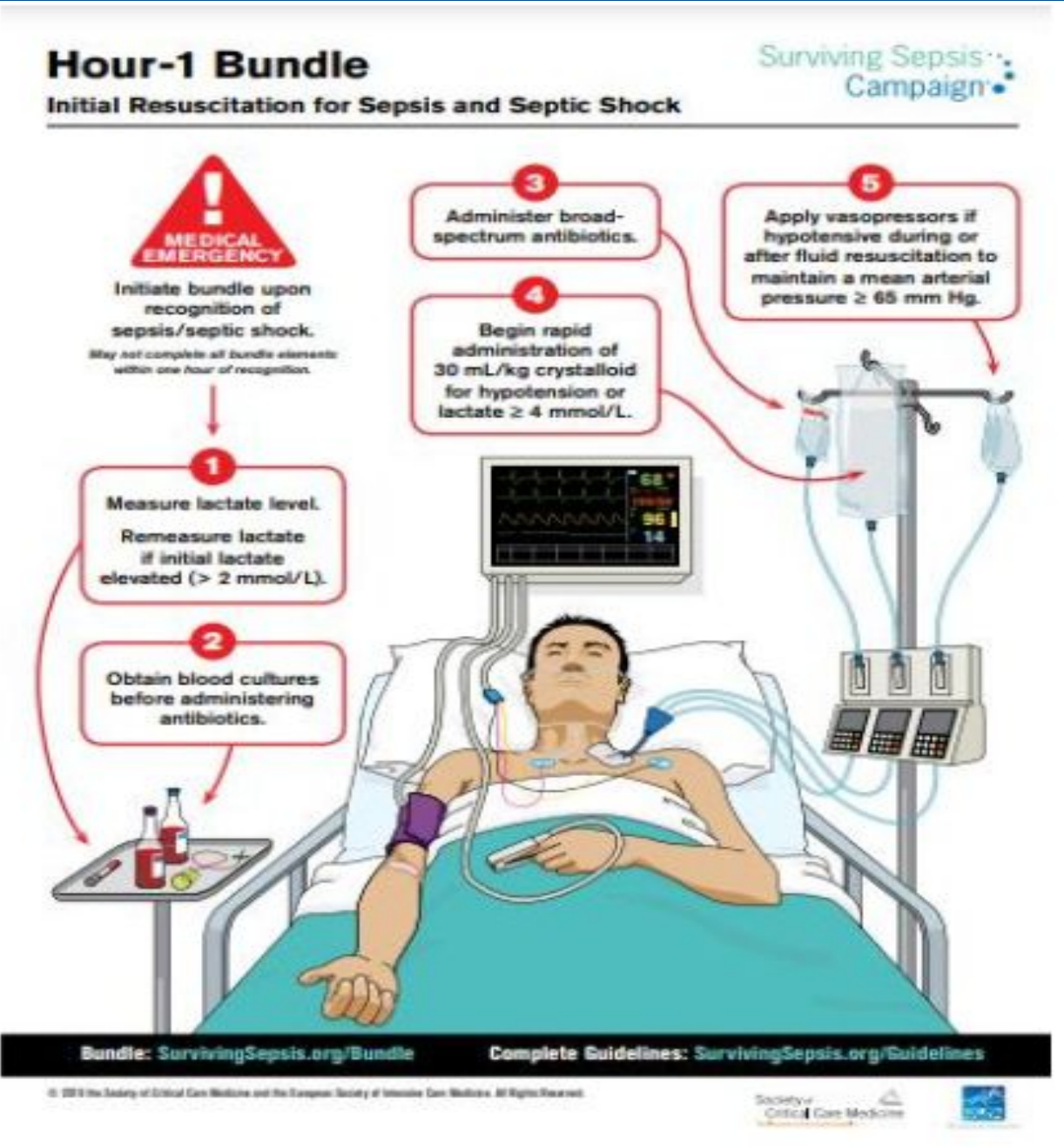


INFEZIONE GRAVE



INFEZIONE GRAVE

es: FASCITE
NECROTIZZANTE



INFEZIONE GRAVE

La terapia
antibiotica deve
essere
TEMPESTIVA



“1 hour bundle”

Antibiotic Timing

Surviving Sepsis
Campaign

	 Shock is present	 Shock is absent
Sepsis is definite or probable	☒ Administer antimicrobials immediately , ideally within 1 hour of recognition.	☒ Administer antimicrobials immediately , ideally within 1 hour of recognition.
Sepsis is possible	☒ Administer antimicrobials immediately , ideally within 1 hour of recognition.	☒ Rapid assessment* of infectious vs. noninfectious causes of acute illness. ☒ Administer antimicrobials within 3 hours if concern for infection persists.

**Rapid assessment includes history and clinical examination, tests for both infectious and noninfectious causes of acute illness, and immediate treatment of acute conditions that can mimic sepsis. Whenever possible, this should be completed within 3 hours of presentation so that a decision can be made as to the likelihood of an infectious cause of the patient's presentation and timely antimicrobial therapy provided if the likelihood is thought to be high.*

INFEZIONE GRAVE

Terapia antibiotica **tempestiva** (1 ora), ma anche **appropriata**.

Fattori per scelta **terapia empirica appropriata**:

- epidemiologia
- sito di infezione
- fattori di rischio del paziente
- interazioni farmacologiche



DIVERSA PENETRAZIONE ANTIBIOTICI NEI SITI DI INFEZIONE

ANTIBIOTICO	SISTEMA NERVOSO CENTRALE	POLMONE	ADDOME	VIE URINARIE	OSSA E ARTICOLAZIONI	CUTE E TESSUTI MOLLI
Beta-lattamici	Yellow	Green	Green	Green	Yellow	Green
Glicopeptidi	Red	Yellow	Yellow	Green	Yellow	Yellow
Aminoglicosidi	Red	Yellow	Yellow	Green	Red	Red
Fluorochinolonici	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Daptomicina	Red	Red	Yellow	Green	Green	Green
Linezolid	Green	Green	Green	Red	Green	Green
Lincosamidi	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Yellow	Green
Rifampicina	Yellow	Green	Yellow	Red	Green	Green
Cotrimoxazolo	Green	Green	Yellow	Green	Yellow	Green
fosfomicina	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green

SCelta TERAPIA EMPIRICA: POSSIBILE AGENTE EZIOLOGICO



La microbiologia è variabile a seconda dell'estensione del coinvolgimento:

- **Infezioni superficiali** principalmente dovute a **cocchi gram-positivi aerobi** (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes* e stafilococchi coagulasi-negativi).
- **Ulcere profonde e/o precedentemente trattate con antibiotici** hanno maggiore probabilità di essere **polimicrobiche** (enterococchi, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* e anaerobi)
- Lo spettro microbiologico varia anche in base alla posizione geografica -> predominanza di gram + in Occidente, gram - nei climi subtropicali di Africa e Asia

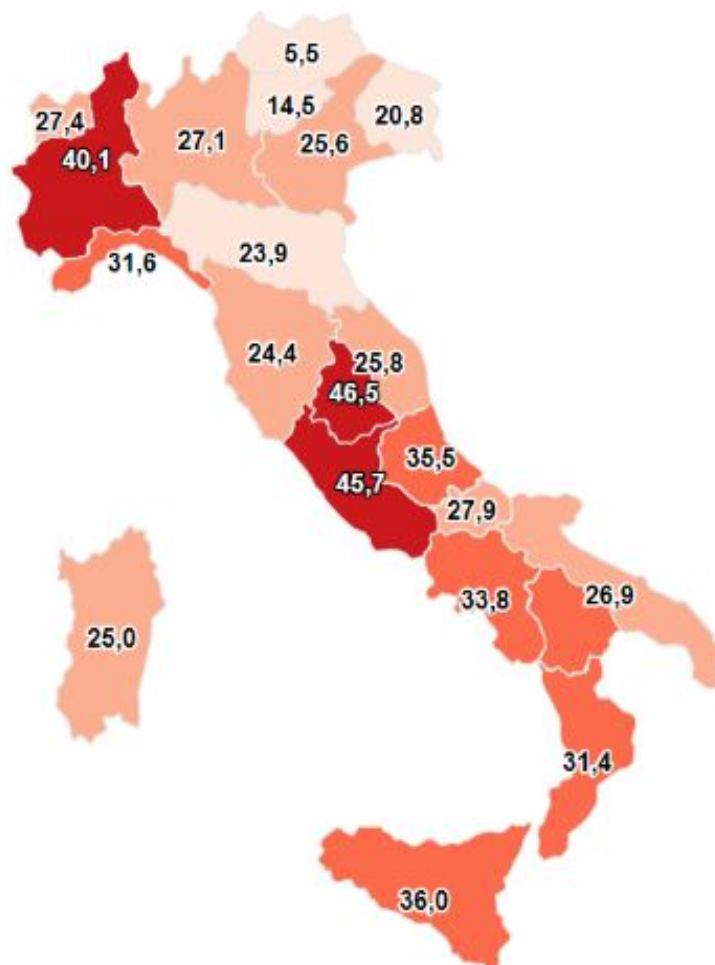
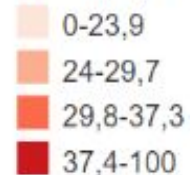
SCELTA TERAPIA EMPIRICA: POSSIBILE AGENTE EZIOLOGICO



AR-ISS:
sorveglianza nazionale
dell'Antibiotico-Resistenza

Dati 2022

MRSA (%)



Fattori di rischio per MRSA:

- precedente uso di antibiotici
- precedente ospedalizzazione
- residenza in struttura di assistenza a lungo termine



Risultati colturali CAD Forlì ultimi 24 mesi

Microrganismo	Totale complessivo
Staphylococcus aureus	53
<i>MRSA</i>	<i>9</i>
Pseudomonas aeruginosa	14
Proteus mirabilis	11
Morganella morganii ssp morganii	8
Escherichia coli	7
Enterobacter cloacae	7
Streptococcus agalactiae	7
Corynebacterium striatum	5
Klebsiella oxytoca	5
Enterococcus faecalis	4
Serratia marcescens	4
Stenotrophomonas maltophilia	3
Staphylococcus lugdunensis	3
Arthroderma benhamiae	2
Finegoldia magna	2
Klebsiella pneumoniae	2
Citrobacter freundii	2
Streptococcus dysgalactiae	2

Streptococcus pyogenes	2
Staphylococcus simulans	2
Prevotella bivia	2
Acinetobacter genospecies 3	1
Staphylococcus sciuri	1
Bacteroides fragilis	1
Prevotella disiens	1
Candida albicans	1
Prevotella intermedia	1
Bacteroides stercoris	1
Alcaligenes faecalis ssp faecalis	1
Bacteroides vulgatus	1
Proteus vulgaris	1
Fusobacterium nucleatum	1
Candida species	1
Candida parapsilosis	1
Pseudomonas putida	1
Porphyromonas asaccharolytica	1
Raoultella planticola	1
Citrobacter braakii	1
<i>Totale complessivo</i>	<i>164</i>

E' IMPORTANTE OTTENERE UN CAMPIONE PER DIAGNOSI MICROBIOLOGICA PRIMA DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA

Biopsia o curettage dopo adeguata pulizia.

Biopsia: maggiore sensibilità e specificità vs tampone.

Terapia empirica senza campionamento solo se:

- infezione lieve
- no storia di terapia antibiotica
- non fdr per antibiotico resistenza

QUALI METODICHE UTILIZZARE PER LA DIAGNOSI MICROBIOLOGICA?

Microbiologia convenzionale: esame microscopico diretto, esame colturale per aerobi/anaerobi/miceti

Recommendation 6: Use conventional, rather than molecular, microbiology techniques for the first-line identification of pathogens from soft tissue or bone samples in a patient with a diabetes-related foot infection (Strong; Moderate)

www.iwgdfguidelines.org



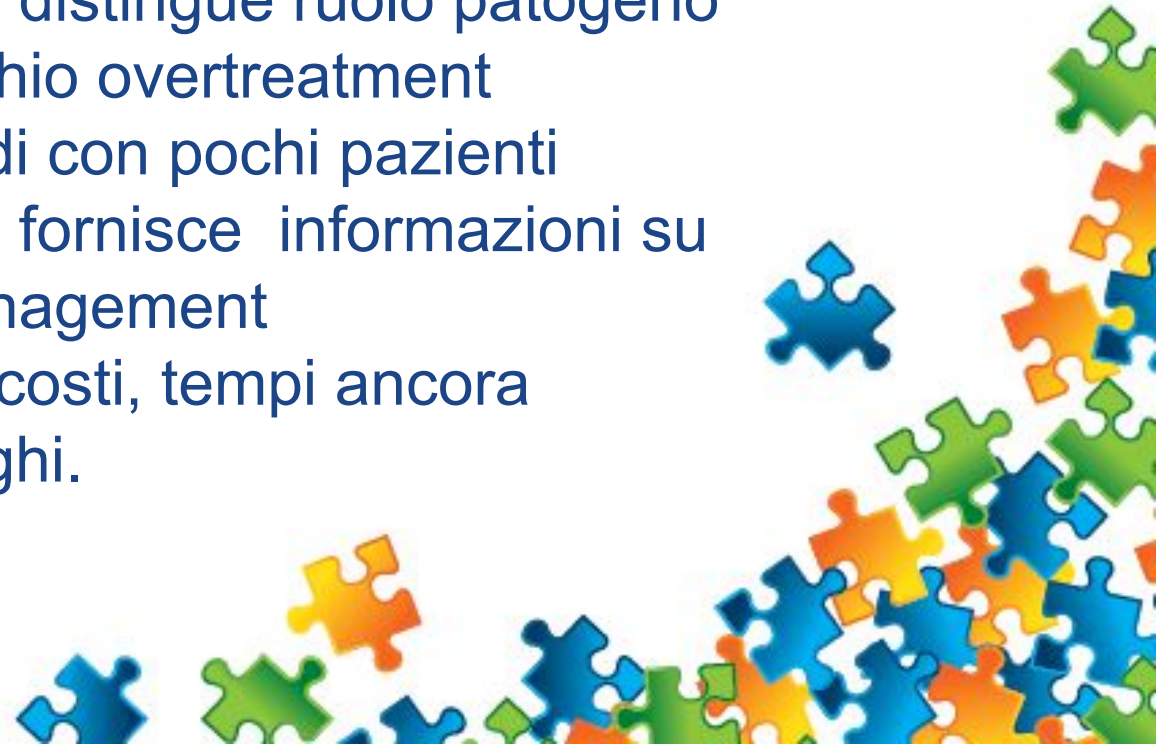
Biologia molecolare: sequenziamento DNA batterico/fungino, metodica innovativa e in espansione

Pro:

- identifica maggior numero di germi
- buona concordanza con germi isolati in coltura
- identifica meglio gli anaerobi
- consente trattamento mirato.

Cons:

- non distingue tra batteri vitali o non
- non distingue ruolo patogeno
- rischio overtreatment
- studi con pochi pazienti
- non fornisce informazioni su management
- alti costi, tempi ancora lunghi.



TERAPIA ANTIBIOTICA: CRITERI DI SCELTA

- patogeno probabile o accertato (e relativo ABG)
- severità clinica
- efficacia provata e basata su evidenze
- rischio eventi avversi
- probabilità interazioni farmacologiche
- disponibilità farmaco
- costi



Original Article



A Systematic Review of Randomized Controlled Trials of Antibiotic Use in Diabetic Foot Ulcer Infections: Focus on Clinical Cure

Vincent Pratama ¹, Hindun Wilda Risni ¹, Em Yunir ², and Rani Sauriasari ¹



**Cochrane
Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

Systemic antibiotics for treating diabetic foot infections (Review)

Selva Olid A, Solà I, Barajas-Nava LA, Gianneo OD, Bonfill Cosp X, Lipsky BA

Pratama et al. A systematic review of randomized controlled trials of antibiotic use in diabetic foot infections

Study	Diagnosis/Degree of Severity	Comparator A	Comparator B	Clinical cure (%)	Differences, 95% CI
Vick-Fragoso et al, 2009 [19]	N/A	MXF IV followed by MXF P.O	AMC IV, followed by AMC P.O	PP Population MXF = 51.0% AMC = 66.7% ITT Population MXF = 47.6% AMC = 60.6%	PP Population 95% CI (-34.0 - 2.7) ITT Population 95% CI (-29.8 - 4.0)
Saltoglu et al, 2010 [18]	Moderate to severe	TZP IV	AMC IV	TZP = 46.7% IPM = 28.1%	N/A
Schaper et al, 2013 [27]	Mild to severe	MXF IV followed by MXF P.O	TZP IV followed by AMC P.O	PP Population MXF = 76.4% TZP - AMC = 78.1% ITT Population MXF = 69.9% TZP + AMC = 69.1%	PP Population 95% CI (-14.5 - 9.0) ITT Population 95% CI (-12.4 - 12.1)
Lauf et al, 2014 [16]	Moderate to severe	TGC IV	ETP ± vancomycin IV	TGC = 77.5% ETP = 82.5%	-5.5%, 95% CI (-11.0 - 0.1)
Xu et al, 2016 [28]	DFUI with osteomyelitis	ETP IV	TZP IV	TGC = 31.6% ETP = 54.2%	N/A
	Moderate to severe			DCIV day-5 ETP = 93.6% TZP = 97.3%	-3.8%, 95% CI (-8.3 - 0.0)
				FUA (10 days) ETP = 92.2% TZP = 94.4%	-2.3%, 95% CI (-7.7 - 2.8)
Patil et al, 2016 [29]	Moderate	CRO IV	LVX P.O and MDZ P.O	CRO = 65.51% LVX + MDZ = 24.13%	N/A

PRINCIPI DI TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA

- infezioni lievi: utilizzare spettro ristretto ad aerobi Gram+
- includere MRSA fino a prova contraria
- infezioni severe: terapia parenterale ad ampio spettro contro cocchi Gram+, coliformi, aerobi Gram- e bacilli anaerobi Gram-
- non trattare empiricamente *P.aeruginosa* in climi temperati; trattare se isolato in coltura nelle settimane precedenti in pz con infezione moderata/severa proveniente da Paesi tropicali/subtropicali



Infection severity	Additional factors	Usual pathogen(s) ^b	Potential empirical regimens ^c
Mild	No complicating features	GPC	Semisynthetic penicillinase-resistant penicillin (cloxacillin) 1 st generation cephalosporin (cephalexin)
	β-lactam allergy or intolerance	GPC	Clindamycin; Fluoroquinolone (levo/moxifloxacin); trimethoprim-sulfamethoxazole; doxycycline
	Recent antibiotic exposure	GPC + GNR	β-lactam- β lactamase inhibitor I (amoxicillin /clavulanate, ampicillin/sulbactam)
Moderate or severe ^d			Fluoroquinolone (levo/moxifloxacin); trimethoprim-sulfamethoxazole
	High risk for MRSA	MRSA	Linezolid; trimethoprim-sulfamethoxazole; clindamycin; doxycycline, Fluoroquinolone (levofloxacin, moxifloxacin)
	No complicating features	GPC ± GNR	β-lactam- β lactamase inhibitor I (amoxicillin /clavulanate, ampicillin/sulbactam) 2 nd , 3 rd generation cephalosporine (cefuroxime, cefotaxime, ceftriaxone)
	Recent antibiotics	GPC ± GNR	β-lactam- β lactamase inhibitor 2 (ticarcillin /clavulanate, piperacillin/tazobactam) 2 nd , 3 rd generation cephalosporine (cefuroxime, cefotaxime, ceftriaxone) group I carbapenem (ertapenem) ; (depends on prior therapy; seek advice)

Infection severity	Additional factors	Usual pathogen(s) ^b	Potential empirical regimens ^c
	Ischaemic limb/necrosis/gas forming	GPC ± GNR ± strict Anaerobes	β-lactam- β lactamase inhibitor1 (amoxicillin /clavulanate, ampicillin/sulbactam) or β-lactam- β lactamase inhibitor2 (ticarcillin /clavulanate, piperacillin/tazobactam) Group 1 (ertapenem) or 2 (mero/imi-penem) carbapenem 2nd (cefuroxime) /3rd (cefotaxime, ceftriaxone) generation cephalosporin + clindamycin or metronidazole
	MRSA risk factors	MRSA	Consider adding, or substituting with, glycopeptides (vancomycin, teicoplanin); II Linezolid; daptomycin; fusidic acid, trimethoprim-sulfamethoxazole; doxycycline
	Risk factors for resistant GNR	ESBL	Carbapenem (erta/mero/imi-penem); Fluoroquinolone (ciprofloxacin); Aminoglycoside (amikacin); colistin

PRINCIPI DI TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA

DFI lieve, terapia orale, compreso anti MRSA:

- TMX-SMX 1-2 cp po bid ○
- Doxyciclina 100 mg po bid (o minociclina 100 mg po bid) ○
- Clindamicina 300-450 mg po tid (meno maneggevole per os, alto pill burden).

DFI lieve, terapia orale, escluso MRSA:

- amoxi-clav 875/125 po tid ○
- levofloxacin 750 mg po q24 h



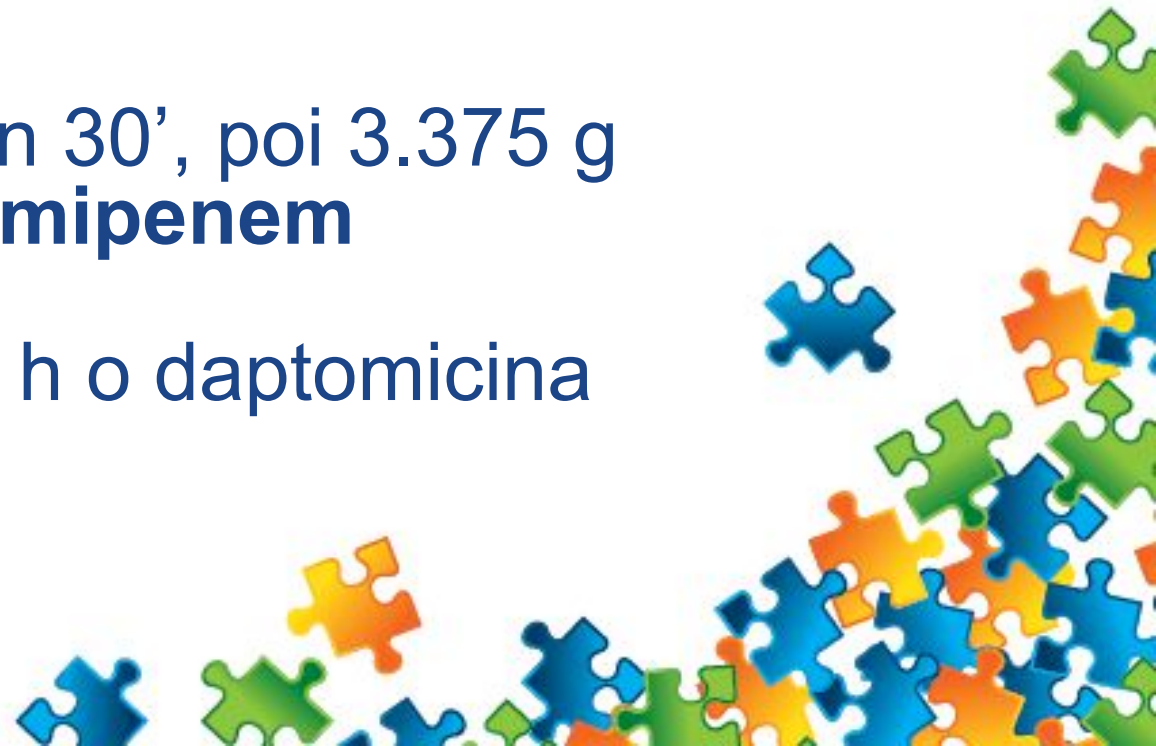
PRINCIPI DI TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA

DFI con estensione a tessuti profondi, terapia orale:

- **amoxi-clav** 875/125 po bid + **TMX-SMX** 1-2 cp po bid o
- **levofloxacin**a 750 mg po q24 h (o ciprofloxacin a 750 po bid o moxifloxacin a 400 mg po q24 h) + **Linezolid** 600 mg po bid

Terapia parenterale:

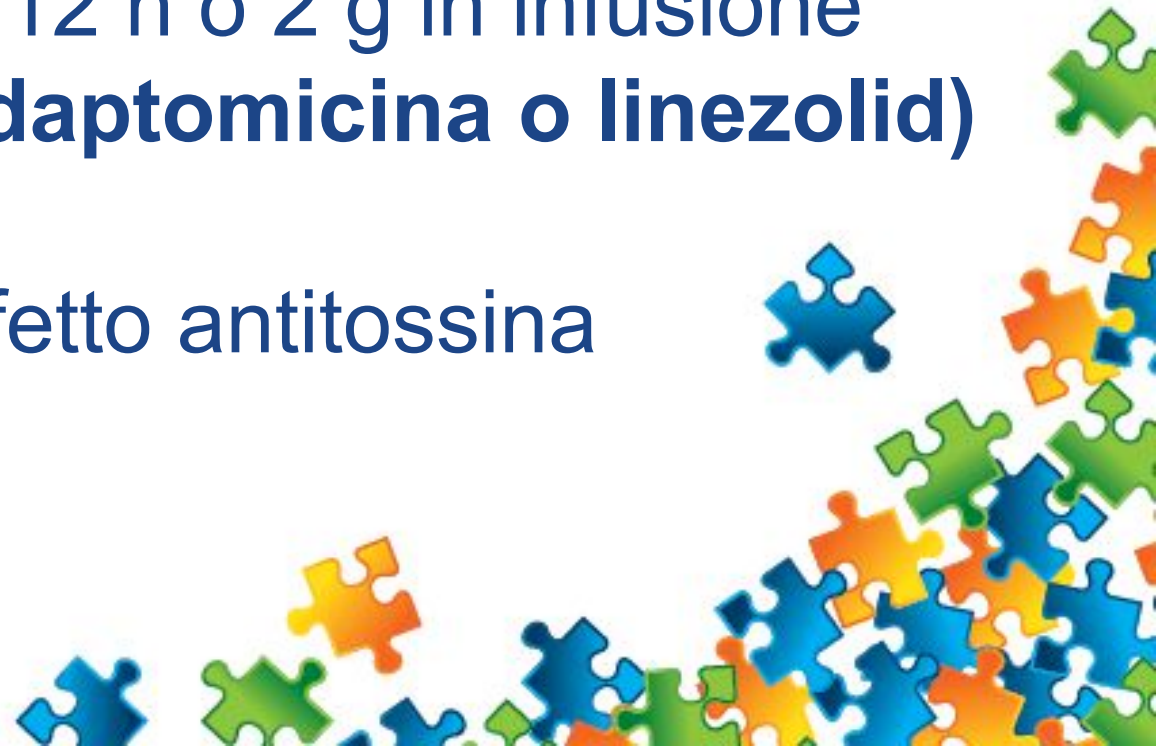
- **piperacillina-tazobactam** 4.5 g in 30', poi 3.375 g q8h infusi in 4 ore (**meropenem** o **imipenem** se sospetto **ESBL**)
- + **vancomicina** 15-20 mg/kg q 8-12 h o **daptomicina** o **linezolid**



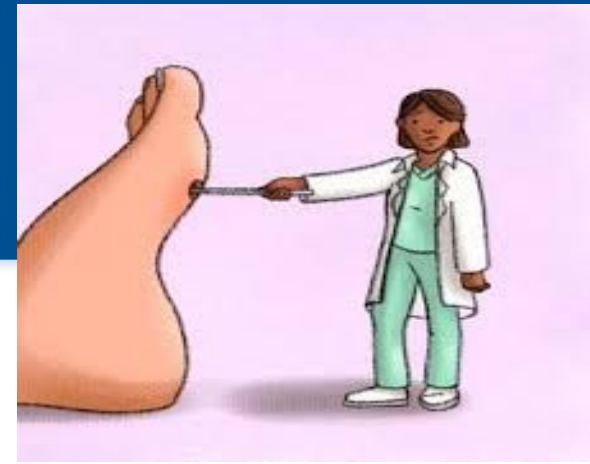
PRINCIPI DI TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA

Fascite necrotizzante:

- **meropenem** 2 g dose carico, poi 1 g q6 h in infusione continua o prolungata
- + **vancomicina** 15-20 mg/kg q 8-12 h o 2 g in infusione continua in 24 h (**in alternativa: daptomicina o linezolid**)
- + **clindamicina** 600 mg q6 h (effetto antitossina nelle forme streptococciche)



TERAPIA ANTIBIOTICA DFO



- **la terapia antibiotica** va sempre (ove possibile) associata al **source control chirurgico**
- è indicata una **terapia mirata**, basata sui risultati delle **colture e relativo ABG**.
- utilizzo **terapia orale con elevata biodisponibilità (FQ, linezolid)** ottimale per step down o ab initio per infezioni non severe.



Ruolo Rifampicina nelle DFO

- **attiva contro biofilm**
- utilizzo **SEMPRE in associazione** ad altri antibiotici: alto rischio resistenza se utilizzata in monoterapia
- 2 studi retrospettivi su DFO hanno mostrato migliore outcome in trattamento osteomielite.
- **forte induttore CYP450**
- **attenzione ad effetti avversi ed interazioni farmacologiche** (amiodarone, warfarin...)



Ruolo Rifampicina



Original Investigation | Infectious Diseases

Adjunctive Rifampin Therapy For Diabetic Foot Osteomyelitis in the Veterans Health Administration

Brigid M. Wilson, PhD; Mary T. Bessesen, MD; Gheorghe Doros, PhD; Sheldon T. Brown, MD; Elie Saade, MD, MPH; John Hermos, MD; Federico Perez, MD, MS; Marion Skalweit, MD, PhD; Brad Spellberg, MD; Robert A. Bonomo, MD

Clinical Care/Nutrition/Psychosocial Research

ORIGINAL ARTICLE

Outcome of Diabetic Foot Osteomyelitis Treated Nonsurgically

A retrospective cohort study

ERIC SENNEVILLE, MD¹
AUDREY LOMBART, MD¹
ERIC BELTRAND, MD²
MICHEL VALETTE, MD¹

LAURENCE LEGOUT, MD¹
MARIE CAZAUBIEL, MD¹
YAZDAN YAZDANPANAH, MD, PHD¹
PIERRE FONTAINE, MD, PHD³

group (3), antibiotic therapy for patients was based on culture of specimens such as wound tissue samples taken during debridement lesions (4–7).



Ruolo lipoglicopeptidi long-acting: dalbavancina ed oritavancina

- ❑ **Caratteristica innovativa: lunga durata azione, t_{1/2} 147-258 ore**
- ❑ Dalbavancina spettro: **Gram +** (MSSA, MRSA, Streptococchi, *E.faecalis* e *E.faecium* Vanco S)
- ❑ Oritavancina: attiva anche contro **VRE, *S.aureus* Vanco-R**
- ❑ **ottima penetrazione tissutale, attività anti-biofilm**
- ❑ Indicazioni: **approvati per acute skin and skin structure infections (ABSSSI)**, ma in real life utilizzo in osteomieliti, infezioni protesi articolari, endocarditi...
- ❑ **riduzione tempi ospedalizzazione**
- ❑ DFI: in GL dati insufficienti per fornire raccomandazione.



DURATA TERAPIA ANTIBIOTICA

- no osteomielite: 1-2 settimane (10 gg dopo debridement), fino a 4 nelle severe
- DFO: 3 settimane dopo amputazione minore per DFO con coltura margini positiva.
- 6 settimane se osso non resecato.



DURATA TERAPIA ANTIBIOTICA

Table 5: Duration of antibiotic therapy according to the clinical situation

Infection severity (skin and soft tissues)	Route	Duration
Class 2: mild	oral	1-2 weeks*
Class 3 / 4: moderate / severe	oral/initially iv	2-4 weeks
Bone/joint	Route	Duration
Resected	oral/initially iv	2-5 days
Debrided (soft tissue infection)	oral/initially iv	1-2 weeks
Positive culture or histology of bone margins after bone resection	oral/initially iv	3 weeks
No surgery or dead bone	oral/initially iv	6 weeks

*: 10 days following surgical debridement

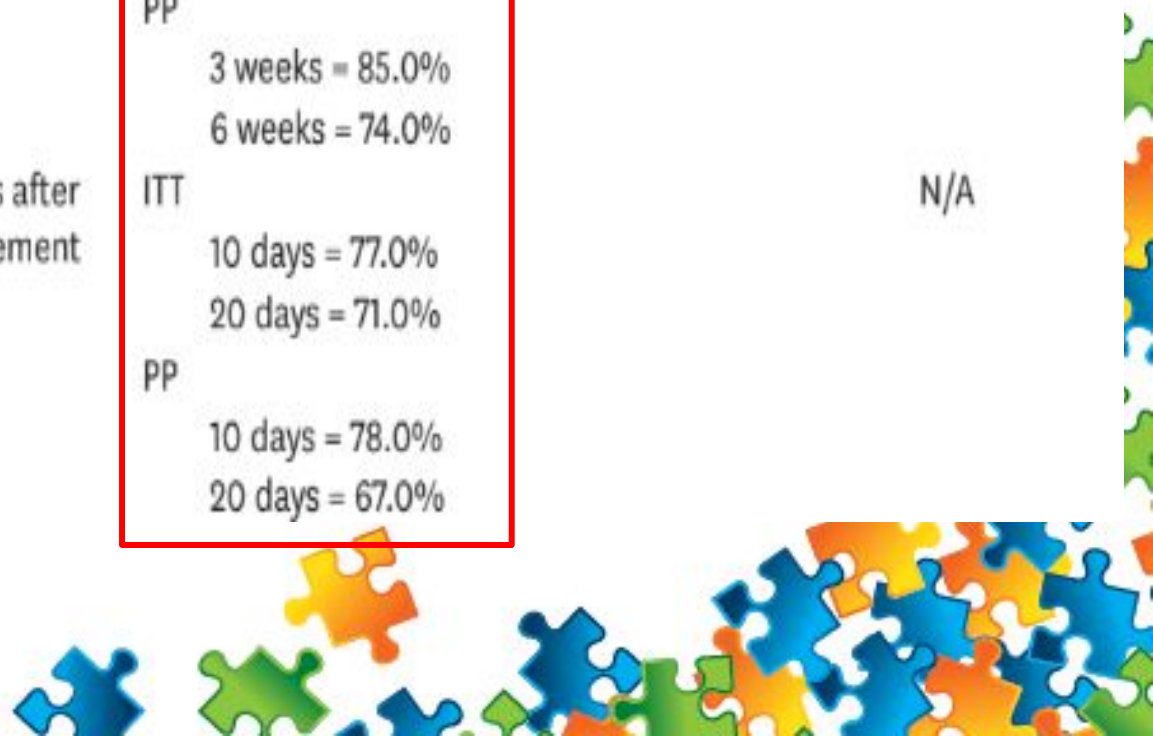
iv: intravenous



DURATA TERAPIA ANTIBIOTICA

Duration of treatment					
Tone et al, 2015 [30]	DFUI with osteomyelitis	6 weeks duration	12 weeks duration	6 weeks = 60.0% 12 weeks = 70.0%	N/A
Gariani et al, 2021 [23]	DFUI with osteomyelitis	3 weeks after debridement	6 weeks after debridement	ITT 3 weeks = 84.0% 6 weeks = 73.0% PP 3 weeks = 85.0% 6 weeks = 74.0%	N/A
Pham et al, 2021 [22]	Moderate to severe	10 days after debridement	20 days after debridement	ITT 10 days = 77.0% 20 days = 71.0% PP 10 days = 78.0% 20 days = 67.0%	N/A

Pratama et al.



TAKE HOME MESSAGES

- ❑ indispensabile stadiare l'infezione: se grave->1 hour bundle
- ❑ importanza team multidisciplinare: diabetologo, infettivologo, chirurgo ortopedico, chirurgo vascolare, intensivista...
- ❑ terapia empirica sì, ma ragionata
- ❑ ridotta durata terapia antibiotica se ottimale source control



GRAZIE PER L'ATTENZIONE

