

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα ΕΚΠΑ

«Λοιμωξιολογία»



Υπεύθυνος Καθηγητής κ. Ε Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης

## Λοιμώξεις διαβητικού ποδιού

**Ευθυμία Γιαννιτσιώτη**

Παθολόγος Λοιμωξιολόγος

Δ/τρια ΕΣΥ, Δ Παθολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Αθηνών ΕΚΠΑ

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟΝ

Αθήνα, 3-12-2019

# Τι είναι το διαβητικό πόδι;

- Είναι η παρουσία εξέλκωσης (εων) με συνοδό συνήθως καταστροφή των εν τω βάθει ιστών στον άκρο πόδα των διαβητικών ασθενών.
- Συνοδός περιφερική αγγειοπάθεια ποικίλης βαρύτητας και περιφερική νευροπάθεια στα πλαίσια του σακχαρώδη διαβήτη

ΕΟΦ, 2018

*IDSA/IWGDF/IDF guidelines/ consensus*

# Διαβητικό πόδι

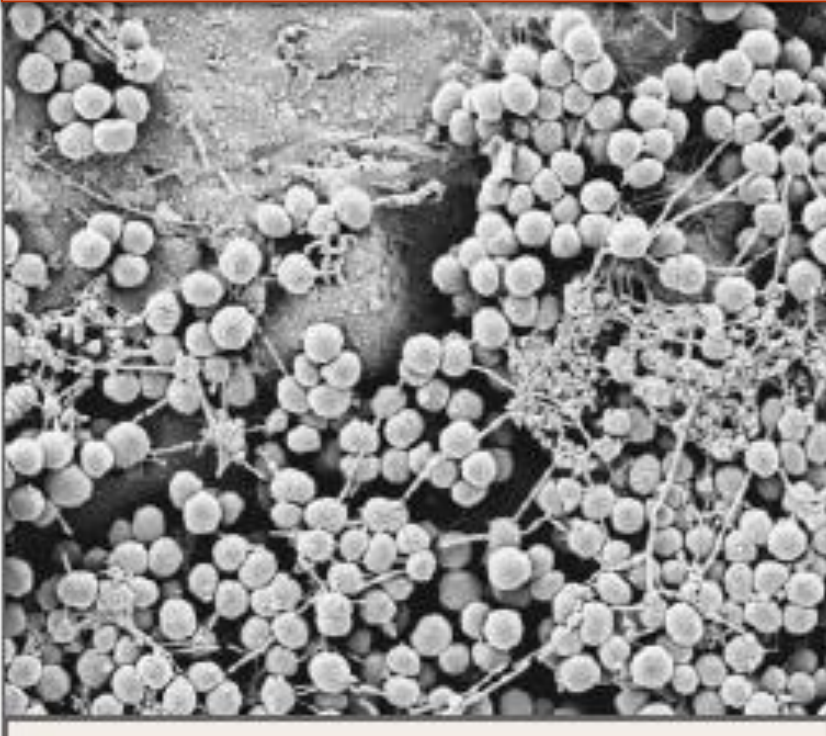
- Νευροπάθεια σακχαρώδη διαβήτη ( 80%)
  - Απώλεια αισθητικότητας, μυική αδυναμία
  - Μειωμένη εφίδρωση & έκκριση λιπαντικών ουσιών
- Αγγειοπάθεια
- Μεταβολή ανατομίας ποδιού



# Τα μικρόβια λαμβροβιούν στις εξελκώσεις εκμεταλλευόμενα

- 
- Α) την δυνατότητά τους να φτιάξουν βιομεμβράνη στους ιστούς και στα οστά
- Β) την πτωχή διείσδυση των αντιβιοτικών στην βιομεμβράνη (biofilm)
- Γ) την προσαρμοστικότητα στο stress και την αδρανή ή ελάχιστη ενεργή μεταβολική δραστηριότητα τους λόγω έλλειψης κυτταρικής ενέργειας
- Δ) το υπεργλυκαιμικό status του ασθενούς που εμποδίζει περαιτέρω την ενεργοποίηση της μη ειδικής ανοσίας των μακροφάγων ουδετεροφίλων, την χημειοταξία και την φαγοκυττάρωση των παθογόνων.

...Όπου τα μικροβια λαβροβιούν στην επιφάνεια των ξένων εμφυτευμάτων αλλά και ιστών, επάγοντας την παραγωγή βλενοπολυσακχαριδης ( γλυκοκάλυκα) για την δημιουργία της βιομεμβρανης



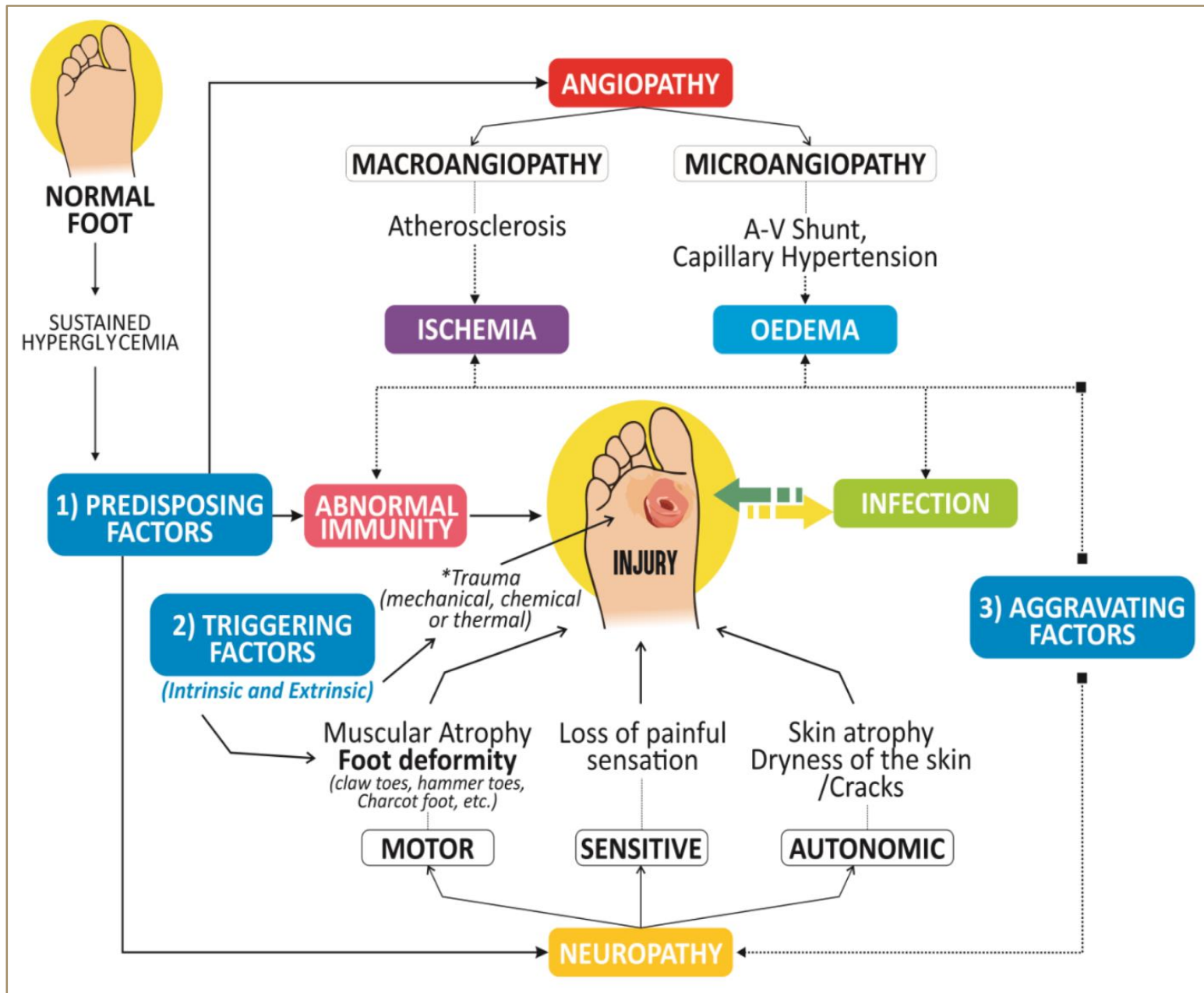
**Biofilm...**

Zimmerli W N Engl j Med 2004

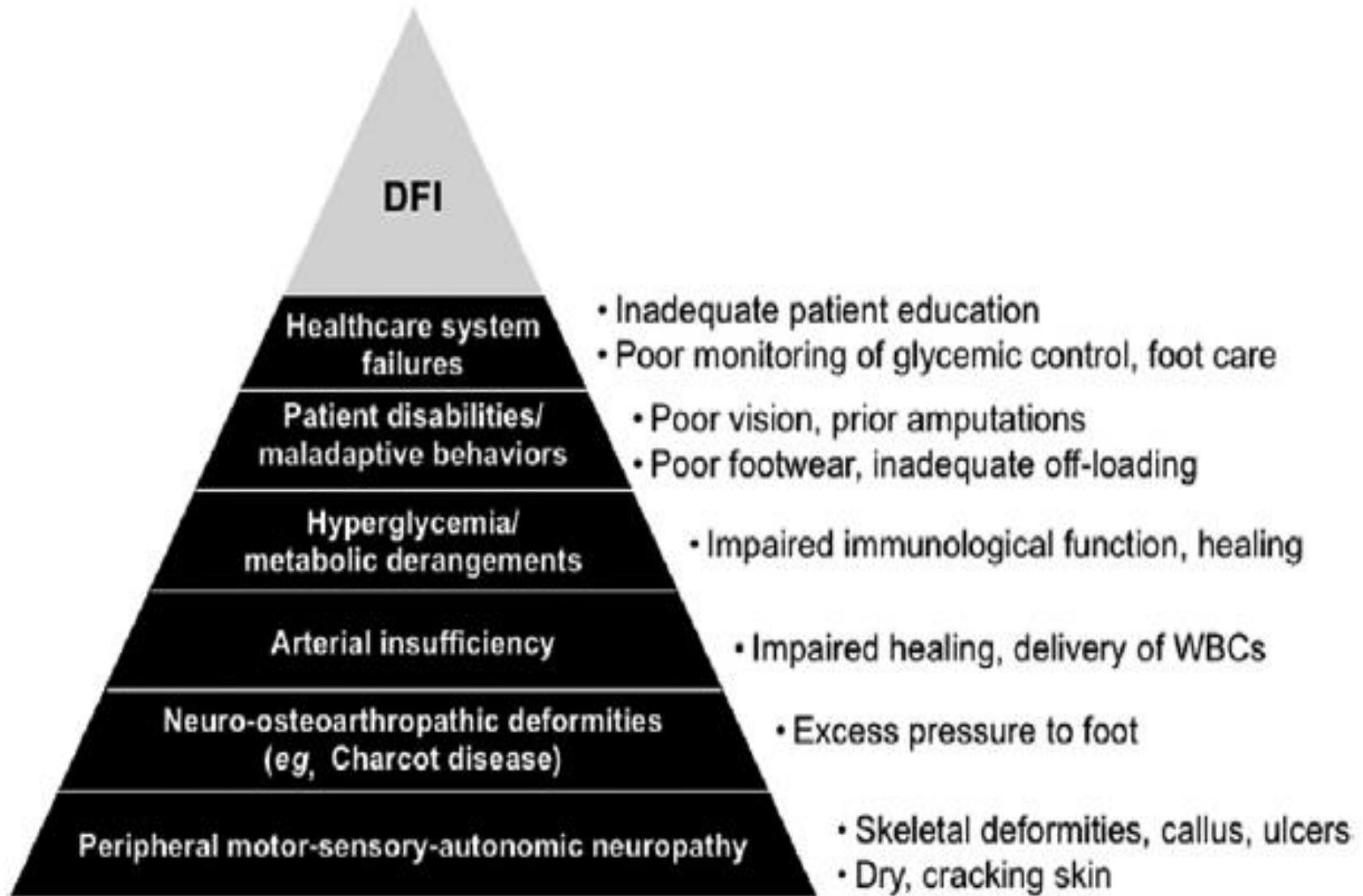


Παθογόνα που παράγουν βιομεμβράνη (biofilm)

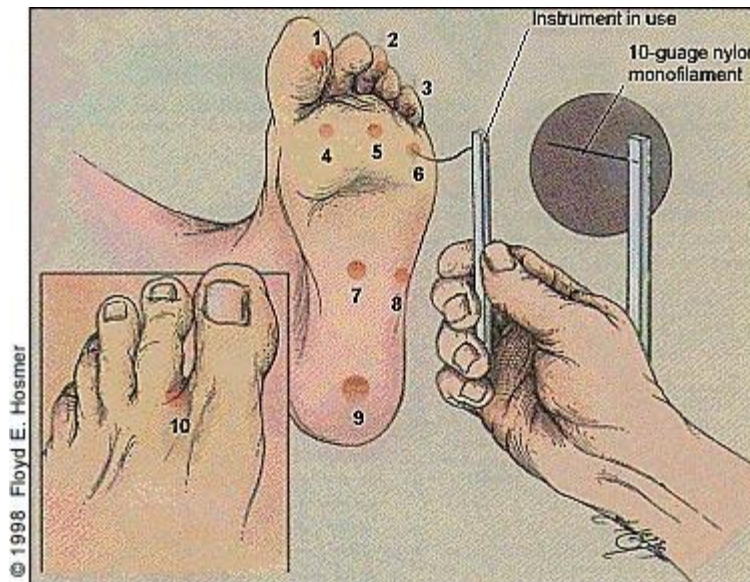
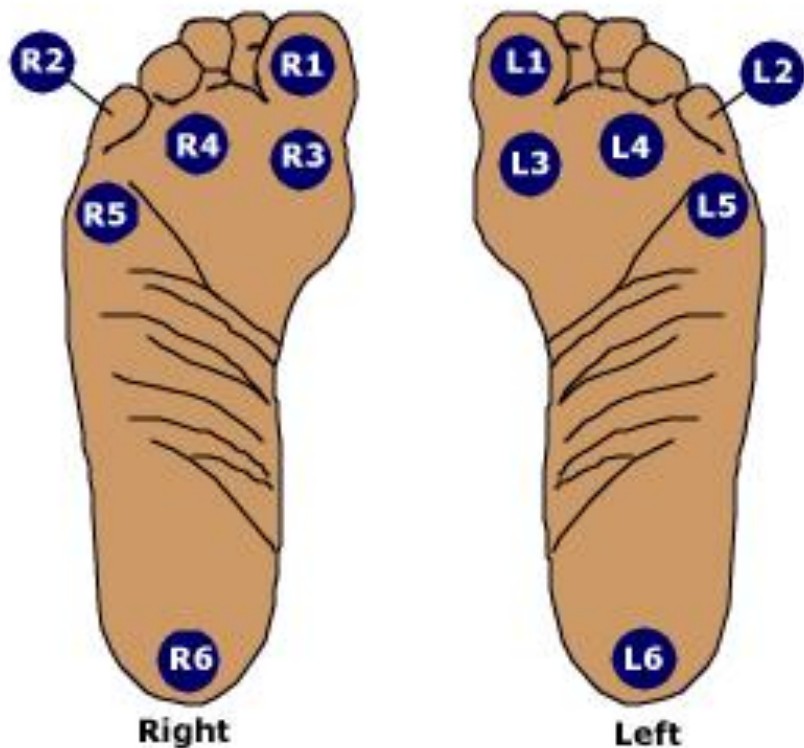
- *S. aureus*
- CoNS
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Candida spp*
- Enterococci
- Άλλα ( πχ Acinetobacter, Enterobacter)



## Pathogenesis of DFIs



# Ελεγχος δονήσεων, αισθήματος πίεσης, άλγους



Η απώλεια του αισθήματος πίεσης=ο μεγαλύτερος παράγοντας κινδύνου για δημιουργία ελκών/τραυμάτων!



# Διαβητικό πόδι



## ΠΑΝΤΑ έλεγχος

1. Αγγειοπάθειας
2. Υποκείμενης οστεομυελίτιδας
3. ΌΧΙ εμπειρικά αντιβιοτικά σε έλκη διαβητικού ποδιού!
4. Οι λοιμώξεις είναι πολυμικροβιακές!
5. Συμβουλευτείτε τους ειδικούς!



## Διαβητικό έλκος? Στην αρχή....

- σε 1300 ασθενείς με ΣΔ 2
- ακρωτηριασμοί άκρων: 3.8/1000 ασθενείς/ έτος

Davis WA et al, Diabetologia 2006;49:2634



# Φυσική εξέταση....

- ΗΠΑ
- Από 1434 γιατρούς μόνο το 50% ακολουθεί τις σχετικές οδηγίες τακτικής φυσικής εξέτασης διαβητικού ποδιού
- Από 14.500 διαβητικούς ασθενείς μόνο το 6% είχαν κλινική εκτίμηση διαβητικού ποδιού τους τον τελευταίο χρόνο...

*Diabetes Care. 1996;19(6):601.*

# Λοιμώξεις διαβητικού ποδιού

- Επιμολυσμένα έλκη
  - Λοιμώξεις δέρματος μαλακών μορίων
  - Εν τω βάθει λοίμωξη μαλακών μορίων
  - Οστεομυελίτιδα υποκείμενων οστών
- 
- **Η κλινική εικόνα μπορεί να είναι εντοπισμένη μόνο στον άκρο πόδα ή/και να συνοδεύεται από συστηματικά συμπτώματα (εικόνα SIRS, σήψης ή και σηπτικής καταπληξίας)**

# Πώς ορίζουμε τη λοίμωξη σε έδαφος διαβητικού έλκους;

- **DFU=Diabetic Foot Ulcer**



- **DFI= Diabetic Foot Infection**



- **DFO= Diabetic Foot Osteomyelitis**

Συστήματα κατάταξης, βαθμολόγησης των λοιμώξεων του διαβητικού ποδιού



**PEDIS**

Perfusion, Extent, Depth, Infection, Sensation









# Λοιμώξεις διαβητικού ποδιού

## Παγκόσμιο πρόβλημα

**Diabetes Mellitus GLOBAL (n)**

$435 \times 10^6$

**DFU (n)**

$148 \times 10^6$

**DFI**

$>74 \times 10^6$

**DFO**

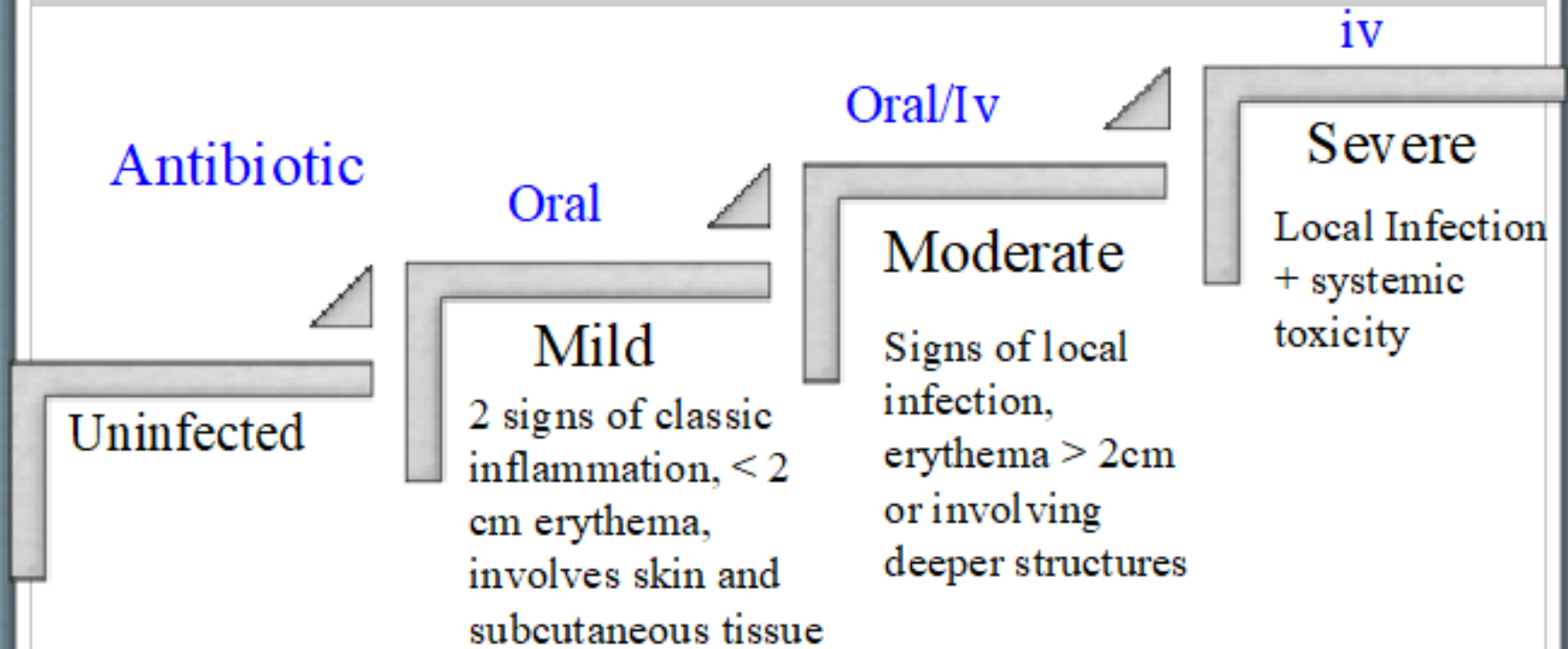
$>15 < 50 \times 10^6$

*GBD Lancet 2016;388:1545–602 ; Amstrong, N Engl J Med 2017;*

Χαρακτηριστικά κατάταξης DFI	Βαρύτητα-score (IWGDF/IDSA/IDF)
Έλκος χωρίς σημεία λοίμωξης	<b>0=απουσία λοίμωξης</b>
-Ερυθρότητα >0.5-<2 cm περιξ έλκους -Θερμότητα-οίδημα-διάταση, -άλγος -πυώδης έκκριση	<b>1=ήπια λοίμωξη (&gt;=2 σημεία)</b>
Λοίμωξη εν τω βαθει στοιβάδων δέρματος υποδορίου ιστού μυών οστού τενόντων με ερύθημα >2cm περίξ χειλέων έλκους	<b>2=μέσης βαρύτητας λοίμωξη</b>
Κάθε λοίμωξη διαβητικού ποδιού με εικόνα SIRS ( Systemic inflammatory response syndrome) >=2 εκ των -Θ>38 οC ή <35οC -SR >90/min, -RR>22/min ή PaCos<32Hg -WBC > 12.000/mm3 ή <4.000/mm3 Σοβαρή υπερ -υπογλυκαιμία	<b>3=σοβαρή λοίμωξη, σήψη</b>
Αποκλεισμός άλλων αιτιών: charcot , ουρική αρθρίτιδα, φλεβική στάση/θρόμβωση	

# Classify Infection

IWGDF, IDSA, CDA



**Classic signs of infection/inflammation**-swelling, induration, erythema, tenderness, warmth, purulent discharge

# Ποιοι αναπτύσσουν DFI ;

- 
- Κίνδυνος > 2000 φορές σε όσους έχουν έλκος ποδιού
- Χρόνια εξέλκωση ( > 30 ημέρες)
- Προηγούμενος ακρωτηριασμός άκρου ποδός
- Περιφερική αρτηριακή αγγειοπάθεια
- Περιφερική νευροπάθεια
- Νεφρική βλάβη ή μεταμόσχευση νεφρού
- walking barefoot

Lavery, Diabetes Care 2006

# Παράγοντες κινδύνου ώστε DFU → DFI

- 853 ασθενείς ΜΟ 62.9έτη, 68.0% άνδρες, ΣΔ 2 "90%
- DFU: 32.4% επούλωση έλκους σε χρόνο < 3 μήνες
- DFU 55.9% επούλωση έλκους 3-12 μήνες.
- 342 ασθενείς DFI ( 40.1%);
- Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη λοίμωξης σε DFU είναι
  - Καθυστερημένη > 3 μήνες επούλωση έλκους
  - Βαθύ έλκος
  - Περιφερική νευροπάθεια
  - Ιστορικό DFU
  - Διαταραχή φυσιολογικής αρχιτεκτονικής ποδιού
  - Γυναίκες και ηλικιωμένοι

# Κλινικοί χαρακτήρες DFI

**Table 1**  
**Types of diabetic foot infections**

<b>Type of Infection</b>	<b>Involved Structure(s) or Tissue Layer(s)</b>
Paronychia	Soft tissue around a toenail
Cellulitis	Dermis and subcutaneous fat
Myositis	Muscle
Abscess	Inflammatory fluid collection
Necrotizing soft tissue infection	Subcutaneous fat, muscle, and/or fascia
Septic arthritis	Joint space
Tendonitis	Tendon
Osteomyelitis	Bone

Πώς προσεγγίζουμε ασθενή με πιθανή λοίμωξη διαβητικού ποδιού;

- ΠΟΤΕ μην κοιτάτε μόνο το πόδι!! (φωτο με τα πανταλονια)
- **Τον ασθενή τον εξετάζουμε σε 3 επίπεδα**
- **Ως ασθενή κατά συστήματα**
- **Το πάσχον άκρο**
- **Τα έλκη και τις βλάβες τοπικά στον άκρο πόδα**
  
- Τι εξετάζουμε;
- Α. σημεία φλεγμονής :οίδημα, ερυθρότητα, θερμότητα, άλγος\*
- Β την ύπαρξη πυωδών εκκρίσεων ή/και συριγγίου

\* Σε εκσεσημασμένη περιφερική νευροπάθεια το άλγος μπορεί να υπολείπεται









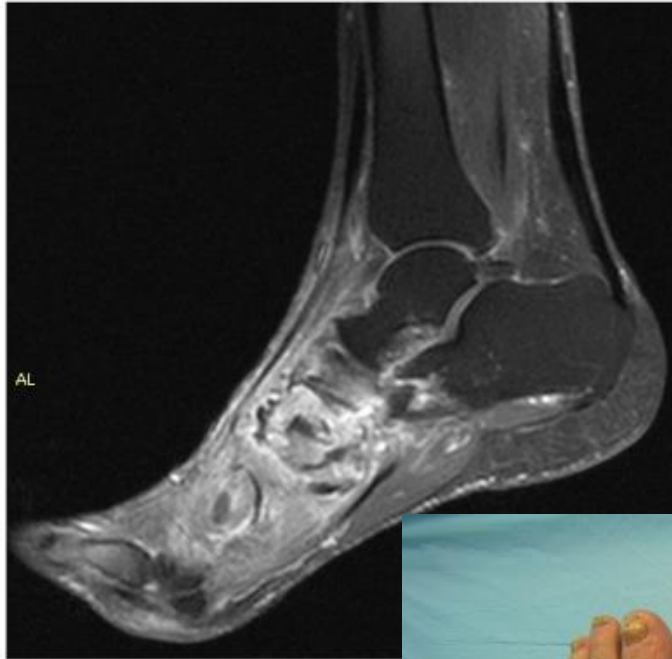


Figure 2a, 2b





## Πότε νοσηλεύεται ασθενής με λοίμωξη διαβητικού ποδιού

- Σε σοβαρές λοιμώξεις με γενικά συμπτώματα (σήψη, SIRS)
- Σε μετρίου βαθμού λοιμώξεις με συνοδό σημαντική περιφερική αγγειοπάθεια
- Σε ασθενείς που δεν συμμορφώνονται ή που δεν βελτιώνονται με την αγωγή που ήδη λαμβάνουν
- **Ο διαβητικός ασθενής με λοίμωξη διαβητικού ποδιού δεν εξέρχεται παρά μόνο αν είναι κλινικά σταθερός, έχει γλυκαιμικό έλεγχο, χειρουργική αντιμετώπιση της λοίμωξής του αν ενδείκνυται, φροντίδα των ελκών και διασφάλιση ότι αυτή η φροντίδα και η αγωγή με αντιμικροβιακά αλλά και για τον ΣΔ είναι διασφαλισμένη στο σπίτι.**

# Διάγνωση DFI

- Δυσχερής!
- Διαφοροδιάγνωση από charcot foot

**Gold standard**

**Μικροβιολογική και ιστολογική εξέταση δείγματος οστού που έχει ληφθεί διεγχειρητικά ή με βιοψία οστού σε περίπτωση που δεν γίνεται χειρουργική επέμβαση.**

Η βιοψία λαμβάνεται διαμέσου υγιούς δέρματος από εκπαιδευμένο χειρουργό με προσοχή αποφυγής α) επιμόλυνσης του δείγματος β) πρόκλησης ιατρογενώς οστοεμυελίτιδας

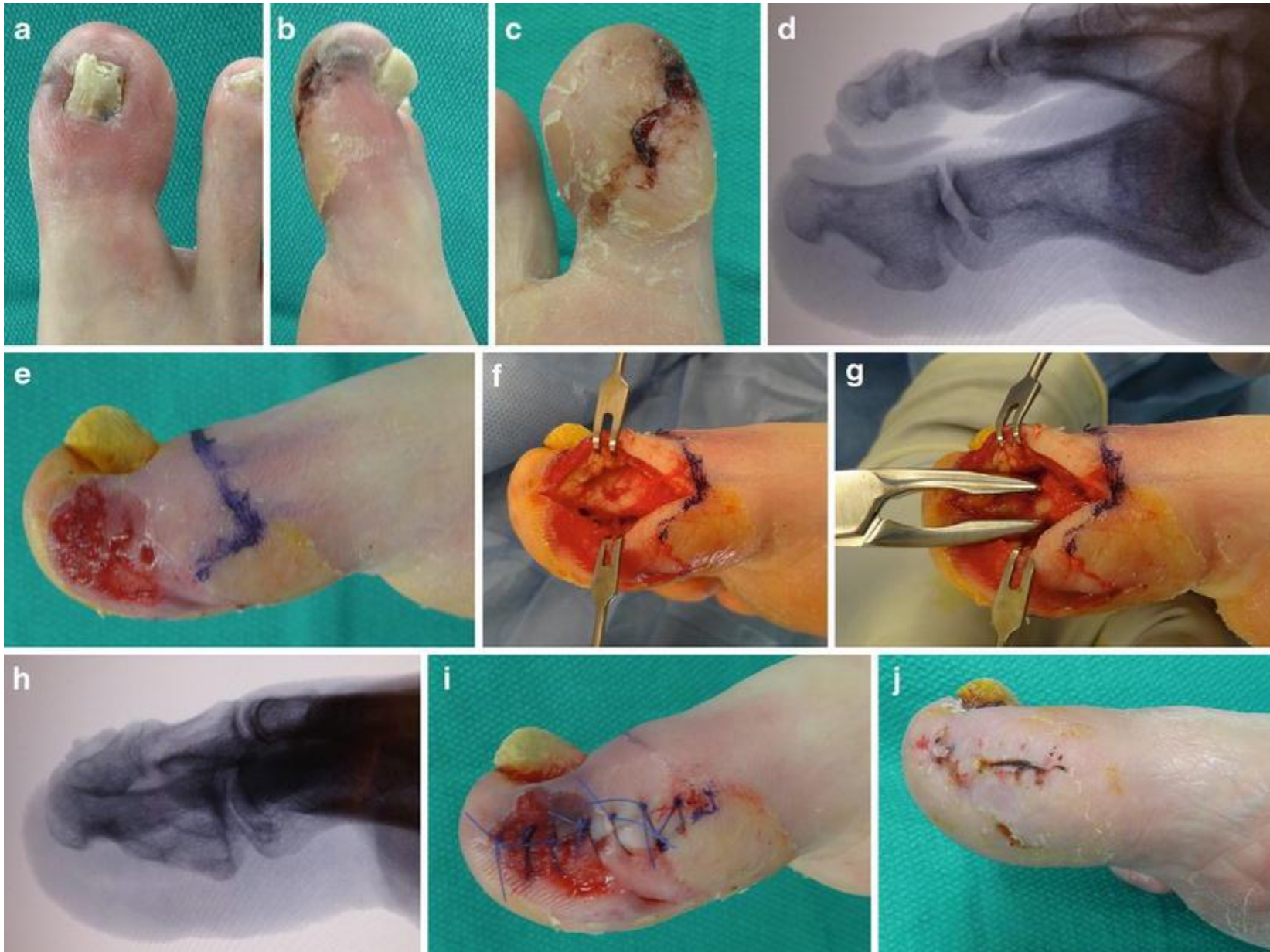
# Συνδυασμός βιοδεικτών για τη διάγνωση οστεομυελίτιδας DFO

- 54 ασθενείς με επιβεβαιωμένη ιστολογικά οστοεμυελίτιδα
- Ο συνδυασμός
- 1. έλκους με βάθος  $>3\text{mm}$  ,CRP  $>30\text{ mmol/L}$ ,
- 2. έλκους με βάθος  $>3\text{mm}$  TKE  $> 60\text{mm}$



- Διαγνωστική ευαισθησία 100%
- Ειδικότητα 55%.





Τεχνικές λήψης βιοψίας από διαβητικό ασθενή με βλάβη μεγάλου δακτύλου

## Πώς τεκμηριώνεται παθογόνο αίτιο από βλάβες σε λοίμωξη διαβητικού ποδιού;

- Απομόνωση μικροοργανισμού (ων) σε καλλιέργειες!
- Ποιες;
- **ΌΧΙ swabs!!** Λιγότερο από 50% συμφωνία με το πραγματικό παθογόνο από καλλιέργεια οστού
- Καλλιέργειες από δείγματα που έχουν ληφθεί με παρακέντησ η με λεπτή βελόνα κοντά στο οσοτύν είναι καλύτερα αλλά και πάλι όχι όσο τα οστικά δείγματα βιοψίας.

*Elamurugan TP, et al, Int J Surg 2011*

*Kessler L, et al, Diabet Med 2006*

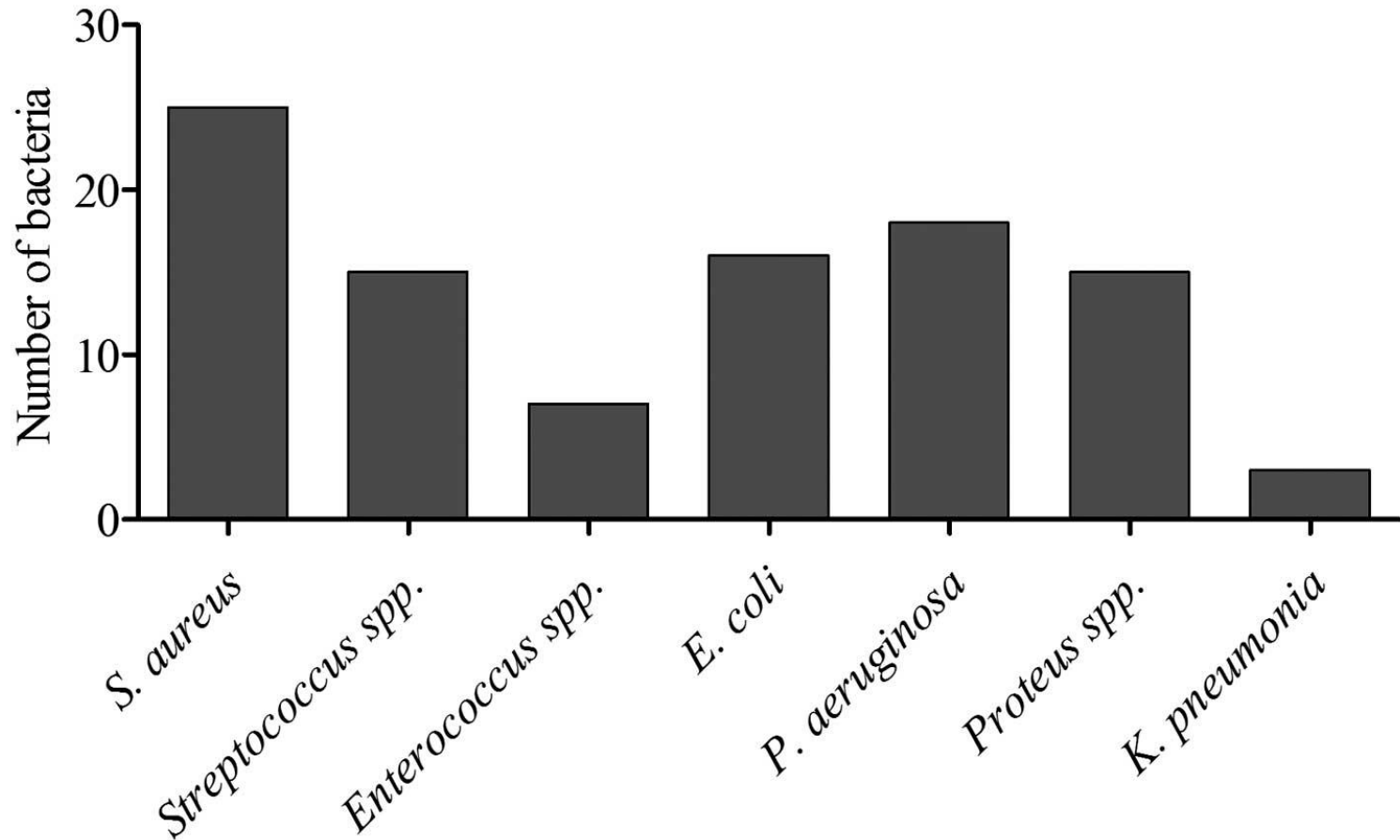
# Παρόλα αυτά...

## IDSA κατευθυντήριες οδηγίες

**Η βιοψία οστού συστήνεται μόνο αν:**

- (1) αβεβαιότητα διάγνωσης οστεομυελίτιδας παρά τα κλινικο-απεικονιστικά δεδομένα
- (2) απουσία ή αντικρουόμενα, μη αποδεκτά δεδομένα καλλιεργείων από μαλακά μόρια
- (3) αποτυχία ανταπόκρισης στην αντιμικροβιακή αγωγή
- (4) επιχείρημα για να χρησιμοποιήσουμε αποτελεσματικά αντιβιοτικά στην οστεομυελίτιδα αλλά με κίνδυνο επιλογής ανθεκτικών μικροβίων

# Παθογόνα από διαβητικά ελκη ανάδυση ESBL GNB & MRSA



# Do Diabetic Foot Infections With Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Differ From Those With Other Pathogens?

Besa Zenelaj, MD<sup>1</sup>, Cindy Bouvet, MD<sup>1</sup>, Benjamin A. Lipsky, MD<sup>1,2</sup>,  
and Ilker Uçkay, MD<sup>1</sup>

- 48 άρθρα, >7000 DFI
- Μόνο σε 5 άρθρα γίνεται σύγκριση των MRSA με άλλα παθογόνα σε ό,τι αφορά στην έκβαση της λοίμωξης.
- Μέση διάρκεια αγωγής 26 ημ (8-90), ΕΦ 10 (0-42)
- **Δεν φάνηκε διαφορά στον χειρισμό και στην έκβαση ανάλογα με το παθογόνο**
- Περιορισμοί μελετών!!

# Ευαισθησίες σε στελέχη *S aureus* biofilm (+) από DFU

Mottola et al. *BMC Microbiology* (2016) 16:119

**Table 2** In vitro MIC, MBIC and MBEC values for the antibiotics tested against *S. aureus* DFU isolates (\*CLSI range susceptibility)

	Antimicrobial agents									
	FOX	CPT	CIP	CLI	DOX	ERY	GEN	LZD	MEM	VAN
MIC range	1.5-256	0.064-38	0.06->32	0.015-0.06	0.064-0.125	0.12->256	0.06-64	1-2	0.015-16	0.25-1
MBIC range	2-256	0.5-8	0.5-512	0.5-128	0.5-512	0.5->256	0.5->128	1->1024	0.5-32	1-16
MBEC range	2-1024	0.5-1024	256-512	64->1024	64-128	64->1024	1->256	4->1024	0.5->1024	8->1024

FOX, ceftioxin ( $\leq 4 \mu\text{g/ml}^*$ ); CPT, ceftaroline ( $\leq 0.5 \mu\text{g/ml}^*$ ); CIP, ciprofloxacin ( $\leq 4 \mu\text{g/ml}^*$ ); CLI, clindamycin ( $\leq 0.25 \mu\text{g/ml}^*$ ); DOX, doxycycline ( $\leq 4 \mu\text{g/ml}^*$ ); ERY, erythromycin ( $\leq 8 \mu\text{g/ml}^*$ ); GEN, gentamicin ( $\leq 4 \mu\text{g/ml}^*$ ); LZD, linezolid ( $\leq 4 \mu\text{g/ml}^*$ ); MEM, meropenem ( $\leq 4 \mu\text{g/ml}^*$ ); VAN, vancomycin ( $\leq 2 \mu\text{g/ml}^*$ )

- ✓ IN vitro ανάλυση των MIC ( minimum inhibitory concentration), MBIC( minimum biofilm inhibitory concentration) MBEC ( minimum biofilm eradication concentration)
- ✓ Πολύ μεγάλες συγκεντρώσεις απαιτούνται για να αντιμετωπίσουν τα στελέχη αυτά. Επομένως, η επιλογή αντιβιοτικού, όχι σε μονοθεραπεία αλλά σε συνδυασμό επιχειρεί να αντιμετωπίσει αυτό το φαινόμενο

# Role of anaerobes in polymicrobial communities and biofilms complicating diabetic foot ulcers

*Int Wound 2018*

Steven L Percival<sup>1</sup> | Matthew Malone<sup>2,3</sup> | Dieter Mayer<sup>4</sup> | Anne-Marie Salisbury<sup>1</sup> | Gregory Schultz<sup>5</sup>


- Οι μελέτες με συμβατικές κ/ες : μικρό ποσοστό αναεροβίων παθογόνων (B.fragilis)
- Μοριακές μέθοδοι MGS, 16s-RNA,
- SEM, in situ FISH υβριδισμός
- Ανέδειξαν πληθώρα μικροβίων και αναεροβίων σε όλα τα έλκη καθώς και την ύπαρξη βιομεμβράνης
- Η αλληλεπίδραση αεροβίων –αναεροβίων μπορεί να δρά συνεργικά στην εκδήλωση λοίμωξης
- Η μελέτη μικροβιώματος διαβητικών ελκών και η αλληλεπίδραση με τον ξενιστή: υποσχόμενη για μηχανισμούς μετάβασης από DFU σε DFI

# Ο ρόλος των μοριακών τεχνικών στην DFI

Can molecular DNA-based techniques unravel the truth about diabetic foot infections?

doi: 10.1002/dmrr.2834

Malone, M.<sup>1-3</sup>, Gosbell, I.B.<sup>3-4</sup>, Dickson, H.G.<sup>2,5</sup>, Vickery, K.<sup>6</sup>, Espedido, B.A.<sup>4,7</sup>,  
Jensen, S.O.<sup>3,4</sup>

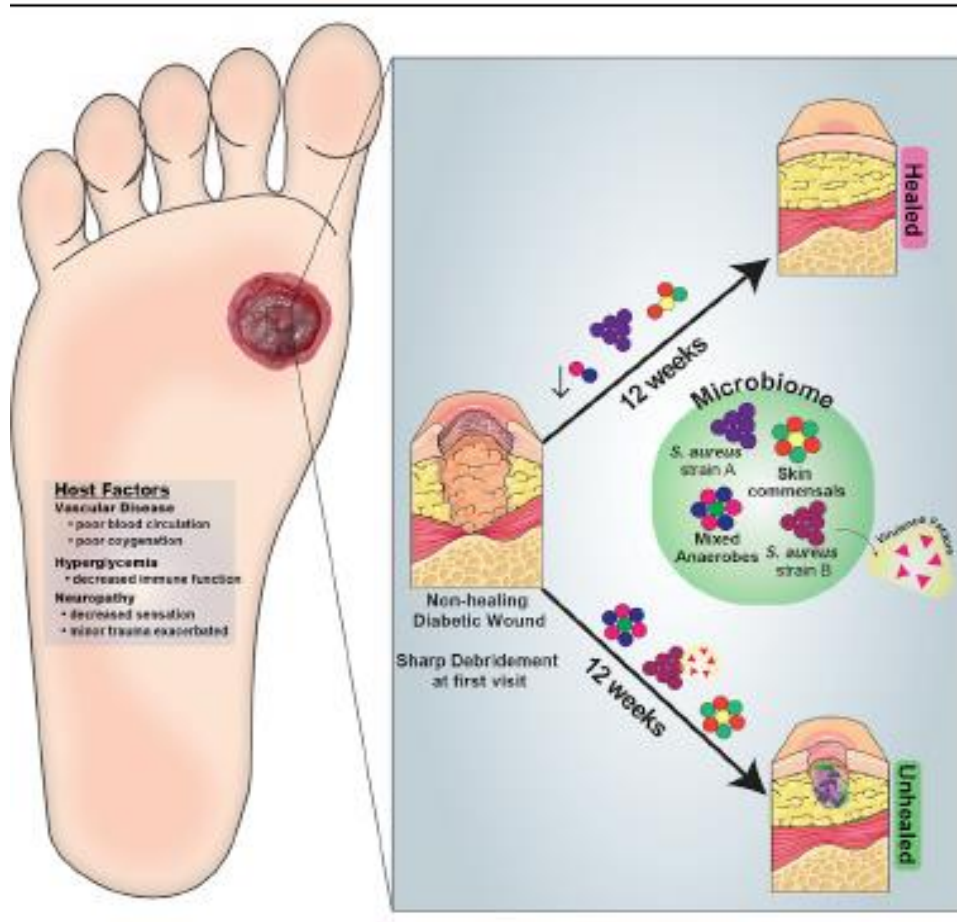
- Next generation sequencing, whole genome sequencing, 16s-RNA PCR, bTEFAP (bacterial tag-encoded FXL amplicon pyro sequencing)
  - Δυνατότητα ανίχνευσης παθογόνων όπως
  - *Corynebacterium*, *Bacteroides*, *Fingola*, *Peptoniphilus*, *Anaerococcus*
  - Στις κλασικές καλλιέργειες ο *S aureus* υπερεκτιμάται και η παρουσία αναεροβίων υποεκτιμάται
  - Τα «άλλα» παθογόνα. Αντιπροσωπεύουν λοίμωξη; H.. by standers?
  - Ποια η θέση των μοριακών τεχνικών διαγνωστικά;
- 
- Σε έλκη που δεν επουλώνονται η χρήση των μοριακών μεθόδων είναι χρήσιμη! Προτείνεται μοντέλο συνεργικής δράσης πολλών παθογόνων



# Poor Outcomes Are Associated with Biofilm- and Virulence-Related Genetic Pathways in the DFU Metagenome

## Shotgun metagenomic analysis

### 1. *Staphylococcus aureus* Strain Heterogeneity Is Associated with Clinical Outcomes



- Wound microbiota was profiled longitudinally in patients with diabetic foot ulcers
- *Staphylococcus aureus* strains were associated with poor outcomes
- *S. aureus* and other wound isolates promoted differential wound healing responses
- Debridement depleted anaerobic bacteria in wounds with favorable outcomes

# Πώς θα διαγνώσω οστεομυελίτιδα σε ασθενή με διαβητικό πόδι;

- Prone to the bone εξέταση για κάθε ανοιχτή βλάβη.
- Απλή ακτινογραφία άκρου ποδός αν και έχουν χαμηλή διαγνωστική ακρίβεια για DFO
- MRI άκρου ποδός– προσοχή γίνεται κατάχρηση!
- Η MRI γίνεται αν δεν τεμμηριώνεται κλινικά και από απλή ακτινογραφία DFO ή για περαιτέρω σχεδιασμό χειρουργικής παρέμβασης. ΌΧΙ στην παρακολούθηση ασθενούς υπό επιτυχή αγωγή.
- Αν MRI όχι δυνατή, τότε Leucoscan.
- Οστική βιοψία σε περίπτωση που δεν γίνει ανοιχτή επέμβαση

# Απεικονιστικός έλεγχος και DFI:μετα-ανάλυση

• 69 μελέτες

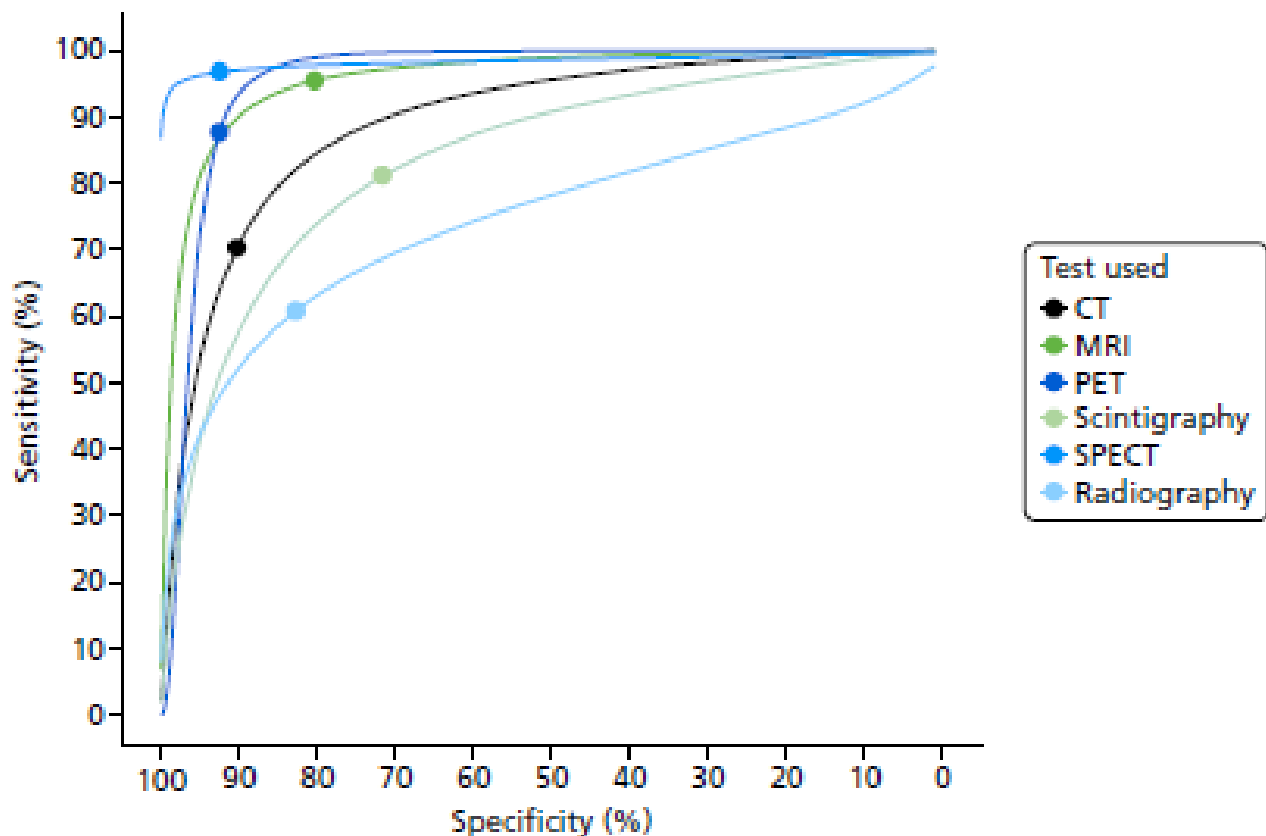


FIGURE 4 Summary HSROC curves: all adult studies.

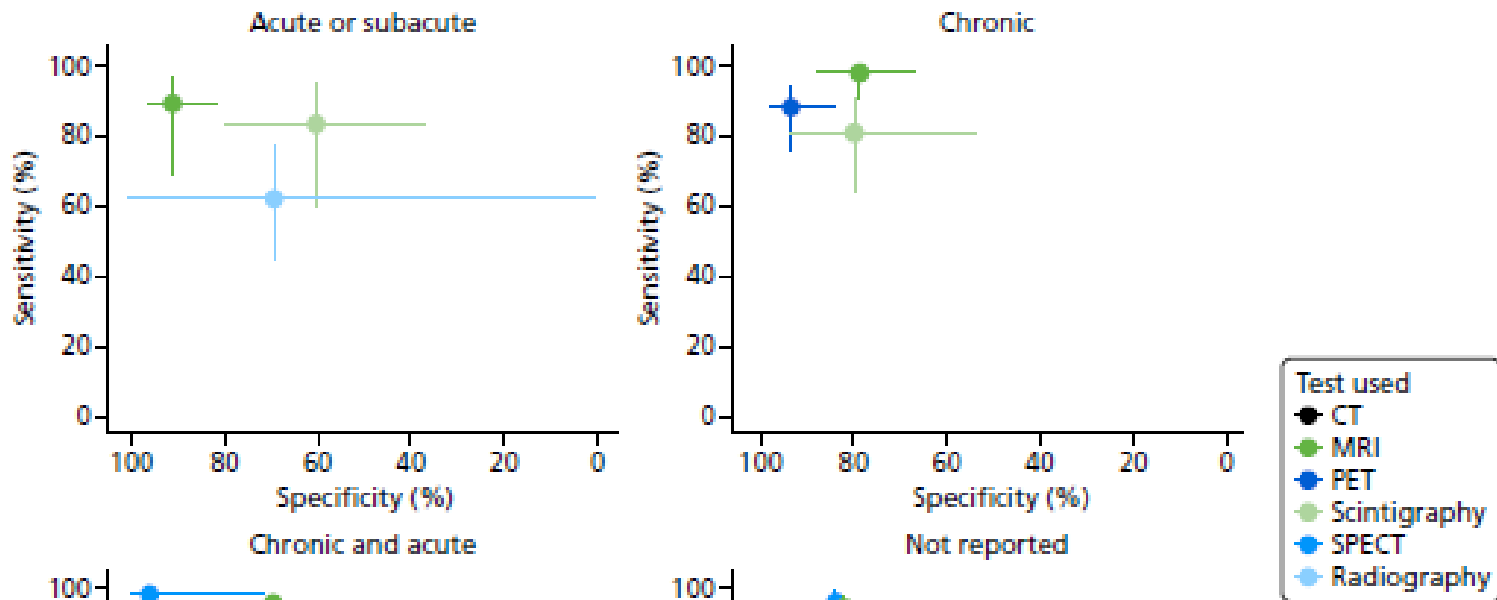
# Απεικονιστικός διαγνωστικός έλεγχος για DFO! ( pooled data **NIHR** | National Institute for Health Research

Published October 2019

DOI: 10.3310/hta23610

imaging	sensitivity	specificity
99MDP Tc 3 phase	81%	28%
11-indium labeled WBC	74%	68%
<b>99Tc HMPAO</b>	<b>91%</b>	<b>92%</b>
u/s	55%	47%
CT scan	67%	50%
FDG PET scan	89%	92%
<b>MRI</b>	<b>90%</b>	<b>79%</b>
Radiography	54%	68%

Η χαμηλή ειδικότητα οφείλεται στο ότι ούτε τα σπινθηρογραφήματα ούτε η μαγνητική τομογραφία μπορούν να διαφοροδιαγνώσουν ικανοποιητικά από την οστεοπάθεια του διαβητικού ποδιού και την άρθρωση charcot



## DFO: Διαγνωστικά « clues »

- Κλινική υποψία!
- Έλκος >2 cm
- Επέκταση εις βάθος πλησίον ανατομικής θέσης οστού.
- ΤΚΕ>70mm CRP ++
- Η διάγνωση είναι κυρίως κλινική!
- Τα απεικονιστικά ευρήματα και οι καλλιέργειες είναι συνδυαστικά για την διάγνωση DFO

# Δεδομένα για PTB

- 338 ασθενείς με διαβητικό πόδι και υψηλή κλινική υποψία οστεομυελίτιδας
- Όλοι βιοψία για ιστολογική εξέταση και καλλιέργεια οστού



- Επίπτωση οστεομυελίτιδας 72.5%
- Prone to the bone PTB
- Ευαισθησία 95%, ειδικότητα 93%
- Θετική 97% και αρνητική προγνωστική αξία 83%





## “prone to the bone” PTB test

- Αμφιλεγόμενο
- Βοηθά σε περιπτώσεις υψηλής κλινικής υποψίας για υποκείμενη οστεομυελίτιδα- το θετικό επιβεβαιώνει, το αρνητικό δεν αποκλείει (χαμηλή αρνητική διαγνωστική αξία)
- Σε περιπτώσεις χαμηλής κλινικής υποψίας, ένα αρνητικό test την επιβεβαιώνει και ένα θετικό χρήζει περαιτέρω διερεύνησης για υποκείμενη οστοεμυελίτιδα (ακτινολογικός έλεγχος, βιοψία)

# Χειρουργική παρέμβαση σε DFO

- Συντηρητική χειρουργική ( conservative surgery) με αφαίρεση μόνο του πάσχοντος οστικού τμήματος
- Μικρής και μεγάλης έκτασης ακρωτηριασμός άκρου
- Μπορεί να ευνοηθεί το σύνδρομο μετατόπισης της πιεσης στο άκρο που να οδηγήσει σε νέα έλκη ( 45%) –οστεομυελίτιδα (16%).
- Η επιθετική χειρουργική προσέγγιση οδηγεί σε 13% των ασθενών σε ακρωτηριασμό άνωθεν της ποδοκνημικής



- **Εξατομίκευση επέμβασης από εξειδικευμένο χειρουργό.**

*Tan et al Clin Infect Dis 1996; Aragon-Sanchez Int J Lower Ext Wounds. 2010*

# Πότε υποβάλλεται σε χειρουργικό καθαρισμό ένα διαβητικό πόδι;

- IDSA 2012
- κάθε διαβητικό πόδι με μέτρια ή σοβαρή λοίμωξη εξετάζεται από χειρουργό...
- Επείγων χειρουργείο :αέρας στα μαλακά μόρια ή νεκρωτική απονευρωσίτιδα
- Λιγότερο επείγον:καθαρισμός επί μη υγιών ιστών ή επινέμηση οστού
- Κάθε διαβητικό πόδι εξετάζεται από αγγειοχειρουργό! Αμεσα σε περίπτωση κριτικής ισχαιμίας.
- Το ερώτημα της επαναιμάτωσης πριν από άλλη μη επειγουσα παρέμβαση
- Πλήν επειγουσων καταστάσεων, καλύτερα να αναλαμβάνει χειρουργός με πείρα και εξειδίκευση στις λοιμώξεις.
- Δεν είναι σαφές αν η οστεομυελίτιδα χρήζει πάντα χειρουργικής παρέμβασης για την θεραπεία της λοίμωξης . ( Senneville E, Exp Opin Pharmacother 2017 )

# Πότε χειρουργείται ένα διαβητικό πόδι; Πότε θεραπεύεται συντηρητικά;

## Criteria in favor of the medical approach

Patient too unstable for surgery  
Bad postoperative mechanics likely  
No other need for surgery  
Small, forefoot lesion  
No skilled surgeon available  
Surgery costs prohibitive  
Patient preference

## Criteria in favor of the surgical approach

Substantial bone necrosis  
Functionally non-salvageable foot  
Patient is non-ambulatory  
Major risks of antibiotic problems  
No available active antibiotic  
Uncorrectable foot ischemia  
Patient preference

# Αντιμικροβιακή αγωγή και DFI

- Προϋποθέσεις
- Βιώσιμο άκρο, επαρκής αγγειακό δίκτυο
- Ιδιότητες αντιβιοτικού.
- Αντιμικροβιακό φασμα
- Καλή φαρμακοκινητική στα μαλακά μόρια και στα οστά
- Συμμόρφωση ασθενούς
- Συνδυασμοί αντιβιοτικών φαίνεται να επιτυγχάνουν υφεση σε σημαντικό βαθμό
- Προτεινόμενοι: κινολόνη+ριφαμπικίνη (Staph)  
β-λακτάμες+κινολόνη (GNB)

- *Senneville et al, Diabet Care 2008*
- *Conterno et al Cochrane data Syst Rev 2009*

# Αντιμικροβιακό φάσμα αντιβιοτικών DFI/DFO

- **MRSA κάλυψη**
  - Γλυκοπεπτίδια (βανκομυκίνη, τεικοπλανίνη)
  - Λιπογλυκοπεπτίδια (νταλμπαβανσίνη)
  - Οξαζολιδινόνες ( λινεζολίδη)
  - Ριφαμπικίνη (kai MSSA)
  - Μινοκυκλίνη kai MSSA)
  - Κοτριμοξαζόλη kai MSSA)
  - Φουσιδικό Na kai MSSA)
  - Κεφταρολίνη kai MSSA
  - Κινολόνες kai MSSA
  - Φωσφομυκίνη kai MSSA
- Gram αρνητικά**
- β-λακτάμες (κεφαλοσπορίνες γ γενιάς, αναστολείς  
κινολόνες, κοτριμοξαζόλη  
καρμπαπενέμες, φωσφομυκίνη
- **Μύκητες:** εχινοκανδίνες ( biofilm), αζόλες. Διάρκεια θεραπείας?

# Διεισδυτικότητα στο πάσχον οστόν

**Table 1.** Bone penetration of antibiotics that can be administered by both intravenous and oral routes (modified from ref [44]).

Antibiotic, Dosing, Route of administration	Cancellous/cortical concentrations, mg/g	Cancellous/cortical bone-serum ratios, %
Clindamycin 600 mg IV, SD	3.8/-	45/-
Levofloxacin 500 mg IV, SD	6/3	75/-
Ciprofloxacin 200 mg IV, SD	2/1.4	66/47
Ciprofloxacin 750 mg Oral, SD	2.9/1.4	48/-
Moxifloxacin 400 mg Oral, SD	1.9/1.3	39/27
Moxifloxacin 400 mg Oral, MD	2.9/2.5	48/40
Doxycycline 200 mg Oral, SD	2.6/-	86/-
Linezolid 600 600 mg, Oral, MD	8.5/-	37/-
Metronidazole 500 mg, Oral, SD	14/-	100/-
Fusidic acid 500 mg, Oral, SD	12/-	44/-

IV: intravenous; MD: multiple dose; SD: single dose; TMP-SMX: trimethoprim-sulfamethoxazole.

# ...Ενδοφλέβια ή από του στόματος;

- Καμία μελέτη σύγκρισης ενδοφλεβίων με από του στόματος αντιβιοτικών
- Τόσο για DFI όσο και για DFO σε κάποιες περιπτώσεις ή από του στόματος αγωγή είναι επαρκής για τον έλεγχο της λοίμωξης.
- Για αντιβιοτικά με καλή βιοδιαθεσιμότητα ( κινολόνες, ριφαμπικίνη, τετρακυκλίνες, κοτριμοξαζολη, κλινδαμυκίνη, μετρονιδαζόλη) φαίνεται ότι αρκεί η per os αγωγή.
- Οι β-λακτάμες καλύτερα να δίνονται ενδοφλεβίως.
- Αγνωστος ο αριστος χρόνος ΕΦ αγωγής. Πότε μεταβαίνουμε σε από του στόματος
- **Το Μόνο σίγουρο: Οι βαρέως πάσχοντες με συστηματικά συμπτώματα και σοβαρή DFI χρήζουν νοσηλείας και αρχικής ενδοφλέβιας αντιμικροβιακής αγωγής εμπειρικά εν αναμονή αποτελέσματος καλλιέργειών!**



# Εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή λοιμώξεων διαβητικού ποδιού

Ανάλογα με την επιδημιολογία της περιοχής

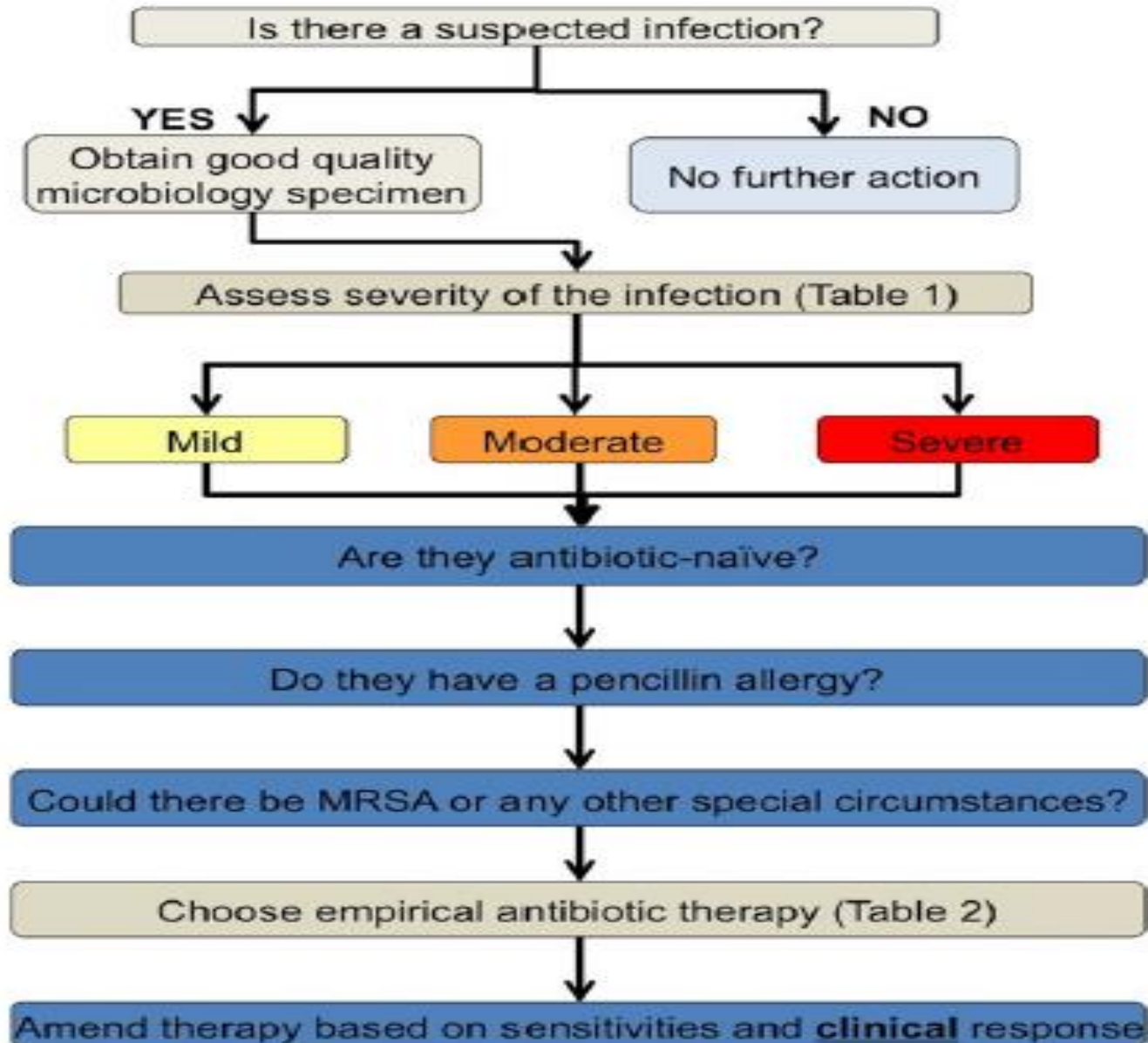
- **MRSA**

- Δαπτομυκίνη, βανκουκίνη, τεικοπλανίνη, λινεζολίδη  
+ αντιβιοτικό με αντι-σταφυλοκοκκική δράση


**Εντερόκοκκοι** : αμπικιλλίνη +/- κλαβουλανικό , λινεζολίδη,  
γλυκοπεπτίδια ( τεικοπλανίνη IM)

- **GNB**

- Παράγοντες κινδύνου για ψευδομονάδα
- Β-λακταμη πχ κεφταζιντίμη ή πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη με κινολόνη
- Σε μια περίπου εβδομάδα αποκλιμάκωση σε σιπροφλοξασίνη ( μεγάλη δόση από 1500-2000gr/24h)
- Επί GNB ESBL , P, aeruginosa R καρπαπενέμες! ( μεροπενέμη αν Pseudomonas..)



## Βραχύτερη διάρκεια θεραπείας σε ασθενείς με DFO χωρίς χειρουργική παρέμβαση. Εφικτό;

- Προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη
  - Ασθενείς με τεκμηριωμένη DFO
  - σύγκριση αντιμικροβιακών σχημάτων
  - 6 vs 12 εβδομάδες
  - δύο σχήματα : GPB ριφαμπικίνη + κινολόνη ή SMP/TMX ή τετρακυκλίνη ή κλινδαμυκίνη
  - GNB ενδοφλέβια κεφαλοσπορίνη γ γενιάς + κινολόνη για 2 εβδομάδες      κινολόνη per os
- 
- Καμία στατιστικώς διαφορά στην έκβαση
  - 60% επιτυχία στην ομάδα βραχείας χορήγησης ( n=12)
  - 70% επιτυχία στην ομάδα μακράς χορήγησης ( n=14)
  - P=0.5.....

# Αντιμικροβιακή αγωγή και DFI

## Box 1

### Common and important risk factors for antimicrobial-resistant pathogens

#### Risk factor

- Previous use of antibiotics in the past 6 months (especially for the same infection/wound)
- Frequent contact with the health care system, including hospitalizations and long-term care facilities
- Presence of multiple comorbidities
- Prolonged foot wound duration (>30 days)
- Chronic infection (eg, osteomyelitis)
- Known nasal or rectal carriage (MRSA and gram-negative organisms)
- Previous infection with an antibiotic-resistant pathogen

*Abbreviation:* MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*.

37. La Salvia Humana Press 2018

*Data from Refs.* <sup>18,37,92</sup>

18 Nikoloudi, Curr Dis Infect Rep 2018

92. Kwon K et al Infect Chemother 2018

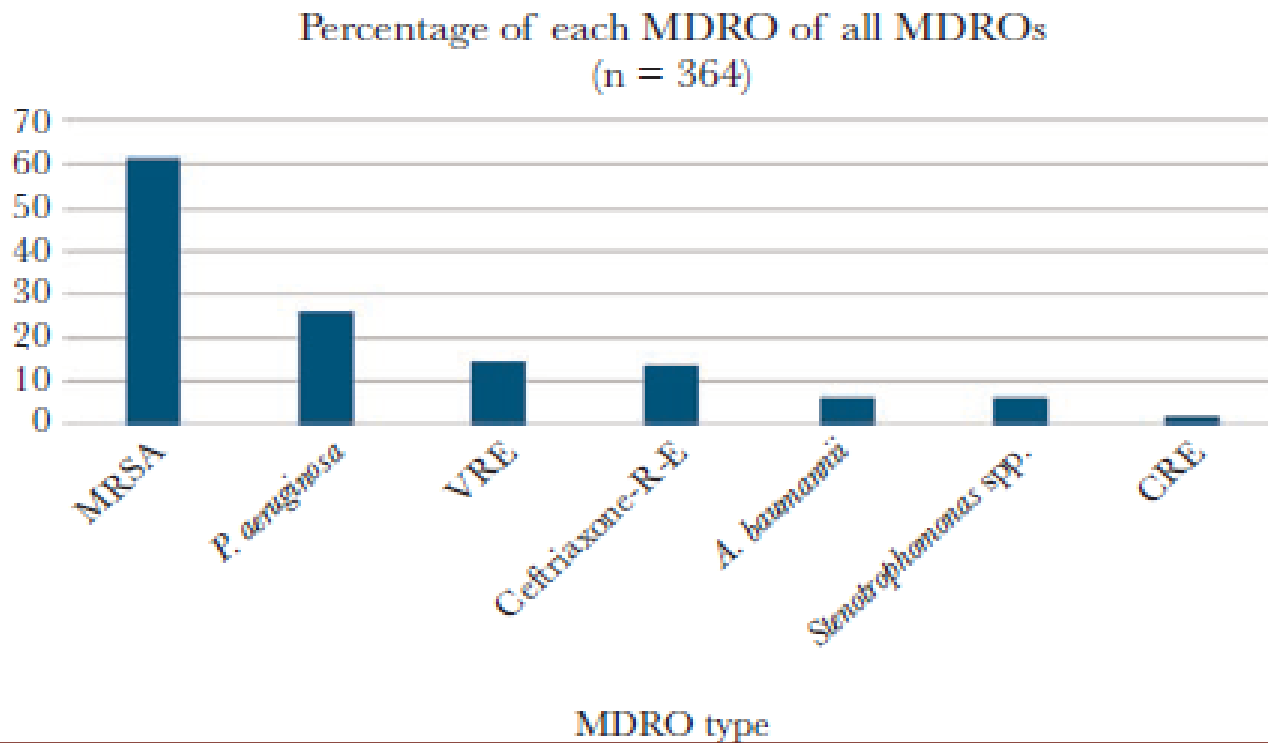
# Διάρκεια αντιμικροβιακής αγωγής....

- **Ηπιες ή μέτρια βαρύτητας λοιμώξεις μαλακών μορίων**
- **Οξείες χωρίς προηγούμενη λήψη αντιβιοτικών**
- Μονοθεραπεία για GPB ( *S aureus* και MRSA) επί υποψίας ψευδομονάδας σιπροφλοξασίνη
- Η ριφαμπικίνη ΠΑΝΤΑ σε συνδυασμό!!
- Διάρκεια αγωγής 1-2 εβδομάδες
- Συνήθως από του στόματος
- **Σε χρονίζουσα λοίμωξη** κάλυψη GPB, GNB, αναερόβια
- Αναστολείς ( αμπικιλίνη.σουλμπακτάμη, αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό σε συνδυασμό με σιπροφλοξασίνη ή λινεζολίδη με σιπροφλοξασίνη ή δοξυκυκλίνη ή τεδιζολίδη. Κεφταρολίνη με αναερόβιο ( πχ κλινδαμυκίνη η οποία συνδυάζεται με όλα τα ανωτέρω)
- Διάρκεια αγωγής 2-3 εβδομάδες. Σε σοβαρές λοιμώξεις η πρώτη τουλάχιστον εβδομάδα ενδοφλεβίως σε νοσοκομείο.

# Διάρκεια αντιμικροβιακής αγωγής....

- Σε DFO οστοεμυελίτιδα η θεραπεία είναι
- τουλάχιστον 6 εβδομάδες ( ενδοφλέβια οι 15 πρώτες ημέρες αν και κεώτερα δεδομένα ( OVIVA study) δείχνουν ότι μπορούν αν δοθούν ΕΦ μόνο για μια εβδομάδα)
- Παράταση αγωγής >12 εβδομάδες δεν συνιστάται. Επανεξέταση στρατηγικής: αν όχι βελτίωση, σκέψη για ακρωτηριασμό..
- Κριτήρια διακοπής αγωγής: κλινική βελτίωση με υποχώρηση SSTI, αρνητικοποίηση δεικτών φλεγμονής.
- Η επούλωση του έλκους ΔΕΝ είναι λόγος παράτασης της αγωγής ούτε κριτήριο συνέχισής της !!

- Detroit, USA 2012-2015
- DFI Ασθενείς με ανθεκτικά παθογόνα (56%)
- 194 (30%) ασθενείς με παθογόνα ανθεκτικά στα αντιβιοτικά που ελάμβαναν ( *Henig et al, Open For Infect Dis 2018* )



✓ Λήψη αντιβιοτικών τις προηγούμενες 90 ημέρες, ίδιο παθογόνο σε προηγούμενη λοίμωξη DFI ανεξάρτητοι παράγοντες για ακατάλληλη αγωγή MDRO

# DFI και αντιμικροβιακή αντοχή

Are antibiotic-resistant pathogens more common in subsequent episodes of diabetic foot infection?



Dan Lebowitz<sup>a,b,1</sup>, Karim Gariani<sup>b,c,1</sup>, Benjamin Kressmann<sup>b,d</sup>, Elodie von Dach<sup>e</sup>,  
Benedikt Huttner<sup>b,e</sup>, Placido Bartolone<sup>d</sup>, Nam Lê<sup>d</sup>, Morad Mohamad<sup>d</sup>,  
Benjamin A. Lipsky<sup>b,f</sup>, Ilker Uçkay<sup>b,d,e,\*</sup>

*Int J Infect Dis 2017*

- 1018 επεισόδια DFI σε 482 ενήλικες ασθενείς
- μέσος χρόνος παρακολούθησης 3,3 έτη
- Μέσος χρόνος μεταξύ 1<sup>ου</sup> DFI και 1<sup>ης</sup> υποτροπής 7,6 μήνες
- Ιδιο παθογόνο μόνο στο 43%
- Κυρίως *S.aureus* , όχι διαφορετική συχνότητα στις υποτροπές
- Μέση διάρκεια θεραπείας κάθε επεισοδίου 20 ημέρες
- Χωρίς σημαντική διαφορά οι ευαισθησίες των αντιβιοτικών
- **Δεν στοιχειοθετείται η εμπειρική χρήση ευρέως φάσματος αντιβιοτικών σε ασθενείς με ιστορικό DFI επί νέου επεισοδίου DFI**



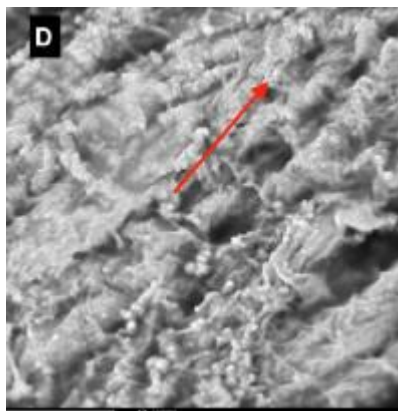
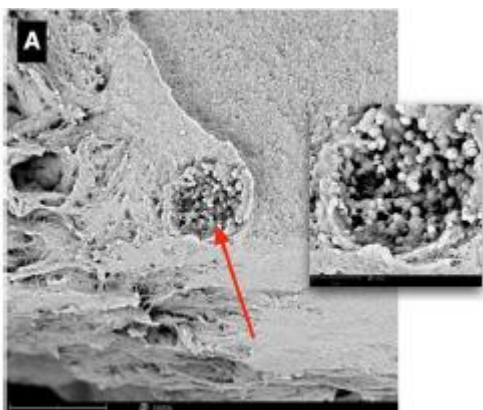
## Πότε σταματάμε τη θεραπεία μετά από ακρωτηριασμό διαβητικού ποδιού;

- 482 ακρωτηριασμούς λόγω DFI/DFO
- στο 75% μετά τον ακρωτηριασμό χορηγήθηκαν αντιβιοτικά για 7 ημέρες ( 1-16 days)
- Σε 109 περιπτώσεις (25%), stop αντιβιοτικά αμέσως μετά τον ακρωτηριασμό .
- Καμία διαφορά στις υποτροπές DFI σε σχέση με όσους έλαβαν αντιβιοτικά. (HR 1.0, 95% CI 0.99-1.01)
- **Αρα, μετά τον ακρωτηριασμό τα αντιβιοτικά μπορούν να σταματάνε. Προϋπόθεση: ακρωτηριασμός επί υγιών ορίων επισκοπικά, εργαστηριακά)**

*Rossel A, Endocrin Diabet Metab 2018*

# Analysis of proximal bone margins in diabetic foot osteomyelitis by conventional culture, DNA sequencing and microscopy

Μικροβιακή επινέμηση κολοβώματος



Υγιές οστού

- Το 57% των ασθενών είχε αρνητικές κ/ες!
- ΌΛΑ τα οστικά δείγματα είχαν μικροβιακό DNA....
- qPCR 5,6 log<sub>10</sub>φορτίο ) p=0.2
- Ίδιο είδος μικροβίων στο αφαιρεθέν και στο «υγιές» οστού, με εξαίρεση τα κορυνοβακτηρίδια και *E.coli* ( υγιές>αφαιρεθέν)
- Ανάγκη για μετεγχειρητική θεραπεία 7 ημερών;;..

## Commentary

How long to treat with antibiotics following amputation in patients with diabetic foot infections? Are the 2012 IDSA DFI guidelines reasonable?

S. W. Johnson' *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2013, 38

- Μόνο τυχαιοποιημένες μελέτες ( n=5)
- Οι 4 μελέτες δείχνουν λιγότερες υποτροπές με τα 5νθήμερα σχήματα αντιβιοτικών μετά τον ακρωτηριασμό επί υγιών ορίων.
- Υιοθέτηση της πρότασης IDSA για 2-5 ημέρες μετά τον ακρωτηριασμό αλλά σύσταση για εξατομίκευση κάθε περίπτωσης

Rx: per os (n=20), IV (n=72) or nothing (n=28)  
post- amputation for DFI?

- Καμία στατιστική διαφορά σχετικά με το μέσο χρόνο συνολικής παραμονής στο νοσοκομείο μεταξύ per os και ομάδας ελέγχου.
- Ο μέσος χρόνος παραμονής στο νοσοκομείο μετά την επέμβαση ήταν σημαντικά χαμηλότερος σε όσους έλαβαν per os αγωγή (  $P < 0.0001$ ).
- Τα δημογραφικά στοιχεία και αγωγές που δίνονται και per os ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των ομάδων .

# OPAT σε λοιμώξεις διαβητικού ποδιού

- Μονοδοσιακά φάρμακα ΕΦ
- (δαπτομυκίνη, τεικοπλανίνη, ερταπενέμη, κεφτριαξόνη)
- Self administered
- Βρετανικές οδηγίες για OPAT
- Μέσω midline ενδοφλεβίας οδού
- Συνδυασμός με από του στόματος αντιβιοτικά με καλή βιοδιαθεσιμότητα (κινολόνες, κοτριμοξαζόλη, ριφαμπικίνη)
- Τελευταία
- Μονοδοσιακό άπαξ νταλπαβανσίνη

- OM highly likely
- Consider antibiotic treatment or surgery based on recommendations

Clinical signs +  
PTB +  
X-rays +

- Consider soft tissue infection
- Close patient follow-up
- Repeat X-rays in 3 weeks

Clinical signs +  
PTB -  
X-rays -

- Consider MRI
- Consider bone biopsy for culture
- Repeat X-rays in 3 weeks
- Consider antibiotic treatment

Clinical signs -  
PTB +  
X-rays -

- Probable Charcot foot
- Consider MRI
- Close monitoring of patient and lesion
- Off-load and immobilize patient

Clinical signs +  
PTB -  
X-rays +







## Το μέλλον; Άλλες ουσίες εναντίον των παθογόνων και της φλεγμονώδους τους αντίδρασης..

- 1. AMP=antimicrobial peptides

Λυσοζύμες, μικρά μόρια με ηλεκτρικό φορτίο ικανά εξουδετέρωσης. Παράγονται και από τα ίδια τα βακτηριακά κύτταρα.

- 2. ένζυμα που υδρολύουν την βιομεμβράνη
- 3.AIPS-autoinducing peptides που ελέγχουν το QSGPB.
- 4.Μικρομοριακές ενώσεις που στοχεύουν GTPάσες και σημεία κλειδιά του κυτταρικού μεταβολισμού.
- Νανομόρια
- Ιο-εξαρτώμενα συστήματα αποδέσμευσης

# Η ορθή φροντίδα του ασθενούς με διαβητικό πόδι ( DFU/DFI/DFO)

- ..διαπερνά ΟΛΕΣ τις βαθμίδες φροντίδας υγείας
- Πρωτοβάθμια!
- Προ-νοσοκομειακή ιατρική
- Επείγουσα ιατρική ΤΕΠ!

## **CLINICAL CORRESPONDENCE**

---

### **How to Create a Hot Foot Line to Prevent Diabetes-Related Amputations**

*Instant Triage for Emergency Department and Inpatient Consultations*

“hot foot line”

John D. Miller, DPM\*

J Am Podiatr Med Assoc 109(2): 174-179, 2019)

# Χαρακτήρες-Πρόγνωση DFI/DFO

- Χειρότερη σε οστεομυελίτιδα διαβητικού ποδιού-DFO
- Σύγκριση λοίμωξης μαλακών μορίων (DFI) vs (DFO)
- Μεγαλύτερη διάρκεια αντιβιοτικών (32.5 vs 63.8 ημ,  $p < 0.01$ ),
- Ανάγκη χειρουργικής επέμβασης (55.5% vs 99.4%,  $p < 0.01$ ),  
Αριθμός επεμβάσεων ( $2.1 \pm 1.3$  vs  $3.3 \pm 2.3$ ,  $p < 0.01$ ),  
Ακρωτηριασμοί (26.3% vs 83.4%,  $p < 0.01$ ),
- Επαναλοιμώξεις (38.0% vs 56.7%,  $p < 0.01$ ),
- οξεία νεφρική βλάβη (AKI) (37.2% vs 49.7%,  $p = 0.04$ )
- Παραμονή στο νοσοκομείο (14.5 ημ vs 22.6 ημ,  $p < 0.01$ ).
  
- Χωρίς ιδιαίτερες διαφορές μεταξύ μέτριας και σοβαρής λοίμωξης εκτός από την παραμονή στο νοσοκομείο και τον αριθμό των επεμβάσεων.

# Do SIRS Criteria Predict Clinical Outcomes in Diabetic Skin and Soft Tissue Infections?

The Journal of Foot & Ankle Surgery 58(2019) 1055–1057

Easton C. Ryan, BS<sup>1</sup>, Peter A. Crisologo, DPM, AACFAS<sup>2</sup>, Orhan K. Oz, MD, PhD<sup>3</sup>,  
Javier La Fontaine, DPM, MS, FACFAS<sup>4</sup>, Dane K. Wukich, MD<sup>5</sup>, Lawrence A. Lavery, DPM, MPH, FACFAS<sup>2</sup>

- **Χωρίς διαφορές μεταξύ ασθενών με ή χωρίς SIRS και μέτριας βαρύτητας λοίμωξη μαλακών μορίων διαβητικού ποδιού σε**
  - Χειρουργική επέμβαση 47.7% vs 59.1%, p=0.27
  - Ακρωτηριασμό 6.8% vs 7.5% p=0.88
  - Διάρκεια χορήγησης αντιβιοτικών 34.1 ημ vs 31.9, p=0.47
  - Επούλωση ελκών εντός έτους 68.2% vs 66.7% p=1.0
- **η μοναδική διαφορά αφορούσε τον**
  - **LOS ( χρόνος νοσηλείας ) 12.7 vs 7.8 ημ p=0.02**

## Η καλύτερη θεραπεία: η πρόληψη δημιουργίας ελκών!

- **Χειρουργικός καθαρισμός** και νεαροποίηση τραύματος  
Ανακατανομή της πίεσης που ασκείται στο πέλμα ‘ off loading’  
τεχνικές ( πολύ σημαντικό για την άρση της πίεσης και την  
συνακόλουθη συντήρηση του έλκους ή δημιουργία νέου)
- **Είδος επιθεμάτων που επιτρέπουν επούλωση** και ελέγχουν  
την εξοίδηση υγρού από το σημείο της λοίμωξης . Εξαρτάται  
από μέγεθος, βάθος, φύση:ξηρό, εξιδρωματικό, πυώδες
- **ΌΧΙ στα τοπικά αντιβιοτικά** για τις μη επιμολυσμένες βλάβες
- **Επικουρικές θεραπείες-εξατομίκευση!**
- για έλκη βλάβες που δεν « κλείνουν» με τα συντηρητικά  
μέτρα g bioengineered kin equivalents growth factors,
- granulocyte colony-stimulating factors ,hyperbaric oxygen  
therapy or negative pressure wound therapy (weak, low).

# DFI: Multi-disciplinary team!

- Γενικός ιατρός
- Παθολόγος-Διαβητολόγος
- Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος
- Χειρουργός εξειδικευμένος  
Αγγειοχειρουργική  
Ορθοπαιδική  
Γενική χειρουργική  
Πλαστική χειρουργική
- Φυσιοθεραπευτές-φυσίατροι
- Εξειδικευμένοι ποδίατροι ( ιατροί , νοσηλεύτές)
- “Μηχανικοί” biomedical engineering!
- Φαρμακοποιοί
- Διαιτολόγοι

# Ξενιστής και λοίμωξη μαλακών μορίων

## Υποκείμενα νοσήματα

- Σακχ διαβήτη
- Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα,
- Ουδετεροπενία
- Χρήστες ΕΦ ουσιών

## Περιφερική αγγειοπάθεια

- Φλεβική στάση
- Θρόμβωση (αρτηριακή, φλεβική)
- αθηρωματική νόσος αγγείων (αιματωση άκρων)

## Εγγύτητα με ενδοπρόθεση

- Αρθροπλαστική
- Αγγειακή ενδοπρόθεση
- Βηματοδότης-απινιδωτής

# Σύνοψη κατευθυντήριων γραμμών αντιμετώπισης λοιμώξεων διαβητικού ποδιού ( DFI) ΕΟΦ 2018

1. Γλυκαιμική ρύθμιση (  $HbA1c \leq 6.5$
2. Υποδήματα, περιποίηση νυχιών και τήλων
3. Έλεγχος βατότητας αρτηριακού δικτύου ( “trippex”) για επεμβαση επαναϊμάτωσης επί ενδείξεων
4. Τεκμηρίωση υποκείμενης οστεομυελίτιδας
5. Τοπική αγωγή ( ΌΧΙ αντιβιοτικά) για έλκη ΧΩΡΙΣ λοίμωξη
6. Αντιβιοτικά μόνο σε DFI ( κριτήρια) εφόσον τηρούνται τα ανωτέρω. ΔΕΝ υποκαθιστούν την φροντίδα άκρου ή τη ρύθμιση ΣΔ!!  
Εμπειρική αγωγή MRSA , GNB. Σε χρονίζουσες λοιμώξεις, προηγούμενη λήψη αντιβιοτικών + *P.aeruginosa*, αναερόβια. Καλή φαρμακοκινητική στα οστά. Η διάρκεια ΕΦ και per os αγωγής εξαρτάται από την εστία, αν είναι DFO τη σοβαρότητα τα λοίμωξης και την ανταπόκριση. Αγωγή >3 μήνες δεν αιτιολογείται στην πλειονότητα των περιπτώσεων





.....Επιτέλους  
τελείωσε!!