

Assisi, 16 giugno 2023

SESSIONE 6 IL PIEDE INFETTO

LA TERAPIA ANTIBIOTICA



ASSISI (PG)
15/17
GIUGNO 2023
Grand Hotel Assisi

**Congresso Nazionale
PIEDE DIABETICO
GDS SID-AMD**

La **S**indrome
del **pie**de **diab**etico:
competenze
in azione
con uno sguardo
al futuro

SID Società Italiana di Diabetologia
AMD

The poster features a large number '2' on the left, a series of colored ovals at the top, and three circular images of Assisi: a fountain, a church tower, and a church facade.



AS FO
Azienda sanitaria
Friuli Occidentale

REGIONE AUTONOMA FRIULI VENEZIA GIULIA

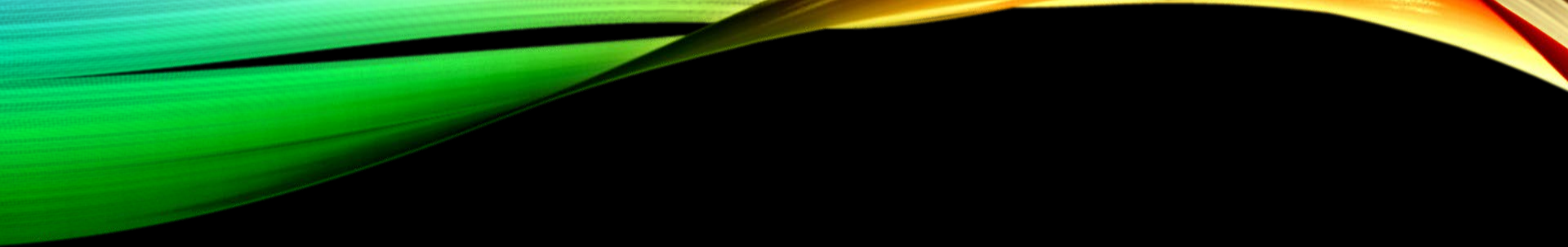
Massimo Crapis
Responsabile SSD Malattie Infettive
Presidente Comitato Infezioni Ospedaliere
Responsabile Antimicrobial Stewardship
AS "Friuli Occidentale"



FINANCIAL DISCLOSURES

I have received personal fees or participated in
advisory boards or have been in the speaker's
bureau of

ASTRA ZENECA
CORREVIO
ANGELINI
INFECTOPHARMA
GSK
MSD
PFIZER
THERMOFISHER



DUE CENNI GENERALI ...
PER METTERVI A
VOSTRO AGIO ...

PERCHE ' PARLIAMO DI ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP?

- 2000 AC *Ecco, mangia questa radice*
- 1000 DC *Quella radice è pagana. Ecco, recita questa preghiera*
- 1850 DC *La preghiera è superstizione. Ecco, bevi questa pozione*
- 1920 DC *Quella pozione è veleno di serpente. Ecco, prendi questa*
pillola
- 1945 DC *Quella pillola è inefficace. Ecco, prendi la penicillina*
- 1955 DC *Oops, il battere è mutato. Ecco, prendi questa*
tetraciclina
- 1960-99 DC *39 altri "oops" ...*
- Ecco prendi questo nuovo antibiotico sempre più potente*
- 2020s DC *Ehm ... Abbiamo finito gli antibiotici!!!*
- 2030 ? *Ecco, mangia questa radice e/o prega, come*
preferisci

L'ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP... PUNTO DI VISTA DELL'INFETTIVOLOGO

INFETTIVOLOGO

**NON
INFETTIVOLOGO**

PROBLEMA ...

PRINCIPIO DEL TRIPODE

La peculiarità della terapia antibiotica



EFFICACIA



TOSSICITA'



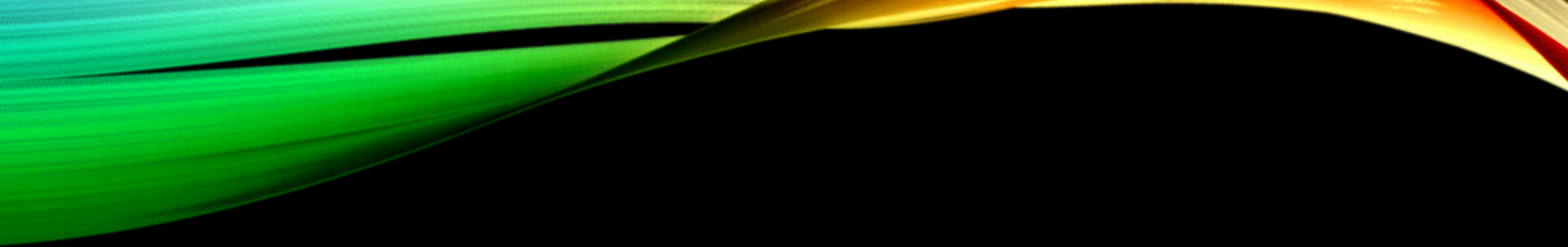
RESISTENZA

SOLUZIONE?

'The right antibiotic, for the right patient, at the right time, with the right dose, and the right route, causing the least harm to the patient and future patients.'

*British Society for Antimicrobial Chemotherapy
(BSAC), 2018*

Come mai non ci avevamo pensato prima??...



**ANTIMICROBIAL
STEWARDSHIP E INFEZIONE
DI PIEDE DIABETICO ...
C'E' CORRELAZIONE...?**

Principles and practice of antibiotic stewardship in the management of diabetic foot infections

Uckay I et al *Curr Opin Infect Dis* Jan

2019

KEY POINTS

- DFIs are a major cause of antibiotic misuse and related costs.
 - Literature concerning antibiotic stewardship in DFIs is sparse.
 - Prevention of infections is an important cornerstone of antibiotic stewardship.
 - The individual reduction of inappropriate antibiotic use still remains the practice.
 - Other approaches, such as clinical pathways with ordersets, are promising.
-



LE PRINCIPALI DOMANDE DA PORSI

SIAMO SICURI CHE CI SIA UN'INFEZIONE?

Diagnosing DFI correctly: Be precise and consistent when diagnosing, and describing the severity of, infection.

Exclude noninfectious causes of foot inflammation: These include trauma, gout/pseudogout, Charcot neuro-osteoarthropathy, fracture, phlebothrombosis, and venous stasis.

Uckay I et al *Curr Opin Infect Dis* Jan 2019

SI, ALLORA PARTO CON LA TERAPIA ANTIBIOTICA!!

NO! SE C'E' UN'INFEZIONE, COME COLLOCHIAMO IL PAZIENTE?

CORRETTA COLLOCAZIONE DEL PAZIENTE

SIMPLE & SAVING

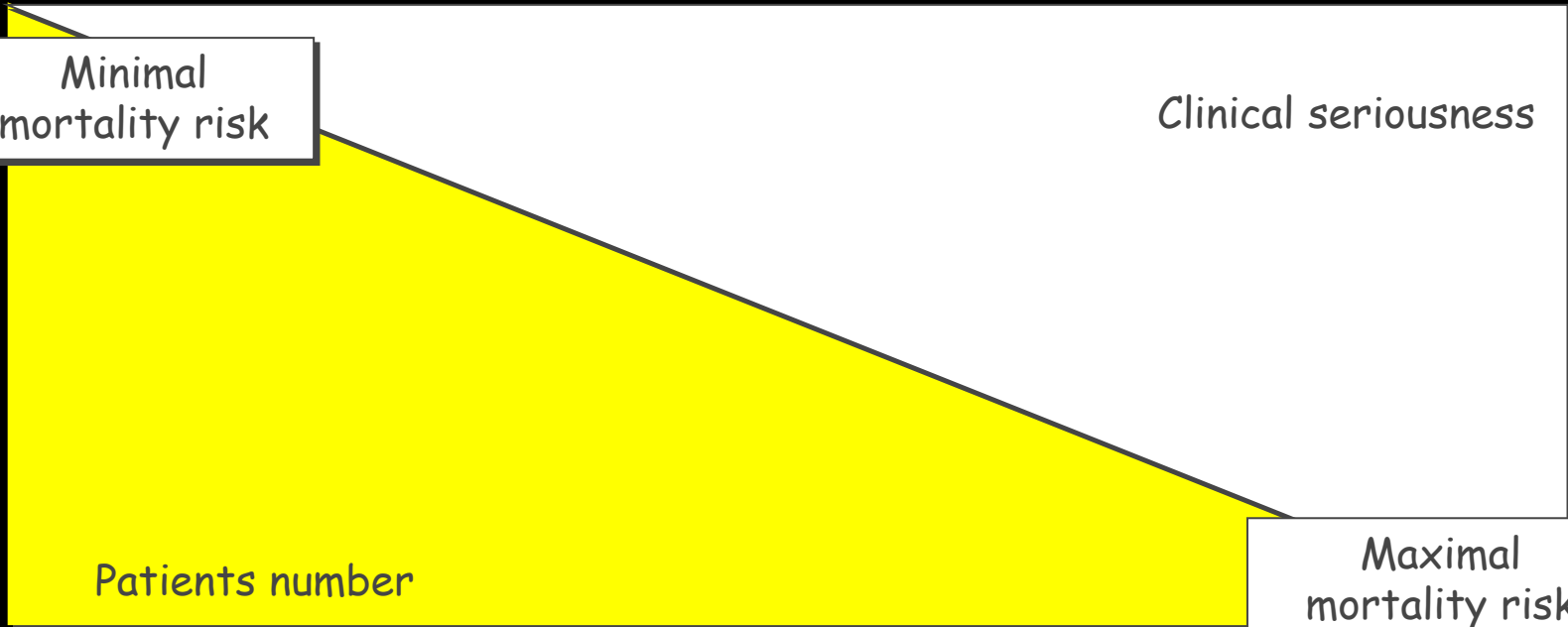
Minimal
mortality risk

Clinical seriousness

Patients number

Maximal
mortality risk

TIMELY & AGGRESSIVE



Diabetic foot infection

Diabetic foot infection is defined by the presence of at least 2 of the following:

- local swelling or induration
- erythema
- local tenderness or pain
- local warmth
- purulent discharge.

Mild diabetic foot infection

Local infection involving only the skin and subcutaneous tissue; if erythema, must be 0.5 cm to less than 2 cm around the ulcer (exclude other causes of inflammatory response, such as trauma, gout, acute Charcot neuro-osteoarthropathy, fracture, thrombosis and venous stasis).

Moderate diabetic foot infection

Local infection with erythema more than 2 cm around the ulcer or involving structures deeper than skin and subcutaneous tissues (such as abscess, osteomyelitis, septic arthritis or fasciitis), and no systemic inflammatory response signs.

Severe diabetic foot infection

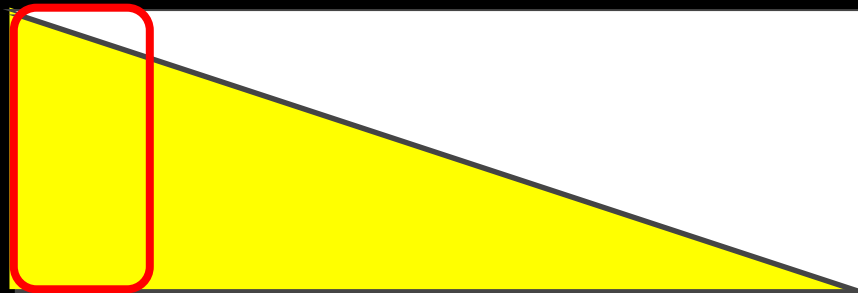
Local infection with signs of systemic inflammatory response (such as temperature of more than 38°C or less than 36°C, increased heart rate or increased respiratory rate).

COLLOCATO! ALLORA PARTO CON LA TERAPIA ANTIBIOTICA!!

NO!
CHE INTENTO SI PONE L'AVVIO DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA?
ERADICANTE DA SOLA?

Mild diabetic foot infection

Local infection involving only the skin and subcutaneous tissue; if erythema, must be 0.5 cm to less than 2 cm around the ulcer (exclude other causes of inflammatory response, such as trauma, gout, acute Charcot neuro-osteoarthropathy, fracture, thrombosis and venous stasis).



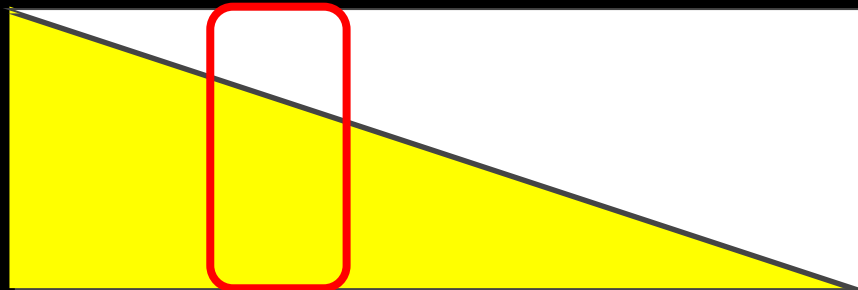
CHE INTENTO SI PONE L'AVVIO DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA?

ERADICANTE MA ASSOCIATA AD APPROCCIO CHIRURGICO?

Moderate diabetic foot infection

Local infection with erythema more than 2 cm around the ulcer or involving structures deeper than skin and subcutaneous tissues (such as abscess, osteomyelitis, septic arthritis or fasciitis), and no systemic inflammatory response signs.

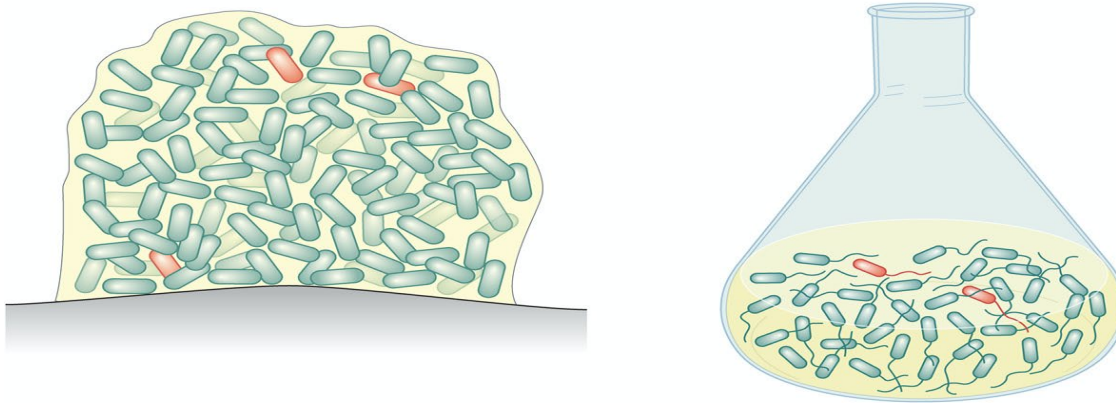
**DA INIZIARE SUBITO DOPO O CONTESTUALMENTE A
INTERVENTO PREVIO ES. COLTURALE PROFONDO**



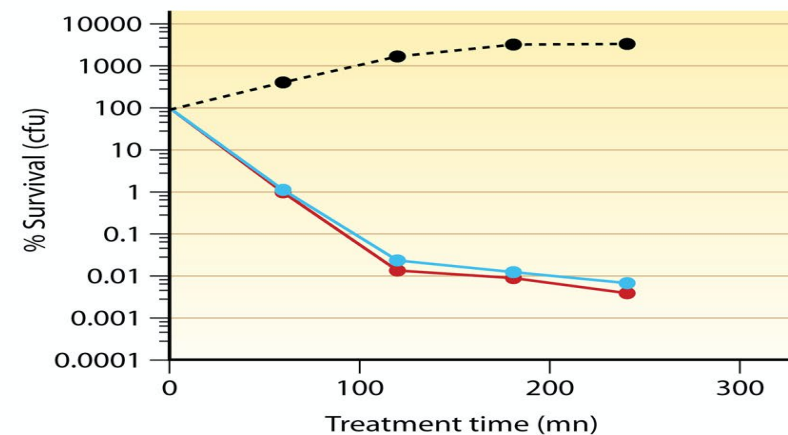
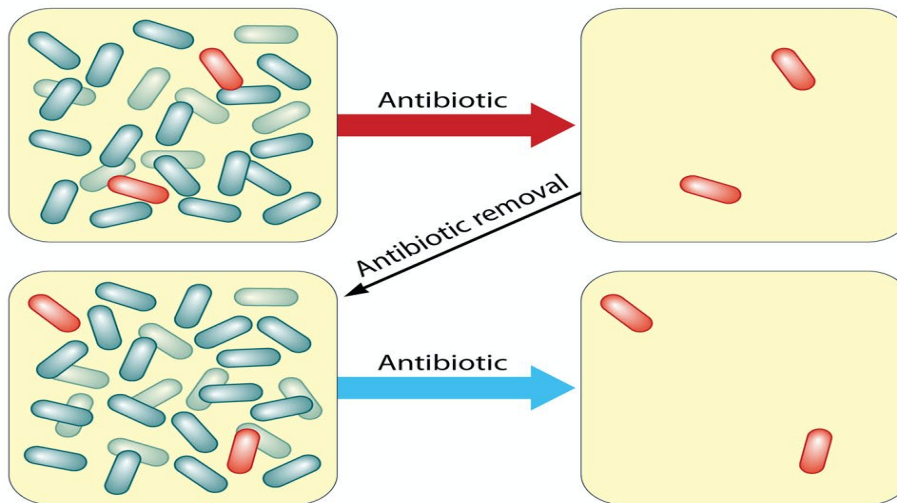
Biofilm-Related Infections: Bridging the Gap between Clinical Management and Fundamental Aspects of Recalcitrance toward Antibiotics

Lebeaux D et al *Micr Mol Biol Rev* 2014

A. Persisters are present in biofilms and planktonic cultures

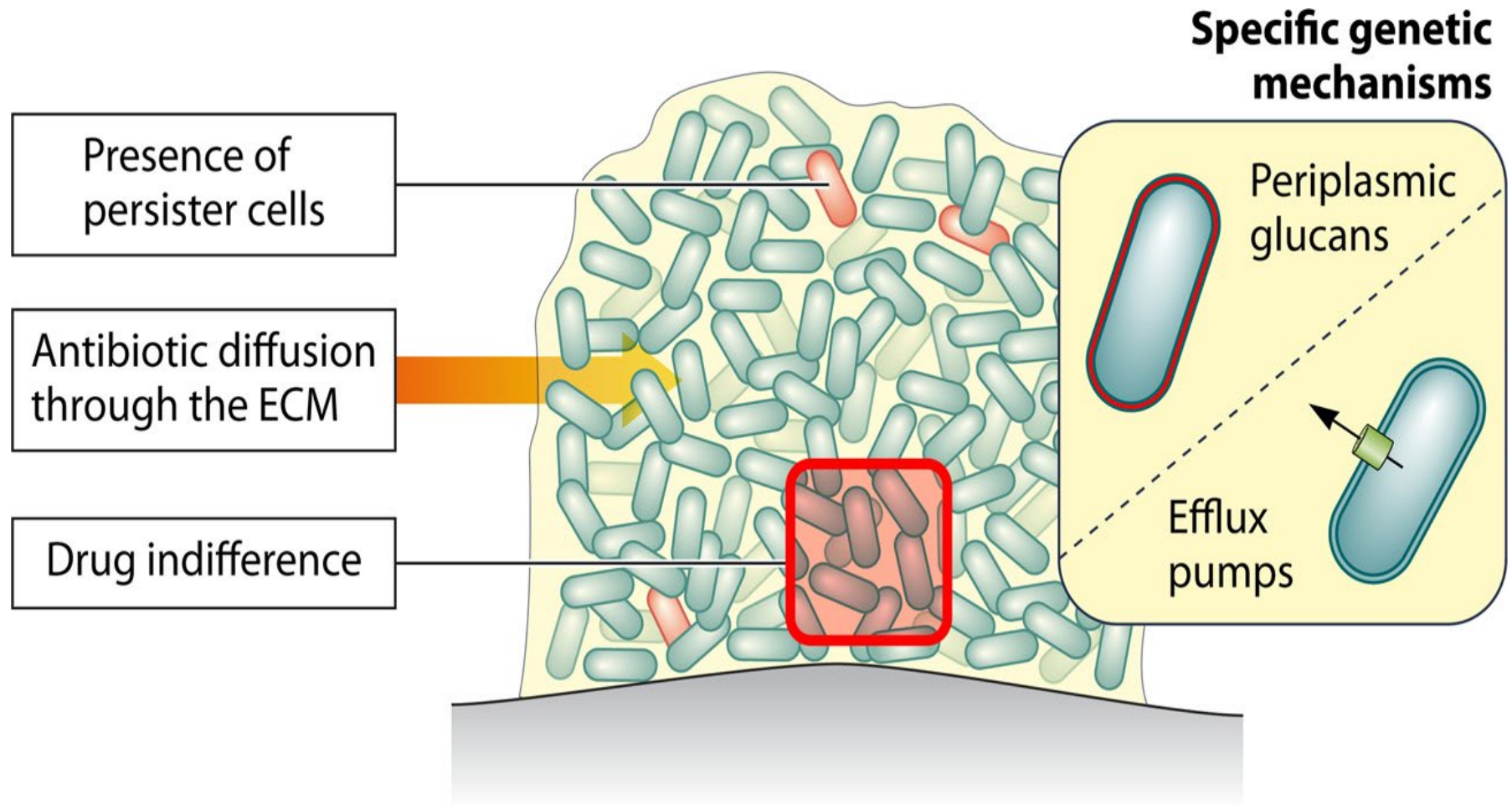


B. Persisters are not resistant mutants



Biofilm-Related Infections: Bridging the Gap between Clinical Management and Fundamental Aspects of Recalcitrance toward Antibiotics

Lebeaux D et al *Micr Mol Biol Rev* 2014





OK, MA ADESSO PARTO CON LA TERAPIA
ANTIBIOTICA!!

QUALI MOLECOLE CONSIDERARE?

CHE SPETTRO COPRIRE?

QUALI DOSAGGI?

FARMACODINAMICA: Assorbimento x OS

Linezolid	100%
Levofloxacin	100% (lontano da latte e derivati)
Rifampicina	70-90% (a digiuno)
Moxifloxacin	90% (lontano da latte e derivati)
Amoxicillina	70-75%
Amoxicillina/acido clavulanico	90%
Metronidazolo	95%
Doxiciclina-Minociclina	90% (con abbondanti liquidi)
Cefalexina	90%
Cotrimossazolo	85% (associato a calcio levofolinato)
Ceftibuten	80% (a digiuno)
Clindamicina	90%
Ciprofloxacina	70-80% (lontano da latte e derivati)
Etambutolo	80%

Minimo 70-75%

Claritromicina	50%
Cefpodoxime	45-50%
Cefuroxime-axetil	50%
Cefixima	22-54%
Cefditoren pivoxil	15-20%
Azitromicina	40%
Ampicillina	40%
Vancomicina e Teicoplanina	non assorbite

ANTIBIOTICI IDROFILI

- Beta-lattamici
 - ✓ Penicilline
 - ✓ Cefalosporine
 - ✓ Carbapenemi
 - ✓ Monobactami
- Glicopeptidi
- Aminoglicosidi
- Daptomicina - Dalbavancina

- ✓ Basso volume di distribuzione
- ✓ Incapacità ad attraversare m. plasmatica
- ✓ Inattivi su patogeni intracellulari
- ✓ Eliminazione prevalentemente renale
- ✓ Assorbimento orale variabile ma non ottimale

ANTIBIOTICI LIPOFILI

- Macrolidi
- Fluorochinoloni
- Tetracicline - Tigeciclina
- Rifampicina
- Fosfomicina
- Linezolid - Tedizolid
- Cotrimossazolo

- ✓ Alto volume di distribuzione
- ✓ Attraversamento m. plasmatica
- ✓ Attivi su patogeni intracellulari
- ✓ Eliminazione dopo metabolismo epatico
- ✓ Miglior assorbimento orale

Advances in pharmacotherapy for diabetic foot osteomyelitis

Ahluwalia R et al *Exp Opin Pharm*

2021

Table 3. Antibiotics with good bone penetration. Doses taken from the current literature and common guidelines on DFO management [4,6,55–57,59–61].

Antibiotic: oral administration	Bone/Blood concentration ratio (%)	Oral Bioavailability (%)
Fluoroquinolones		
• ciprofloxacin 500 mg every 12 hours	65–80	55
• levofloxacin 500 mg every 12/24 hours	>90	>50
clindamycin 600 mg every 6/8 hours	>90	40–67
rifampicin 600/900 mg every 24 hours	>90	40–90
co-trimoxazole 800/160 mg every 8/12 hours	70–90	50
linezolid 600 mg every 12 hours	>90	>70
Tetracyclines		
• doxycycline, 100 mg every 12 hours	>90	>70
• minocycline, 100 mg every 12/24 hours		

A PROPOSITO DI SPETTRO ...

RISCHIO MRSA

	MRSA negative <i>n</i> = 40	MRSA positive <i>n</i> = 17	<i>p</i>
Age	60.1 (15.38)	59.0 (14.25)	0.78
Gender (% , male)	65.0%	70.6%	0.68
Type 2 diabetes (%)	75.0%	88.2%	0.26
HgA1C	9.57 (3.28)	9.80 (2.34)	0.80
Current tobacco use	32.50%	47.00%	0.30
Peripheral vascular disease ABI < 0.9	58.10%	52.60%	0.69
Ankle brachial index	1.06 (0.59)	1.22 (0.51)	0.50
Peripheral neuropathy	90.0%	88.2%	0.84
Previous hospitalization < 12 months	82.5%	100%	0.07
Nursing home resident	17.5%	0	0.07
Previous MRSA antibiotics < 12 months	45.0%	58.8%	0.34
Previous antibiotics < 12 months	52.5%	64.7%	0.40
Positive nasal swab	7.5% (4)	41.2% (7)	0.002
History + MRSA foot infection < 12 months	0	23.5% (4)	0.001
Multidrug-resistant organism (≥ 2 pathogens)	47.5% (19)	82.4% (14)	0.02

Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in diabetic foot infections

Lavery LA et al *Diabetic Foot & Ankle* 2014

Clinical utility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal PCR to streamline antimicrobial use in treatment of diabetic foot infection with or without osteomyelitis

Harb G et al *BMC Infectious Diseases* 2023

A PROPOSITO DI SPETTRO ...

Ponderare il ruolo di alcuni isolamenti microbiologici:

Enterococcus faecalis

P. aeruginosa

Corynebacterium spp

Propionibacterium acnes

S. epidermidis

Maggiore probabilità di COLONIZZAZIONE che di
INFEZIONE ... A prescindere dal profilo di
chemiosensibilità!!!!

FOCUS su *P. aeruginosa*

Il profilo di chemioresistenza problematico NON rappresenta, di per sé, un'indicazione alla terapia antibiotica. Il ragionamento è identico a quello che si fa per il *toti-S*... anzi...

***P. AERUGINOSA* SPESSO PRESENTE ... POCO PATOGENO MA TANTO RESISTENTE E CAPACE DI SELEZIONARE RESISTENZE!!**

Per questo motivo va trattato il meno possibile ovvero solo se isolato da materiali nobili o molto plausibile come patogeno e, quando trattato con dosaggio elevato e con molecole dotate di adeguata penetrazione tissutale

GLI EFFETTI DELL'ANTIBIOTIC STEWARDSHIP... NON SOLO NUOVO CHE AVANZA...



TMP-SMX

Clindamicina

Doxicilina/
Minocycline



Opzioni di terapia orale

RISCHIO MRSA

NO

FLUCLOXACILLINA (1g qid)

○

AMOXICILLINA (non meno di 1g qid)

NON osteomielite

○

CLINDAMICINA (450 mg tid)

○

MOXIFLOXACINA -1cp qd-

SI osteomielite

SI

DOXICICLINA (100 mg bid)

○

COTRIMOSSAZOLO (1cp tid o qid)

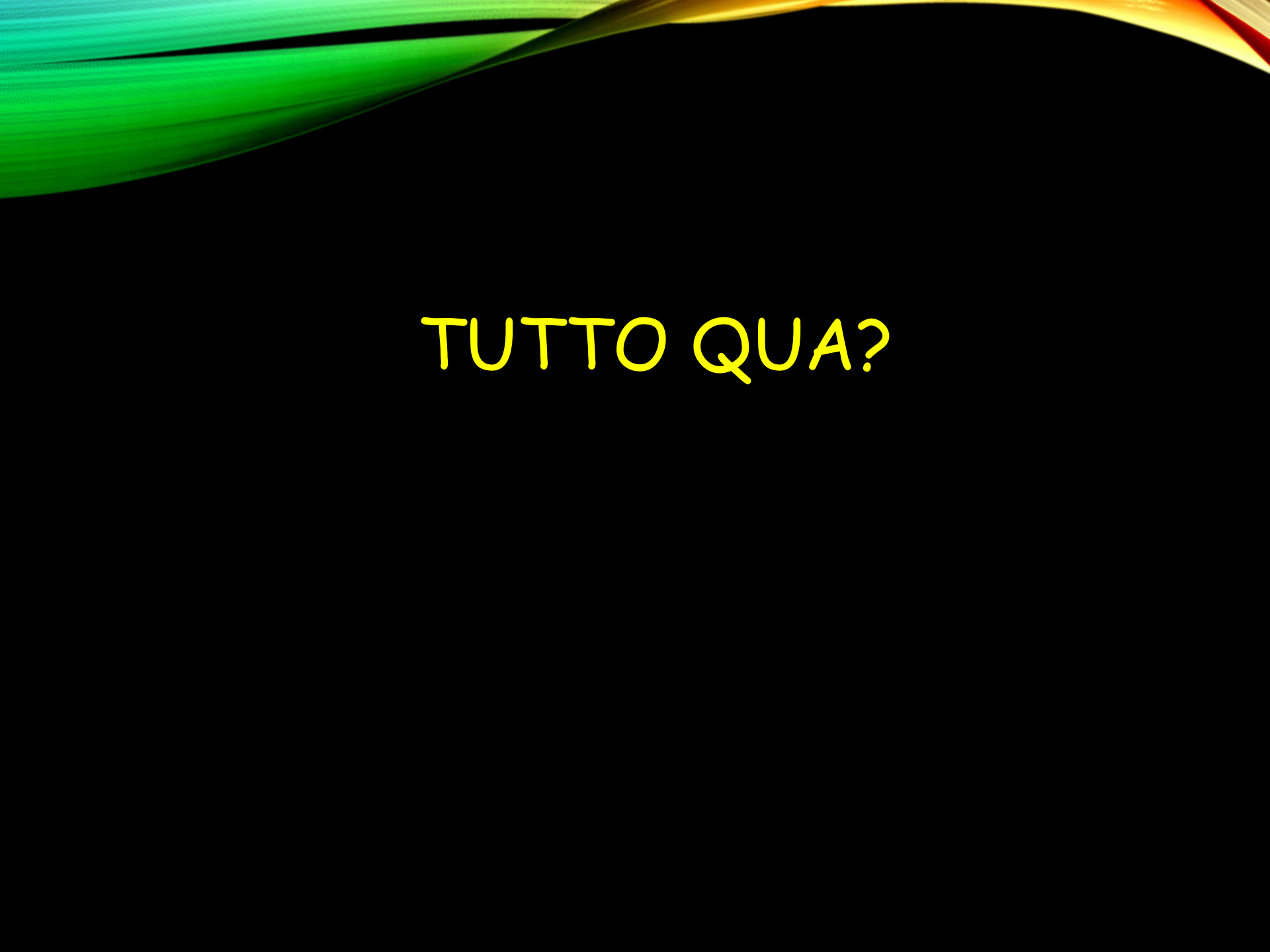
+/- (se int. osseo)

RIFAMPICINA 600 mg/die

○

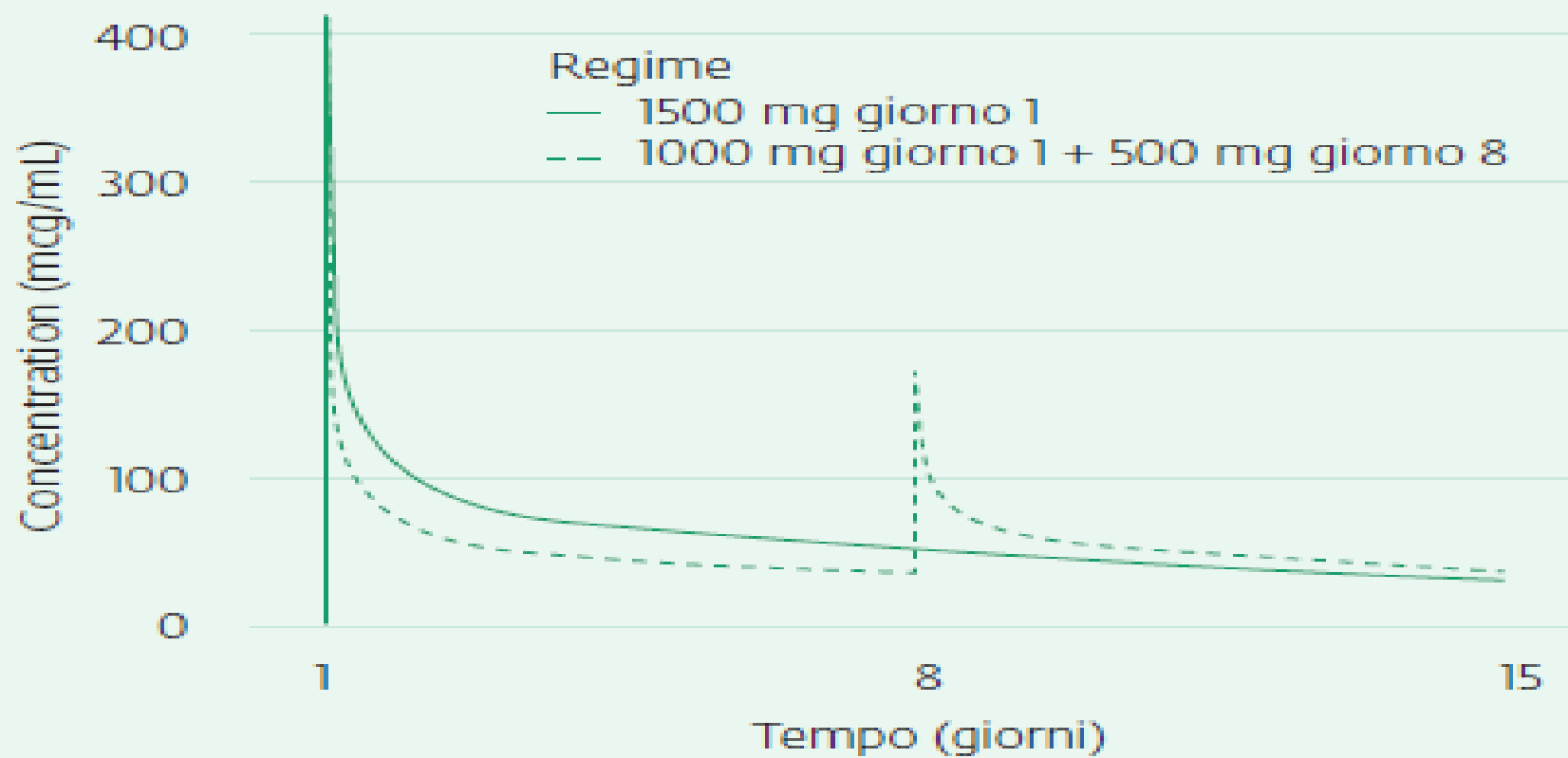
LINEZOLID 1cp bid/TEDIZOLID 1 cp/die

SI osteomielite



TUTTO QUA?

DALBAVANCINA



In vitro activity of dalbavancin against Gram-positive bacteria isolated from diabetic foot osteomyelitis

Pantel A et al JAC 2021

Table 2. MICs of dalbavancin relative to those of vancomycin for *S. aureus* (n = 37) and CoNS (n = 34) isolated from DFOM

Vancomycin MIC (mg/L)	Dalbavancin MIC (mg/L)									Total
	0.012	0.016	0.023	0.032	0.047	0.064	0.094	0.125	0.25	
<i>S. aureus</i>										
0.25	—	—	—	3	—	—	—	—	—	3
0.5	—	—	1	6	6	8	1	—	—	22
1	—	—	—	2	3	3	1	3	—	12
Total	—	—	1	11	9	11	2	3	—	37
<i>CoNS</i>										
0.5	1	—	—	—	5	2	—	—	—	8
1	—	2	4	5	2	4	—	—	—	17
2	—	1	—	2	2	2	—	2	—	9
Total	1	3	4	7	9	8	—	2	—	34

In vitro activity of dalbavancin against Gram-positive bacteria isolated from diabetic foot osteomyelitis

Pantel A et al JAC 2021

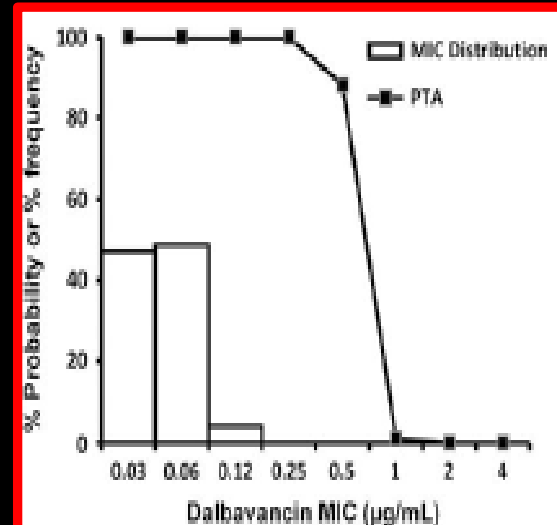
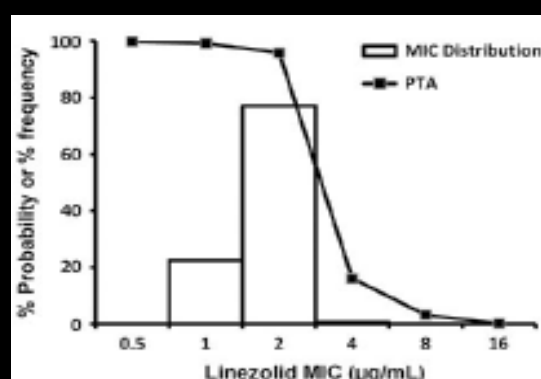
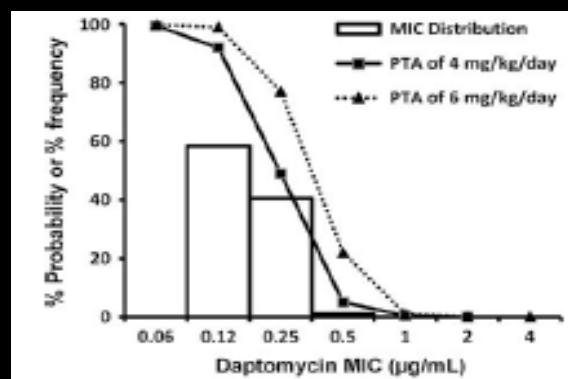
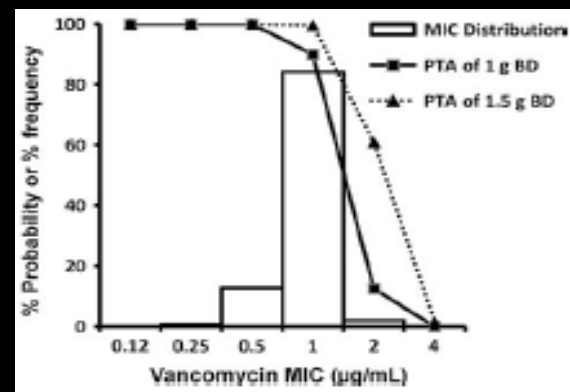
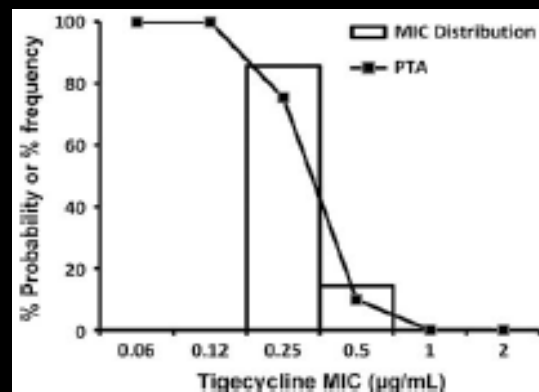
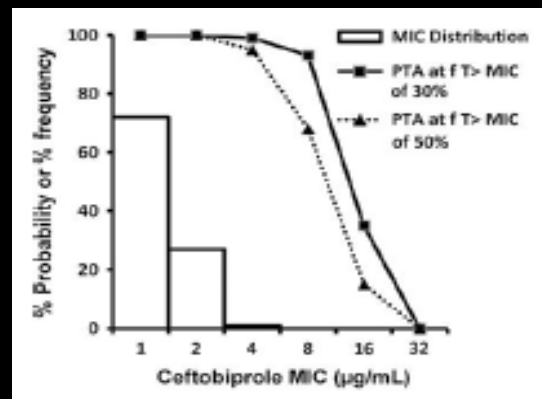
high cost could represent a limitation but this disadvantage must be balanced with the reduced hospitalization, the nosocomial infections avoided and the guaranteed compliance.

In conclusion, with excellent stable potency against a wide variety of Gram-positive pathogens, *in vitro* antibiofilm activity and a very long half-life making treatment more convenient, dalbavancin presents a valuable alternative to conventional antimicrobial agents for the treatment of DFOM, in both inpatient and outpatient settings.

Monte Carlo simulation analysis of ceftobiprole, dalbavancin, daptomycin, tigecycline, linezolid and vancomycin pharmacodynamics against intensive care unit-isolated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Salem AH et al *Clin Exp Pharm Phys*

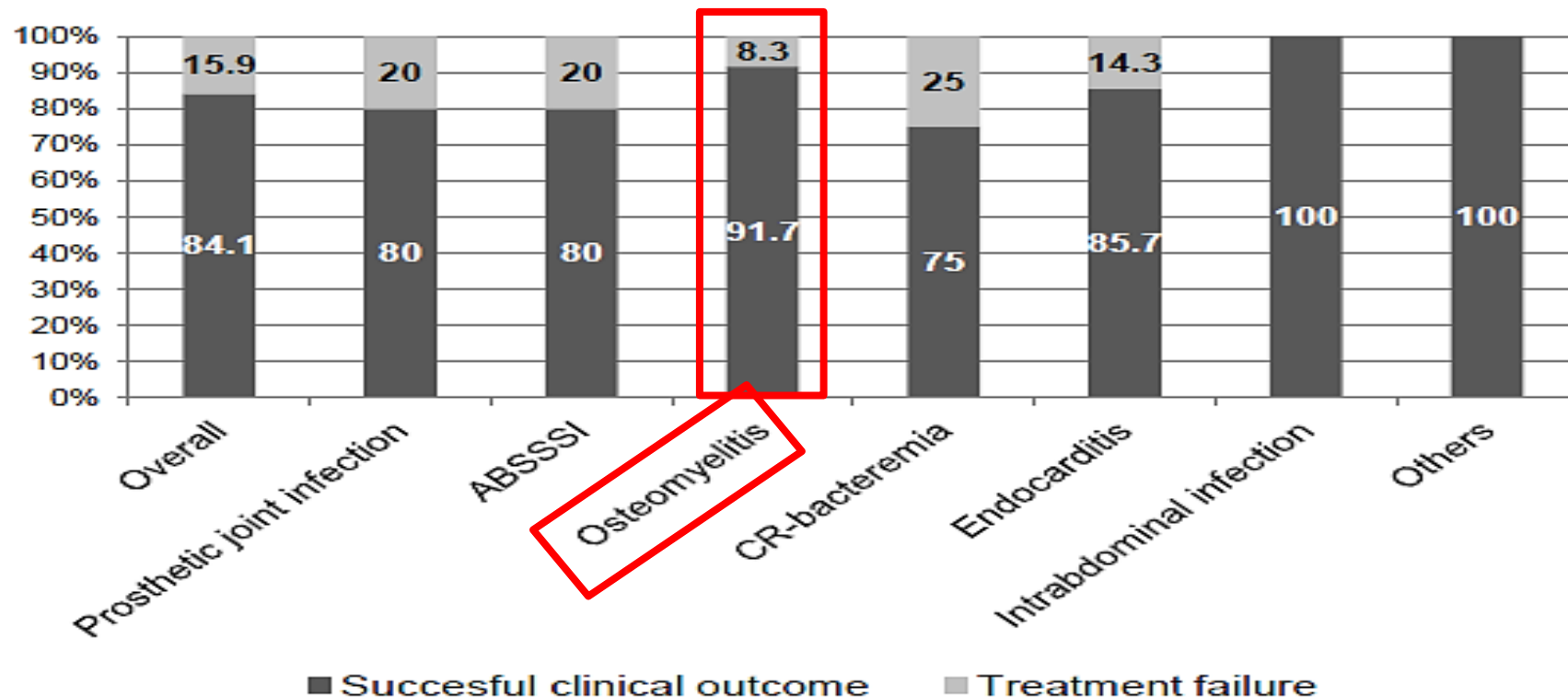
2014



Dalbavancin in the treatment of different gram-positive infections: a real-life experience

Bouza E et al *IJAA* 2017

Figure 1. Treatment outcomes by primary infection type (n=69)



Opzioni di terapia orale o OPAT

RISCHIO MRSA

NO

FLUCLOXACILLINA (1g qid)

○

AMOXICILLINA (non meno di 1g qid)

NON osteomielite

○

CLINDAMICINA (450 mg tid)

○

MOXIFLOXACINA -1cp qd-

SI osteomielite

○

DALBAVANCINA 1500 mg in unica
somm.ne (se esclusi Gram-)

SI

DOXICICLINA (100 mg bid)

○

COTRIMOSSAZOLO (1cp tid o qid)

+/- (se int. osseo)

RIFAMPICINA 600 mg/die

○

LINEZOLID 1cp bid/TEDIZOLID 1
cp/die

SI osteomielite

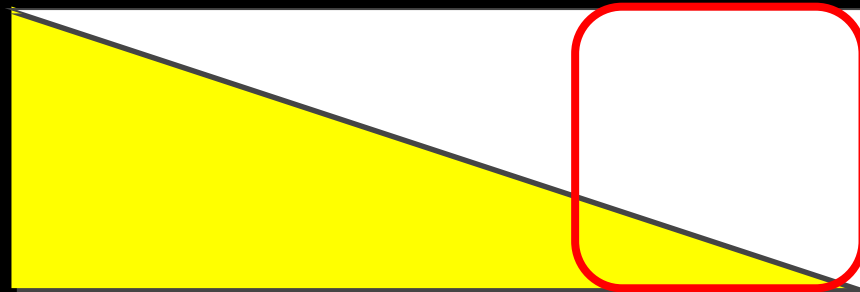
CHE INTENTO SI PONE L'AVVIO DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA?

SALVAVITA?

Severe diabetic foot infection

Local infection with signs of systemic inflammatory response (such as temperature of more than 38°C or less than 36°C, increased heart rate or increased respiratory rate).

**DA INIZIARE SUBITO DOPO O CONTESTUALMENTE A
INTERVENTO PREVIO ES. COLTURALE PROFONDO**



Flora polimicrobica considerare MRSA (sempre) e GRAM -
+/- MDR (in base a FR pz)

DAPTOMICINA 10 mg/kg/die qd

+
PIPERACILLINA/TAZOBACTAM 4.5g in 1 h
poi 18g in IC

o
MEROPENEM 1g in 1 ora poi 1g qid in IC

Se non FR
paz.
Valutare
epidemiologi
a loc. e
provenienza
paziente
(SPT ESBL
+/-20%)

+/-

FOSFOMICINA 8g in 2 ore poi 16 - 20g qid in IC

FOSFOMICINA

Spettro di azione^{1,2}

Attività in vitro

Specie comunemente sensibili	Specie in cui la resistenza acquisita può essere un problema	Specie intrinsecamente resistenti
Gram-positivi aerobi	Gram-positivi	Gram-negativi
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Morganella morganii</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	Anaerobi
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Gram-negativi	<i>Bacteroides</i> spp.
Gram-negativi aerobi	<i>Enterobacter cloacae</i>	
<i>Citrobacter</i> spp.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
<i>Edwardsiella</i> spp.	<i>Proteus mirabilis</i>	
<i>Enterobacter cancerogenus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<i>Escherichia coli</i>	<i>Serratia marcescens</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i>		
<i>Klebsiella oxytoca</i>		
<i>Neisseria</i> spp.		
<i>Proteus mirabilis</i>		
<i>Proteus penneri</i>		
<i>Providencia rettgeri</i>		
Anaerobi		
<i>Peptococcus</i> spp.		
<i>Peptostreptococcus</i> spp.		

High fosfomycin concentrations in bone and peripheral soft tissue in diabetic patients presenting with bacterial foot infection

Schintler MV et al JAC 2009

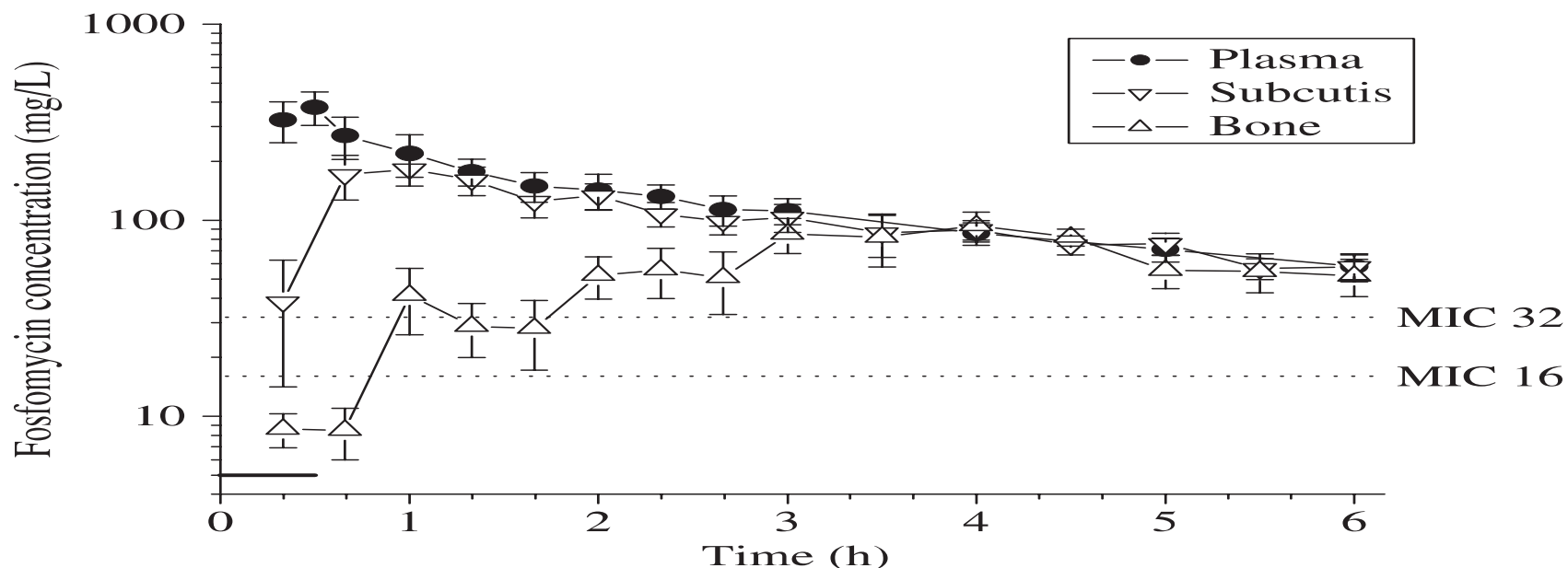


Figure 1. Concentration versus time profiles of fosfomycin in plasma, subcutaneous adipose tissue and metatarsal bone in severe DFI after a single dose of 100 mg/kg ($n=9$). The horizontal bar indicates the duration of infusion.

Table 1. Key PK parameters of fosfomycin following intravenous administration of 100 mg/kg ($n=9$) in plasma and tissues

Compartment	$C_{\max}$ (mg/L)	$T_{\max}$ (h)	$t_{1/2\beta}$ (h)	AUC_{0-6} (mg · h/L)	AUC_{0-12}^a (mg · h/L)	AUC_{0-6} tissue/ AUC_{0-6} plasma
Plasma	377.3 ± 73.2	0.5 ± 0.0	3.6 ± 1.2	785.1 ± 107.2	1013.8 ± 108.4	—
Subcutis	185.1 ± 34.2	1.0 ± 0.2	3.7 ± 1.4	592.7 ± 77.5	821.3 ± 91.3	0.76 ± 0.05
Bone	96.4 ± 14.5	3.9 ± 0.4	2.2 ± 0.6	330.0 ± 55.3	511.0 ± 100.7	0.43 ± 0.04

OSTEOMIELITE INDICAZIONE «IN LABEL»

INFORMAZIONI CLINICHE

Indicazioni terapeutiche

- La fosfomicina è indicata per il trattamento delle seguenti infezioni negli adulti e nei bambini, neonati inclusi (vedere paragrafo 5.1):
- Osteomielite
- infezioni complicate delle vie urinarie
- infezioni nosocomiali delle vie respiratorie inferiori
- meningite batterica
- batteriemia che si manifesta in associazione o che si ritiene eventualmente associata a una qualsiasi delle infezioni sopracitate

Tabella 11. Linee guida generali di dosaggio per adulti e adolescenti ≥ 12 anni di età (>40 Kg) e con una *clearance* della creatinina stimata >80 ml/min.

Indicazione	Regime di somministrazione giornaliera
Osteomielite	16-20 g in 4 dosi in 2-3 dosi
Infezioni complicate delle vie urinarie	16-20 g in 4 dosi in 2-3 dosi
Infezioni nosocomiali delle vie respiratorie inferiori	16-20 g in 4 dosi in 2-3 dosi
Meningite batterica	16-20 g in 4 dosi in 3-4 dosi

**Ideale: 16-20 g in 4
dosi/die-infusione continua**

Le singole dosi non devono superare 8 g.

^a Il regime ad alte dosi in 3 somministrazioni deve essere utilizzato in infezioni gravi la cui causa o presunta causa sia dovuta a batteri meno sensibili.

^b Sono disponibili limitati dati di sicurezza in particolare per dosi superiori a 16 g/die. Quando sono prescritte tali dosi si raccomanda particolare cautela.

CONCLUSIONI

La terapia (come del resto la gestione) del piede diabetico risulta sempre problematica sia dal punto di vista della scelta che della durata

La terapia antibiotica deve necessariamente associarsi ad intervento chirurgico quando coinvolto tessuto osseo e valutazione della vascolarizzazione ma risulta cruciale nel cercare di perseguire l'eradicazione dell'infezione

Esistono diverse opzioni farmacologiche utilizzabili sia per os che ev ma nessuna rappresenta veramente quella ottimale. E' la strategia che fa la differenza

Nella scelta della terapia antibiotica va considerato non solo il paziente nel momento attuale ma anche e soprattutto la necessità di preservare l'ecosistema suo e dell'ambiente circostante

**CHIUSO
PER SONNO**
riapriremo a breve...

