

Rassegna

Review

Aggiornamenti in tema di infezioni del piede diabetico

Update on diabetic foot infections

Renato Pascale¹, Mario Vitale², Silvano Esposito¹, Silvana Noviello¹

¹U.O.D. Medicina Infettivologica; ²U.O.C. Endocrinologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Salerno, Italy

■ EPIDEMIOLOGIA

Secondo le stime più recenti della World Health Organization (WHO) sono circa 346 milioni le persone affette da diabete in tutto il mondo [1].

I problemi principali oggi per i diabetici non sono più correlati alla sopravvivenza quanto piuttosto alle complicanze croniche del diabete. Tra esse un ruolo sempre più rilevante assume la condizione di "piede diabetico". Per piede diabetico, in accordo con i criteri stabiliti dalla WHO, s'intende "una condizione di infezione, ulcerazione e/o distruzione di tessuti profondi associate ad anomalie neurologiche e a vari gradi di vasculopatia periferica degli arti inferiori". Tale complicanza è responsabile del maggior numero di ricoveri ospedalieri per tali pazienti, cui sono associati elevati costi di gestione [2].

Da rilevare che l'infezione della lesione intesa come "qualsiasi infezione inframalleolare in persona affetta da diabete mellito" rappresenta un'ulteriore complicazione molto frequente nei pazienti con piede diabetico [2]. Un recente studio internazionale riporta una notevole variabilità (dal 25 al 75%) nella percentuale dei pazienti che afferivano a diversi centri di diabetologia che presentavano al momento della prima visita una ferita infetta [3].

■ PATOGENESI

Le ferite del piede diabetico sono il risultato di un complesso insieme di fattori che comprendono la neuropatia periferica, i traumi, le deformità articolari e le alterazioni della perfusione. A proposito della neuropatia sensoriale, essa è associata a perdita della sensibilità dolorosa, termica e propriocettiva così come della sensi-

bilità pressoria. A causa della perdita di questi "meccanismi di protezione" il piede diviene vulnerabile e insensibile a piccoli traumi causati da pressione eccessiva, azione meccanica o minimi insulti termici, cause responsabili di una lesione ulcerosa [4].

A causa dei traumi e della conseguente rottura dello strato protettivo cutaneo, i tessuti sottocutanei possono essere esposti alla colonizzazione batterica. La ferita può evolvere verso l'infezione vera e propria dei tessuti sottocutanei e, per estensione, a quelli profondi. Tutto questo aggrava la prognosi e riduce le possibilità di un trattamento conservativo.

Questa sequenza di eventi che porta all'interessamento dei tessuti profondi può essere particolarmente rapida e si può realizzare nel giro di giorni o ore, specialmente nel piede aggravato anche da vasculopatia [5].

Classificazione delle lesioni

Il primo passo nel trattamento della lesione del piede consiste nella valutazione dell'entità del danno tissutale con una chiara definizione del rischio, che possa essere utilizzata come guida per la terapia e la prognosi.

Molti sono i sistemi di classificazione proposti per le lesioni diabetiche del piede, ma nessuno è attualmente accettato universalmente. La classificazione di Wagner è stata ampiamente utilizzata per oltre venticinque anni ed è ancora oggi tra i sistemi classificativi più conosciuti e utilizzati nonostante presenti alcuni limiti.

Essa identifica sei categorie di lesioni progressivamente ingravescenti [Tabella 1], in base alla localizzazione della lesione, alla profondità dei tessuti coinvolti e alla possibile presenza di infezione [6].

La classificazione di Wagner sta progressivamente lasciando il posto a un più recente siste-

Tabella 1 - Classificazione di Wagner [6].

Grado 0	Non ulcerazioni attive, eventuali deformità o cellulite
Grado 1	Ulcera superficiale
Grado 2	Ulcera profonda fino al tendine, alla capsula articolare o all'osso
Grado 3	Ulcera profonda con ascesso, osteomielite o artrite settica
Grado 4	Gangrena localizzata, all'avampiede o al tallone
Grado 5	Gangrena di tutto il piede

ma classificativo sviluppato dall'Università del Texas e dalla cui sede prende il nome. Questa classificazione si sviluppa attraverso due assi: sulle ascisse viene valutata la profondità tessutale del danno, dalla lesione superficiale epitelizzata fino all'ulcera interessante l'osso; invece sulle ordinate viene valutata la gravità progressivamente crescente con la presenza di infezione, ischemia od entrambe [Tabella 2]. Nonostante gli evidenti miglioramenti della classificazione "Texas" rispetto alla Wagner, in

entrambi i sistemi risulta comunque minoritario il ruolo attribuito all'infezione nella descrizione della lesione. Pertanto risulta importante avere un sistema di classificazione che riconosca anche il grado di gravità dell'infezione [7].

Classificazione dell'infezione

La classificazione delle lesioni associata alla valutazione della gravità dell'infezione consente di impostare il trattamento più adeguato. Gli obiettivi da raggiungere sono: determinare il grado di estensione dell'infezione e l'eziologia, valutare la patogenesi della ferita, individuare qualsiasi alterazione della biomeccanica del piede che possa aver contribuito alla ferita, valutare la presenza di alterazioni vascolari e qualsiasi altra alterazione sistemica che possa aver contribuito allo sviluppo dell'infezione.

L'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA) ha creato un semplice sistema di classificazione che permette di dividere le infezioni in lieve, moderata e grave [Tabella 3] [8].

Lo scopo più importante di questa classificazione è riconoscere rapidamente i pazienti che rientrano nello stadio "grave"; essi, infatti, richiedono un'immediata ospedalizzazione, una terapia antibiotica per via parenterale, esami

Tabella 2 - Classificazione delle lesioni "Texas" [7].

	<i>0</i>	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>
A	Lesione pre- o post-ulcerativa, completamente epitelizzata	Ulcera superficiale non coinvolgente tendine, capsula ed osso	Ulcera profonda fino al tendine o alla capsula articolare	Ulcera profonda fino all'osso o all'articolazione
B	Più infezione	Più infezione	Più infezione	Più infezione
C	Più ischemia	Più ischemia	Più ischemia	Più ischemia
D	Più infezione ed ischemia	Più infezione ed ischemia	Più infezione ed ischemia	Più infezione ed ischemia

Tabella 3 - Classificazione IDSA delle ferite infette [8].

<i>Infezione lieve</i>	<i>Infezione moderata</i>	<i>Infezione grave</i>
Più di 2 tra: <ul style="list-style-type: none"> • Purulenza, eritema, dolore, gonfiore, calore, tumescenza • Cellulite/eritema esteso per meno di 2 cm intorno l'ulcera • Infezione limitata a cute/tessuti superficiali • Nessuna complicazione locale o sistemica 	Paziente sistemicamente in buone condizioni e stabile metabolicamente eccetto che per: <ul style="list-style-type: none"> • Cellulite estesa per più di 2 cm • Linfangite • Interessamento della fascia • Ascesso dei tessuti profondi • Gangrena • Interessamento di muscoli, tendini, articolazioni o ossa 	Infezione in paziente con interessamento sistemico o instabilità metabolica

strumentali specifici (RX, RMN, TC) ed eventualmente una consulenza chirurgica [8]. È ancora utile rilevare come lo stadio "grave", correlato con la più alta percentuale di amputazio-

ni, è accompagnato da segni clinici sistemici (alterazione della pressione, temperatura, acidosi, alterazioni glicemiche ecc.) che rendono evidente che la valutazione clinica complessiva del



Figura 1 - Classificazione di Wagner: Grado 0; Classificazione Texas: 0A; Gravità dell'infezione: assente.



Figura 2 - Classificazione di Wagner: Grado 1; Classificazione Texas: IA; Gravità dell'infezione: assente.



Figura 3 - Classificazione di Wagner: Grado 1; Classificazione Texas: IB; Gravità dell'infezione: lieve.



Figura 4 - Classificazione di Wagner: Grado 2; Classificazione Texas: IID; Gravità dell'infezione: moderata.



Figura 5 - Classificazione di Wagner: Grado 3; Classificazione Texas: IIIB; Gravità dell'infezione: moderata.



Figura 6 - Classificazione di Wagner: Grado 3; Classificazione Texas: IIIB; Gravità dell'infezione: grave.



Figura 7 - Classificazione di Wagner: Grado 4; Classificazione Texas: III D; Gravità dell'infezione: grave.



Figura 8 - Classificazione di Wagner: Grado 5; Classificazione Texas: III D; Gravità dell'infezione: grave.

paziente sia importante quanto l'analisi attenta della sola ferita [7].

Di seguito si possono osservare immagini inedite [Figure 1-8] esemplificative di lesioni infette del piede diabetico giunte di recente alla nostra osservazione, catalogate attraverso una comparazione di diversi sistemi classificativi: la classificazione delle ferite di Wagner, la classificazione delle ferite Texas e la classificazione IDSA delle ferite infette.

Diagnosi e prelievo

La diagnosi di ulcera infetta è clinica e si basa su segni locali e sistemici di infiammazione. Il ritrovamento di microrganismi nel sito della lesione senza segni clinici di infiammazione non è sufficiente per la diagnosi di infezione in quanto tutte le lesioni cutanee sono contaminate da batteri.

L'anamnesi deve indagare la durata del quadro clinico e la sua evoluzione, dando particolare attenzione al meccanismo di produzione della lesione o di una recidiva e le eventuali terapie già utilizzate [5].

L'esame obiettivo generale dovrebbe analizzare la presenza di febbre, malessere, astenia, tachicardia ed eventualmente dispnea. In seguito, l'esame obiettivo locale assume un ruolo preminente per la diagnosi di piede diabetico infetto. L'infezione di solito coinvolge l'avampiede, specialmente sulla superficie plantare e sulle dita [9].

La semeiotica, nel paziente diabetico, può essere attenuata a causa della ridotta attività leucocitaria, dell'arteriopatia periferica, delle disfunzioni metaboliche e dalla presenza di neuropatia [9-11].

Gli esami di sostegno alla diagnosi comprendono i parametri di laboratorio con la ricerca di leucocitosi e degli altri segni di flogosi.

Indagini strumentali possono aiutare nella diagnosi. In particolare, l'utilizzo di una radiografia è necessario per definire la presenza di corpi estranei, gas o osteolisi. L'ecografia può in alcuni casi identificare raccolte ascessuali sottofasciali non reperibili facilmente all'esame fisico. La RMN o la TC possono individuare piccole lesioni osteomielitiche non trovate con la radiologia tradizionale [5].

Posta la diagnosi clinica di infezione, il passo successivo è quello di determinarne l'eziologia in modo che possa essere intrapreso un trattamento razionale e appropriato. Il metodo più attendibile rimane il prelievo di materiale dalla lesione infetta per eseguire un esame batterioscopico e colturale.

Il prelievo deve essere effettuato in modo appropriato prima di iniziare una terapia antibiotica ad ampio spettro. Nel caso in cui l'infezione sia di grado "moderato" e il paziente non abbia mai effettuato una terapia antibiotica l'esame colturale può essere evitato [12].

Campioni ottenuti attraverso *curettage* o *scraping* del tessuto alla base dell'ulcera con l'utilizzo di una curette o una lama da bisturi sterile, identificano più precisamente gli agenti patogeni rispetto al solo *rolling* di un tampone sulla lesione. Infatti, un tampone superficiale dell'ulcera può portare all'isolamento solo di microrganismi commensali, non direttamente responsabili dell'infezione, causando un trattamento antibiotico inadeguato diretto verso un microrganismo non responsabile dell'infezione. Anche se l'utilizzo di tamponi è più conveniente dal punto di

vista economico e di risparmio di tempo, essi forniscono risultati meno precisi, soprattutto se la ferita non è stata correttamente ripulita. Una recente meta-analisi di studi che hanno valutato l'utilità di colture da tamponi superficiali rispetto a quelle ottenute da tessuti profondi (metà dei quali ottenuti in pazienti diabetici), ha dimostrato la minore utilità dei primi rispetto al prelievo di campioni profondi [13].

Una volta prelevato, il campione deve essere posto in un sistema di trasporto sterile e prontamente inviato al laboratorio, dove devono essere allestite colture sia per patogeni aerobi che anaerobi. Nel caso di infezioni gravi con interessamento sistemico è appropriata un'emocoltura e, infine, una coltura su campione osseo è di ausilio nella diagnosi e nella terapia di osteomielite [10].

La microbiologia dell'ulcera infetta

I microorganismi coinvolti nell'eziologia del piede diabetico dipendono dal tipo di lesione infetta e dalle caratteristiche specifiche del paziente (terapia antibiotica o altri tipi di trattamenti precedenti; precedenti episodi di ospedalizzazione) [8].

I microorganismi aerobi e aerobi facoltativi rilevati, in ordine di frequenza, sono: *Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile (MSSA) e meticillino-resistente (MRSA) (18,7%), *Staphylococcus coagulans* negativo (15,3%), *Streptococcus spp.* (15,5%), *Enterococcus spp.* (13,5%), *Enterobacteriaceae* (12,8%), *Corynebacterium spp.* (10,1%) e *P. aeruginosa* (13,5%). La distribuzione di batteri anaerobi è la seguente: cocchi Gram positivi (45,2%), *Prevotella spp.* (13,6%), *Porphyromonas spp.* (11,3%), differenti specie del gruppo *Bacteroides fragilis* (10,2%) [12].

Per quanto riguarda l'eziologia microbica in relazione al grado di infezione, bisogna sottolineare che le infezioni di grado lieve della classificazione IDSA sono per lo più sostenute da cocchi Gram positivi, con prevalenza di *Staphylococcus aureus*. Si riscontrano frequentemente anche streptococchi beta-emolitici di gruppo A, B, C e G [8]. Le infezioni di grado moderato secondo la classificazione IDSA sono sostenute per lo più da Gram positivi piogeni, ma possono associarsi a questi anche batteri Gram negativi. Le ulcere infette hanno quindi una flora polimicrobica mista comprendente Gram positivi anaerobi e aerobi facoltativi, Gram negativi e alcune specie di *Candida spp.* [14-15]. Nelle ulcere infette gravi è stata riportata, in almeno la metà dei campioni, la presenza di batteri anaerobi,

spesso in associazione con altre specie. Anche nel caso d'infezioni profonde l'eziologia è quindi polimicrobica [12].

In caso di osteomielite, nei casi in cui dal prelievo si riesca ad ottenere una coltura valida, le specie individuate sono di solito poche; spesso l'infezione è ad eziologia monomicrobica. I microrganismi ritrovati sono gli stessi delle infezioni croniche [12].

Focalizzando l'attenzione sulle singole specie batteriche, si ritiene che *Staphylococcus aureus* sia il microrganismo che ostacola maggiormente la guarigione della ferita. Esso, inoltre, tende a formare colonie soprattutto nelle porzioni più profonde dell'ulcera e nei tessuti limitrofi attraverso la formazione di un biofilm [16]. La formazione del biofilm protegge le colonie batteriche dal sistema immunitario dell'ospite, sia riducendo l'attività di fagocitosi leucocitaria che l'effetto di peptidi antimicrobici endogeni; inoltre esso agisce da barriera contro le molecole antibiotiche, conferendo alla colonia batterica uno stato di chemioresistenza [17].

In particolare, nelle colonie di *S. aureus*, la formazione del biofilm è regolata da un'equilibrata produzione da parte dei batteri di molecole con funzione sia promuovente che degradante la formazione del biofilm stesso, grazie ad un complesso meccanismo di *quorum sensing* dipendente dalla densità cellulare della colonia batterica. La degradazione del biofilm è importante per il rilascio in circolo di colonie batteriche, favorendo la disseminazione sistemica dell'infezione.

Nel caso specifico di *Staphylococcus aureus*, le molecole promuoventi la formazione del biofilm comprendono esopolisaccaridi, proteine e DNA extracellulare derivante dalla lisi batterica interna al biofilm stesso. Per quanto riguarda invece le molecole a funzione degradante è certo che in vivo peptidi ad attività surfattante agiscono distrutturando il biofilm. Tuttavia ulteriori studi devono confermare l'azione destrutturante *in vivo* anche di proteasi e nucleasi che si è visto, al momento, essere implicate solo in studi *in vitro* [18].

Indipendentemente dalla formazione del biofilm, si pensa che nella maggior parte delle infezioni, lo *S. aureus* meticillino-sensibile e meticillino-resistente, insieme a *Streptococcus spp.*, siano i patogeni che danno inizio all'infezione. Indirizzare la terapia alla loro eliminazione potrebbe portare alla guarigione della ferita anche senza effettuare un trattamento specifico verso i patogeni commensali. Questo tipo di approc-

cio ha preso il nome di *Head of the Snake* e si basa sull'idea che distruggendo la testa del serpente (Gram positivi), anche il resto del corpo sia eliminato (Gram negativi e anerobi) [19].

Si ritiene inoltre che i ceppi di *S. aureus* meticillino-resistenti siano pari a circa il 15-30% di tutti gli *S. aureus* ritrovati, sia in ambiente ospedaliero sia extra-ospedaliero [20]. Inoltre va sottolineato che la presenza di queste forme resistenti sta progressivamente aumentando nel tempo [21]. Il rischio di sviluppare resistenza alla meticillina aumenta in caso di ricovero ospedaliero, grandi dimensioni e cronicità dell'ulcera, insufficienza renale cronica, osteomielite e terapie antibiotiche precedenti.

Per quanto riguarda invece gli *S. Coagulasi Negativi*, le specie più comunemente ritrovate sono *S. epidermidis*, *S. lugdunensis* e *S. haemolyticus*. Meno comuni sono i ritrovamenti di *S. auricularis*, *S. capitis*, *S. caprae*, *S. cohnii*, *S. hominis*, *S. schleiferi*, *S. sciuri*, *S. simulans*, *S. warneri* e *S. xylosum*. *S. epidermidis*, tra tutti, è comunque la forma più frequentemente isolata, e il suo ritrovamento non si associa a quello di *S. aureus* [14].

Anche lo *Streptococcus agalactiae* può essere responsabile di infezioni dell'ulcera diabetica, soprattutto se coesiste insufficienza renale cronica, arteriopatia periferica importante, alcolismo, sovrappeso o immunosoppressione [22].

Il ruolo degli enterococchi è controverso. Alcuni autori ritengono che questi microrganismi siano dei semplici contaminanti l'ulcera infetta e non i patogeni direttamente responsabili dell'infezione [23-25]. Lipsky, infatti, ha dimostrato una risoluzione della lesione nonostante l'utilizzo di ertapenem, carbapeneme con spettro d'azione non coprente gli enterococchi, a dimostrazione del ruolo eziologico dubbio di questa classe di microorganismi nel dare origine all'ulcera infetta [23].

In una percentuale significativa di pazienti sono state isolate diverse specie di corinebatteri. Sebbene si sia sempre creduto che questi microrganismi avessero un ruolo marginale nelle infezioni del piede diabetico, grazie a studi di biologia molecolare si è dimostrato che essi hanno un ruolo importante nella formazione del biofilm dell'ulcera infetta [14, 26].

Pseudomonas aeruginosa si ritrova abbastanza frequentemente nelle ulcere infette croniche. Tutte le condizioni che possono favorire la macerazione dei tessuti vanno considerati come fattori di rischio per l'infezione da parte di questo microrganismo. Come nel caso degli enterococchi, il ruolo patogenetico di *P. aeruginosa*

non è del tutto chiaro. Il fatto che *P. aeruginosa* venga ritrovato di frequente nelle colture ad eziologia mista non esclude che questo microrganismo possa essere un semplice contaminante o commensale di una lesione la cui patogenesi è da attribuire ad un altro microrganismo. Altri autori invece sostengono il ruolo patogenetico di *P. aeruginosa* nel dare inizio a una lesione infetta. Pertanto sarebbe opportuno essere certi che *P. aeruginosa* non sia il batterio responsabile dell'infezione prima di escluderne con certezza il ruolo eziopatogenetico [27].

Per quanto riguarda il coinvolgimento dei funghi nelle infezioni del piede diabetico i dati sono pochi e per lo più contrastanti. Studi prospettici hanno, infatti, rilevato diversità nell'incidenza di infezioni da funghi dovute a caratteristiche geografiche. Ad esempio, uno studio effettuato in Croazia ha ritrovato nel 4,3% dei casi di lesione infetta la presenza di *Candida spp.*, di cui la specie più frequentemente isolata è *C. parapsilosis*, di solito associata ad altri batteri nel quadro di infezioni sistemiche gravi [28].

Al contrario, in uno studio condotto in India sono stati trovati funghi nel 65% dei pazienti con infezione del piede diabetico (DFI), la maggior parte dei quali (93%) sempre del genere *Candida*, in particolare *C. albicans* (49%), *C. tropicalis* (23%), *C. parapsilosis* (18%), *C. guilliermondi* (5%) e *C. krusei* (5%). Altre specie di funghi isolati sono *Trichosporum cutaneum* e *Trichosporum capitatum*. *Trichophyton spp.* è l'unico dermatofita individuato. Nel 38% dei pazienti sono state isolate anche muffe, delle quali *Aspergillus spp.* è la più frequente. Ritrovati anche *Fusarium solani*, *Penicillium marneffeii* e *Basidiobolus ranarum* [29].

Trattamento antibiotico

Terapia empirica

La conoscenza della microbiologia, da un lato, e la necessità di instaurare una terapia antibiotica complessa e a lungo termine dall'altro, evidenziano il ruolo dello specialista in Malattie Infettive nel favorire una guarigione, per quanto possibile, completa dell'ulcera infetta del piede diabetico [30].

Le attuali linee guida sul *management* del piede diabetico infetto non raccomandano l'utilizzo di una terapia antibiotica in caso di lesioni clinicamente non infette, né per favorirne la guarigione né a scopo profilattico. Questo perché l'utilizzo di antibiotici favorisce la comparsa di farmaco-resistenze, aumenta i costi sanitari e può scatenare nel paziente reazioni avverse al farmaco [12].

La terapia empirica iniziale dovrebbe essere basata, da un lato, sul grado di infezione della ferita (lieve, moderata o grave) e, dall'altro, su dati di natura epidemiologica come la prevalenza di determinati patogeni nella zona geografica o la presenza, in questa, di ceppi antibiotico-resistenti [31, 32].

La quasi totalità delle ferite infette di grado lieve e molte di grado moderato possono essere trattate con antibiotici a spettro d'azione relativamente ridotto, limitato ai cocci Gram-positivi (GPC).

Il trattamento con antibiotici orali è nella maggior parte dei casi sufficiente nei pazienti con infezioni lievi che non hanno problemi di assorbimento gastrointestinale [12]. Infatti l'assorbimento gastrointestinale di alcuni antibiotici è eccellente. La classe dei fluorochinoloni, in particolare, ha mostrato la capacità di raggiungere alte concentrazioni tissutali [33], persino in pazienti con gastroparesi [34].

Nel caso di infezioni gravi o di infezioni estese di grado moderato con andamento cronico, risulta più appropriato l'utilizzo tempestivo di una terapia antibiotica ad ampio spettro. Gli antibiotici scelti dovrebbero essere attivi contro i patogeni Gram positivi, i più comuni Gram negativi e i batteri anaerobi obbligati. Inoltre, è più sicuro iniziare la terapia per via parenterale, eventualmente modificandola in somministrazione orale qualora il paziente si sia stabilizzato dal punto di vista sistemico e la coltura microbiologica possa indirizzare verso un antibiotico più specifico [12].

Se il paziente ha una buona risposta alla terapia empirica, il trattamento può essere continuato o anche potenzialmente ridotto. Al contrario, se la risposta del paziente alla terapia empirica non è stata adeguata, il regime antibiotico dovrebbe essere modificato in base al risultato della coltura [12].

Per quanto riguarda il trattamento locale delle lesioni infette, al momento non ci sono evidenze in letteratura che giustifichino l'utilizzo di una terapia antibiotica topica. Tuttavia, in caso di infezioni lievi sembra poter essere utile l'applicazione di un nuovo peptide antibiotico applicato localmente, il pexiganan. In un recente ed esteso studio randomizzato questa molecola ha dimostrato, infatti, di avere efficacia pari alla terapia orale con fluorochinoloni [35].

Inoltre lo studio-pilota di Lipsky e collaboratori pubblicato recentemente ha aperto la strada ad un nuovo possibile approccio terapeutico al piede diabetico infetto [36]. La contemporanea

associazione di una terapia antibiotica sistemica e topica si è dimostrata in questo studio randomizzato più efficace rispetto alla sola terapia sistemica.

Nello specifico, l'autore e i suoi collaboratori hanno confrontato il numero di pazienti che hanno raggiunto guarigione clinica e microbiologica utilizzando medicazioni avanzate con collagene e gentamicina associate ad una terapia sistemica con levofloxacina rispetto ai pazienti in trattamento con la sola levofloxacina. Il risultato dello studio ha dimostrato una maggior efficacia della terapia di combinazione rispetto alla sola terapia sistemica. Nonostante il numero di pazienti arruolati nello studio sia stato limitato (n = 56), i risultati ottenuti giustificano l'esecuzione di ulteriori *trial* di maggiori dimensioni. Inoltre questo studio risulta essere anche uno spunto per valutare l'efficacia di una terapia di associazione tra aminoglicosidi e fluorochinoloni, molecole che in precedenti lavori avevano mostrato attività sinergica contro alcuni patogeni antibiotico-resistenti come *P. aeruginosa* [37].

Indipendentemente dalla modalità di somministrazione della terapia, il patogeno più frequentemente riscontrato nelle infezioni del piede diabetico, come detto, è lo *Staphylococcus aureus* e uno dei maggiori problemi per il trattamento antibiotico è la possibile resistenza alla meticilina di questo microrganismo.

Pertanto, le linee guida IDSA suggeriscono di utilizzare una terapia antibiotica empirica che copra anche gli MRSA in queste situazioni [12]:

- storia clinica di pregressa infezione da MRSA nell'ultimo anno;
- area geografica a elevata prevalenza di infezioni da MRSA; si deve considerare una percentuale di meticillino-resistenza pari al 50% e al 30% in tutti gli *S. aureus* rilevati per le infezioni lievi e moderate rispettivamente. Queste percentuali rendono probabile l'eziologia da MRSA;
- infezione abbastanza grave da giustificare il rischio di utilizzo di una terapia antibiotica contro MRSA in attesa dell'esame colturale.

Nel caso di osteomielite bisogna attendere che l'esame colturale del campione sia positivo per MRSA.

Selezione specifica di antibiotici

Nel caso sia stato confermato che il patogeno responsabile dell'infezione sia un MRSA i farmaci utilizzabili comprendono: glicopeptidi, daptomicina, linezolid e tigeciclina [38, 39].

La vancomicina è stata per lungo tempo il farmaco *gold-standard* per il trattamento delle infezioni da MRSA in pazienti ospedalizzati [40]. Questo glicopeptide, oltre all'attività nei confronti degli MRSA, è attivo contro gli streptococchi e la maggior parte dei ceppi di *Enterococcus faecalis* isolati [41].

Il farmaco deve essere somministrato per via parenterale poiché l'assorbimento gastrointestinale è minimo. Tra gli effetti collaterali determinati dalla vancomicina va ricordata la nefrotossicità, specialmente in pazienti come i diabetici, già predisposti alla nefropatia. Altri effetti collaterali sono l'ototossicità e la *red man syndrome*, reazione allergica determinata dall'infusione del farmaco in vena [42-46].

Va sottolineato che l'aumento nei ceppi di MRSA della MIC della vancomicina all'interno del range di sensibilità (MIC *creep*) sta diventando un problema sempre più importante [40]. Dati provenienti dallo studio internazionale T.E.S.T. (*Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial*) hanno dimostrato che su 20.004 ceppi di *S. aureus* analizzati, la quota di microrganismi con MIC per la vancomicina ≥ 2 mg/L è aumentata dal 5,6% del 2004 all'11,1% del 2009 ($P < 0,001$) [47].

Ceppi di MRSA con valori di MIC di 2 mg/L sono stati associati in alcuni studi prospettici ad una maggiore probabilità di fallimento del trattamento. Infatti, Soriano e collaboratori hanno valutato prospetticamente gli effetti della MIC della vancomicina sull'*outcome* della terapia in 414 pazienti con batteriemia da MRSA, emergeva che una MIC di 2 mg/L (OR=6,39, 95% CI 1,68-24,3) risultava essere un predittore indipendente di mortalità [46].

Per quanto riguarda la farmacocinetica, elevati valori sierici di vancomicina sono associati alla comparsa di nefrotossicità. Il valore *target* di vancomicina da raggiungere per molto tempo è stato compreso tra 5 e 10 mg/l. A causa della MIC *creep*, le ultime linee guida sull'utilizzo della vancomicina pubblicate dall'IDSA, dall'*American Society of Health-System Pharmacists* e dalla *Society of Infectious Diseases Pharmacists* raccomandano di raggiungere una concentrazione sierica compresa tra 15-20 mg/l [47].

Questo valore mira ad ottenere un rapporto AUC/MIC di almeno 400 per quei ceppi di *S. aureus* isolati con una MIC superiore ad 1 mg/L. Infatti valori plasmatici inferiori a 10 mg/L potrebbero aumentare la probabilità di comparsa di ceppi di *S. aureus* con caratteristiche VISA (vancomycin-intermediate *S. aureus*)

[48]. Microrganismi completamente resistenti alla vancomicina (VRSA - vancomycin-resistant *S. aureus*), sebbene raramente, sono stati individuati negli Stati Uniti, in India e in Iran [49-52].

Anche la daptomicina rappresenta uno dei trattamenti di scelta per le infezioni da MRSA, compresi i ceppi resistenti alla vancomicina. Il farmaco viene somministrato per via endovenosa e ha un rapido effetto battericida anche grazie alla sua efficace penetrazione dei biofilm e all'assenza di effetti tossici renali. La copertura della daptomicina comprende anche altri batteri Gram positivi come streptococchi, enterococchi ed enterococchi resistenti alla vancomicina [41]. Il maggior effetto collaterale correlato all'uso di daptomicina è la tossicità muscolo-scheletrica, che si manifesta con mialgie e miopatie. I pazienti devono pertanto essere monitorati sia attraverso la valutazione settimanale della CPK plasmatica che per la comparsa di dolori muscolari o debolezza. Altri effetti collaterali sono neuropatia periferica e sintomi gastrointestinali [53-56].

Il dosaggio della daptomicina approvato per le infezioni di cute e tessuti molli (SSTI) non complicate è pari a 4 mg/kg una volta al giorno [57]. Invece in caso di infezioni complicate, osteomieliti o infezioni determinate da ceppi VISA il dosaggio può essere aumentato a 6 mg/kg/die [58]. Alcuni autori consigliano addirittura di utilizzare dosaggi più elevati, 8-10 mg/kg/die per evitare il rischio di selezionare ceppi resistenti durante la terapia [59]. L'efficacia e la tollerabilità della daptomicina a questi dosaggi è supportata da studi retrospettivi [60, 61] e da case series [62, 63]. In particolare, nello studio di Bassetti e collaboratori sono stati confrontati due gruppi di pazienti nella maggior parte dei casi trattati per infezioni di cute e tessuti molli o batteriemie da *S. aureus*; al primo gruppo è stata somministrata una dose standard di daptomicina (circa 5 mg/kg/die) mentre al secondo gruppo è stato somministrato un dosaggio più elevato (circa 8 mg/kg/die) [62]. Il gruppo di pazienti ai quali è stato somministrato il dosaggio più alto di daptomicina ha mostrato una percentuale di guarigione clinica più alta rispetto al gruppo con dosaggio standard (94% vs. 73%, rispettivamente; $P=0.05$) oltre che un miglior *outcome* microbiologico (93% vs. 68%, rispettivamente; $P < 0.05$), senza evidenza di maggiori effetti tossici. Alla stessa conclusione è giunto anche un recente studio europeo dal quale risulta lo

stesso tasso di effetti tossici sia in pazienti che hanno ricevuto dosi di daptomicina ≥ 8 mg/kg (n = 270) che < 8 mg/kg [61].

Il linezolid è un altro farmaco eccellente nei confronti di MRSA grazie al suo elevato potere di penetrazione nei tessuti e alla possibilità di somministrarlo oralmente oltre che per via parenterale. Lo spettro d'azione del linezolid comprende anche gli enterococchi resistenti alla vancomicina [41]. Il più importante effetto collaterale del linezolid è la trombocitopenia, che di solito può comparire dopo 14 giorni dall'inizio della terapia. Fortunatamente l'interruzione della terapia porta ad una risoluzione della mielosoppressione. Inoltre il linezolid ha un'attività di inibizione delle monoaminossidasi che può interagire con alcuni farmaci serotoninergici (inibitori del *re-uptake* della serotonina) aumentando il rischio di sindrome serotoninergica. Effetti collaterali irreversibili, ma meno frequenti, del farmaco sono la neuropatia periferica o la neuropatia ottica, di solito a seguito di una terapia prolungata per diversi mesi [64-67].

Alcune recenti metanalisi hanno mostrato una significativa superiorità clinica e microbiologica del linezolid rispetto alla vancomicina in infezioni di cute e tessuti molli determinate da MRSA [68-71].

In particolare, un esteso studio internazionale ha analizzato 1.052 pazienti con infezioni da MRSA comparando il trattamento con linezolid a quello con vancomicina [72]. Dal punto di vista clinico il linezolid non si è dimostrato inferiore alla vancomicina con un tasso di successo del trattamento con oxazolidonidone pari all'84% contro l'80% del glicopeptide. Microbiologicamente il linezolid si è dimostrato migliore rispetto alla vancomicina. Grazie alla possibilità di somministrazione orale il linezolid è inoltre associato ad una minore durata dell'ospedalizzazione [72].

Altra scelta terapeutica contro MRSA potrebbe essere la tigeciclina, antibiotico glicilciclinico somministrabile per via endovenosa [73]. La somministrazione del farmaco non richiede aggiustamenti di dose in caso di danno renale o di epatopatia moderata del paziente. I principali effetti collaterali della tigeciclina comprendono disturbi di natura gastrointestinale come nausea e vomito [74].

Questo farmaco presenta un notevole spettro d'azione comprendente oltre MRSA anche altri Gram positivi (Enterococchi, Streptococchi, *Lysteria*, *Corynebacterium*), Gram negativi (Enterobacteriacee, *Acinetobacter*) e anche

anaerobi e batteri atipici (*Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *M. fortuitum*) [75]. Il farmaco è stato approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA) e dall'*European Medicine Agency* (EMA) per il trattamento delle infezioni complicate di cute e tessuti molli. Tuttavia, sebbene *in vitro* si sia dimostrato valido, in trial clinici in pazienti con infezioni del piede diabetico il farmaco non si è dimostrato efficace [76, 77]. Per questo motivo, al momento la tigeciclina non è approvata per il trattamento del piede diabetico infetto [74].

Nelle infezioni nelle quali è chiara la presenza di batteri produttori di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL, *extended-spectrum beta-lactamase*), il trattamento di scelta sono i carbapenemi (imipenem e meropenem), incluso l'ertapenem. L'effetto di questa classe di farmaci nei confronti di aerobi e anaerobi, il rapido effetto battericida e l'efficacia e sicurezza nei pazienti diabetici ne giustificano l'utilizzo [23, 78-81].

L'isolamento di *P. aeruginosa* può richiedere una terapia antibiotica specifica nonostante il suo ruolo nel determinare l'infezione, come già detto in precedenza, resta controverso. Alcuni studi hanno dimostrato che anche quando isolato all'interno della ferita il batterio può non essere considerato il patogeno responsabile dell'infezione ma esclusivamente un commensale. In questi pazienti il trattamento antibiotico non specifico nei confronti di *P. aeruginosa* ha portato ugualmente a miglioramento dell'infezione [82-84, 23]. Al contrario, in casi nei quali la terapia empirica non diretta contro *Pseudomonas* abbia fallito, l'utilizzo di agenti specifici nei confronti di questo microrganismo ha dato ottimi risultati [85-87]. In ogni caso la terapia nei confronti di *Pseudomonas* comprende l'utilizzo di piperacillina-tazobactam o meropenem [23].

In caso di osteomielite una recente *review* ha riportato che non ci sono al momento evidenze scientifiche che consiglino un trattamento antibiotico specifico [88]. Nessun dato, infatti, sostiene la superiorità di un antibiotico rispetto ad un altro, di una via di somministrazione piuttosto che un'altra o di una precisa durata della terapia. Sicuramente una chemioterapia orientata in base al risultato della coltura dell'osso ha maggior successo rispetto a una terapia empirica [89, 90].

Il trattamento iniziale dell'osteomielite prevede una somministrazione parenterale con antibiotici ad alta biodisponibilità, seguita poi da una terapia antibiotica orale. La durata della terapia

dipende sempre dalla risposta clinica del paziente. Elementi suggestivi di risoluzione dell'osteomielite sono: riduzione degli indici infiammatori sierici, scomparsa di infezioni coinvolgenti i tessuti molli sovrastanti l'osso, guarigione di ferite eventualmente presenti nei tessuti sovrastanti l'osso, cambiamenti radiografici che possono suggerire la guarigione della ferita [12].

Durata e luogo della terapia

La durata della terapia antibiotica dovrebbe essere basata sul grado dell'infezione, sulla presenza o meno di osteomielite e sulla risposta clinica alla terapia. Per la maggior parte dei pazienti con infezione lieve 7-15 giorni di terapia sono sufficienti [12].

Nel caso di infezioni di grado moderato o grave, nei pazienti con compromissione dello stato generale e nei pazienti cateterizzati che richiedono ospedalizzazione ed un trattamento ad ampio spettro somministrato per via endovenosa, la durata della terapia può essere di 2-4 settimane [91, 92]. Tuttavia va ricordato che una terapia antibiotica di durata prestabilita, non considerando le caratteristiche del paziente e la risposta clinica, rischia di rendere il trattamento più lungo del necessario. Va sottolineato che una terapia antibiotica di breve durata, rispetto ad un trattamento più lungo del necessario, non può essere vantaggiosa, sia dal punto di vista economico che relativamente alla minore comparsa di effetti collaterali e di antibiotico-resistenze [93].

Nel complesso, infatti, sebbene in letteratura ci siano diverse indicazioni riguardanti la giusta

durata della terapia antibiotica, a seconda del tipo di infezione e del microrganismo coinvolto, la scelta del momento in cui interrompere il trattamento rimane una decisione individuale basata essenzialmente su criteri clinici [93, 94]. In generale, quindi, la terapia antibiotica dovrebbe essere interrotta una volta che i segni clinici e i sintomi dell'infezione scompaiono. Non ci sono, al momento, dati che giustifichino un prolungamento della terapia antibiotica fino alla completa guarigione della ferita al fine di accelerarne la ripresa o prevenire recidive di infezione [12].

Per quanto riguarda il *setting* di trattamento, diversi studi hanno dimostrato che il trattamento del DFI può essere effettuato anche ambulatorialmente senza la necessità di un ricovero ordinario. Ciò viene facilitato per le infezioni di grado lieve/moderato dall'utilizzo di una terapia di tipo orale; bisogna sottolineare, inoltre, che diversi studi hanno comprovato l'efficacia e la sicurezza anche di trattamenti parenterali somministrati ambulatorialmente [27, 95, 96]. In sintesi, le linee guida IDSA suggeriscono che il ricovero è consigliato in caso di infezioni gravi o complicate che rendono necessario stabilizzare i parametri del paziente prima di poter instaurare un percorso terapeutico ambulatoriale. Al contrario i pazienti con infezioni lievi e moderate possono essere gestiti a domicilio *ab initio* con sufficiente sicurezza anche quando è presente interessamento del tessuto osseo [12, 97].

Keywords: diabetic foot infection, antibiotic therapy, MRSA.

RIASSUNTO

Il diabete è una delle malattie non trasmissibili più comuni e attualmente si stima che circa 346 milioni di persone ne sono affette nel mondo. Seconde le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità circa il 15% dei pazienti diabetici va incontro, nel corso della malattia, ad un'ulcera del piede che necessita di cure mediche. L'infezione rappresenta una grave complicanza del piede diabetico ed è la principale causa di amputazione degli arti inferiori nel mondo occidentale. Nell'84% dei casi, infatti, l'amputazione rappresenta l'esito finale di un'ulcera del piede che non guarisce. Risulta evidente quindi che, al fine di ridurre il numero di amputazioni, è necessario prevenire la formazione di ulcere infette e migliorarne il trattamento.

Nella presente rassegna riportiamo i dati più aggiornati della letteratura internazionale relativi all'epidemiologia, eziopatogenesi, classificazione, diagnosi, microbiologia e trattamento delle ferite infette del piede diabetico. L'obiettivo del lavoro è stato quello di sottolineare gli aspetti multifattoriali della patologia in oggetto ed il ruolo dell'infettivologo, all'interno del team multidisciplinare per il trattamento del piede diabetico infetto. La conoscenza della microbiologia, da un lato, e la necessità di instaurare una terapia antibiotica complessa e a lungo termine dall'altro, evidenziano il ruolo dello specialista in Malattie Infettive nel favorire una guarigione, per quanto possibile, completa dell'ulcera infetta del piede diabetico.

SUMMARY

Diabetes is one of the most common non-transmitted disease and currently 346 million people are affected in the world. According to the World Health Organization about 15% of diabetic patients develop a foot ulcer in need of medical care. Infection is a serious complication and in the western world it is the major responsible cause of lower limb amputation. In the 84% of cases amputation is the final step in the treatment of a non-healing foot ulcer. So, it's clear that, in order to reduce amputation rate, it's important to prevent foot ulcer formation and improve the treatment of lesion. In this review we report the most recent international

literature as regards epidemiology, etiology, classification, diagnosis, microbiology and treatment of infected diabetic foot ulcers.

The purpose of our work is to remark the multifactorial features of this pathology and the role of infectious disease specialist in a multidisciplinary team for the treatment of infected diabetic foot ulcers.

The knowledge of microbiology on one hand, and the need of a complex and long term antibiotic therapy on the other, point out the importance of infectious disease specialist to facilitate, if possible, the healing of a infected diabetic foot ulcers.

■ BIBLIOGRAFIA

- [1] WHO: World Health Organization. <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/noncommunicable-diseases/diabetes>.
- [2] Apelqvist J., Bakker K., van Houtum W.H., Schaper N.C. International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) Editorial Board. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot: based upon the International Consensus on the Diabetic Foot (2007) Prepared by the International Working Group on the Diabetic Foot. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 24 (Suppl. 1), 181-187, 2008.
- [3] Prompers L., Huijberts M., Apelqvist J. et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia* 50, 18-25, 2007.
- [4] Boyko E.J., Ahroni J.H., Cohen V., Nelson K.M., Heagerty P.J., Prediction of diabetic ulcer occurrence using commonly available clinical information. The Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care* 29, 1202-1207, 2006.
- [5] Caravaggi C., Piaggese A., Menichetti F.. Diabetic foot infections. *Infezioni in Medicina* 17, (Suppl. 4), 77-87, 2009.
- [6] Repine J.E., Clawson C.C., Goetz F.E. Bactericidal function of neutrophils from patients with acute bacterial infections and from diabetes. *J. Infect. Dis.* 142, 869-872, 1980.
- [7] Powlson A.S., Coll A.P. The treatment of diabetic foot infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 65 (Suppl. 3), 3-9, 2010.
- [8] Lipsky B.A. Medical treatment of diabetic foot infections. *Clin. Infect. Dis.* 1; 39 (Suppl. 2), 104-114, 2004.
- [9] Eneroth M., Larsson J., Apelqvist J. Foot infections in diabetes mellitus - entity with different characteristics, treatment and prognosis. *J. Diabetes Complicat.* 13, 5-6, 254-263, 1999.
- [10] Lipsky B.A., Berendt A.R., Embil J., de Lalla F., Diagnosing and treating diabetic foot infections. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 20, S56-S64, 2004.
- [11] Lipsky B.A., Tabak Y.P., Johannes R.S. et al. Skin and soft tissue infections in hospitalised patients with diabetes: culture isolates and risk factors associated with mortality, length of stay and cost. *Diabetologia* 53, 914-923, 2010.
- [12] Lipsky B.A., Berendt A.R., Cornia P.B. et al. 2012 infectious diseases society of america clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin. Infect. Dis.* 54, 12, 132-173, 2012.
- [13] Chakraborti C., Le C., Yanofsky A. Sensitivity of superficial cultures in lower extremity wounds. *J. Hosp. Med.* 5, 415-420, 2010.
- [14] Citron D.M., Goldstein E.J., Merriam C.V., Lipsky B.A., Abramson M.A. Bacteriology of Moderate-to-Severe Diabetic Foot Infections and In Vitro Activity of Antimicrobial Agents. *J. Clin. Microbiol.* 45, 2819-2828, 2007.
- [15] Yates C.J., May K., Hale T. et al. Wound chronicity, inpatient care and chronic kidney disease predispose to MRSA infection in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 32, 1907-1909, 2009.
- [16] Sotto A., Richard J.L., Combesure C. et al. Beneficial effects of implementing guidelines on microbiology and costs of infected diabetic foot ulcers. *Diabetologia* 53, 2249-2255, 2010.
- [17] Hoiby N., Bjarnsholt T., Givskov M. et al. Antibiotic resistance of bacterial biofilms. *Int. J. Antimicrob. Agents* 35, 322-332, 2010.
- [18] Otto M. Staphylococcal Infections: Mechanisms of Biofilm Maturation and Detachment as Critical Determinants of Pathogenicity. *Annu. Rev. Med.* 2012 Aug 16. [Epub ahead of print].
- [19] Joseph W.S., Lipsky B.A. Medical therapy of diabetic foot infections. *J. Vasc. Surg.* 52, 3 (Suppl), 67S-71S, 2010.
- [20] Eleftheriadou I., Tentolouris N., Argiana V., Jude E., Boulton A.J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in diabetic foot infections. *Drugs.* 70, 1785-1797, 2010.
- [21] Dang C.N., Prasad Y.D., Boulton A.J., Jude E.B.

- Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the diabetic foot clinic: a worsening problem. *Diabet. Med.* 20, 159-161, 2003.
- [22] Altrichter Loan C., Legout L., Assal M., Rohner P., Hoffmeyer P., Bernard L. Infections sévères à *Streptococcus agalactiae* du pied diabétique. Rôle délétère du *Streptococcus agalactiae*? *Presse Med.* 34, 491-494, 2005.
- [23] Lipsky B.A., Armstrong D.G., Citron D.M., Tice A.D., Morgenstern D.E., Abramson M.A. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial. *Lancet* 366, 1695-1703, 2005.
- [24] Grayson M.L. Diabetic foot infections: antimicrobial therapy. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 9, 143-161, 1995.
- [25] Caputo G.M., Joshi N., Weitekamp M.R. Foot infections in patients with diabetes. *Am. Fam. Physician* 56, 195-202, 1997.
- [26] Dowd S.E., Sun Y., Secor P.R., Rhoads D.D., Wolcott B.M., James G.A. et al. Survey of bacterial diversity in chronic wounds using pyrosequencing, DGGE, and full ribosome shotgun sequencing. *BMC Microbiol.* 8, 43, 2008.
- [27] Esposito S., Leone S., Noviello S., et al. Foot infections in diabetes (DFIs) in the out-patient setting: an Italian multicentre observational survey. *Diabet. Med.* 25, 8, 979-984, 2008.
- [28] Mlinariæ -Missoni E., Kalenïæ S., Milán V., de Syo D., Belicza M., Vaziæ-Babiæ V. Candida infections in diabetic foot ulcers. *Diabetologia Croatica* 34, 29-35, 2005.
- [29] Nair S., Peter S., Sasidharan A., Sistla S., Kochugovindan A.K. Incidence of mycotic infections in diabetic foot tissue. *Journal of Culture Collections.* 5, 85-89, 2007.
- [30] Esposito S., Leone S. Antimicrobial treatment for Intensive Care Unit (ICU) infections including the role of the infectious disease specialist. *Int. J. Antimicrob. Agents* 29, 5, 494-500, 2007.
- [31] Ramakant P., Verma A.K., Misra R., et al. Changing microbiological profile of pathogenic bacteria in diabetic foot infections: time for a rethink on which empirical therapy to choose? *Diabetologia* 54, 58-64, 2011.
- [32] Lipsky B.A. Empirical therapy for diabetic foot infections: are there clinical clues to guide antibiotic selection? *Clin. Microbiol. Infect.* 13, 351-353, 2007.
- [33] Lipsky B.A., Peters E.J., Senneville E. et al. Expert opinion on the management of infections in the diabetic foot. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 28, 1, 163-178, 2012.
- [34] Marangos M.N., Skoutelis A.T., Nightingale C.H. et al. Absorption of ciprofloxacin in patients with diabetic gastroparesis. *Antimicrob Agents Chemother.* 39, 9, 2161-2163, 1995.
- [35] Lipsky B.A., Holroyd K.J., Zasloff M. Topical versus systemic antimicrobial therapy for treating mildly infected diabetic foot ulcers: a randomized, controlled, double-blinded, multicenter trial of pexiganan cream. *Clin. Infect. Dis.* 47, 12, 1537-1545, 2008.
- [36] Lipsky B.A., Kuss M., Edmonds M. et al. Topical application of a gentamicin-collagen sponge combined with systemic antibiotic therapy for the treatment of diabetic foot infections of moderate severity: a randomized, controlled, multicenter clinical trial. *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* 102, 3, 223-232, 2012.
- [37] Dawis M.A., Isenberg H.D., France K.A. et al. In vitro activity of gatifloxacin alone and in combination with cefepime, meropenem, piperacillin and gentamicin against multidrug-resistant organisms. *J. Antimicrob. Chemother.* 51, 1203, 2003.
- [38] Gould I.M., David M.Z., Esposito S. et al. New insights into methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pathogenesis, treatment and resistance. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 39, 2, 96-104, 2012.
- [39] Dryden M., Andrasevic A.T., Bassetti M., Bouza E., Chastre J., Cornaglia G., Esposito S., French G., Giamarellou H., Gyssens I.C., Nathwani D., Unal S., Voss A. A European survey of antibiotic management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: current clinical opinion and practice. *Clin. Microbiol. Infect.* 16, 3-30, 2010.
- [40] Gould I.M., Cauda R., Esposito S. et al. Management of serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: what are the limits? *Int. J. Antimicrob. Agents,* 37, 202-209, 2011.
- [41] Roberts A.D., Simon G.L. Diabetic foot infections: the role of microbiology and antibiotic treatment. *Semin. Vasc. Surg.* 25, 2, 75-81, 2012.
- [42] Mruk A.L., Record K.E. Antimicrobial options in the treatment of adult staphylococcal bone and joint infections in an era of drug shortages. *Orthopedics.* 35, 401-407, 2012.
- [43] Calvo J., Martinez L. Mecanismo de accion de los antimicrobianos. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 27, 44-52, 2009.
- [44] Sakoulas G., Moise-Broder P.A., Schentag J., Forrest A., Moellering R.C. Jr, Eliopoulos G.M. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J. Clin. Microbiol.* 42, 398-402, 2004
- [45] Lodise T.P., Lomaestro B., Graves J., Drusano G.L. Larger Vancomycin Doses (at Least Four Grams per Day) Are Associated with an Increased Incidence of Nephrotoxicity. *Antimicrob. Agents Chemother.* 52, 1330-1336, 2008
- [46] Soriano A., Marco F., Martínez J.A., et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin. Infect. Dis.* 46, 193-200, 2008.
- [47] Hawser S.P., Bouchillon S.K., Hoban D.J. et al. Rising incidence of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin and susceptibility to antibiotics: a global analysis 2004-2009. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 37, 219-224, 2011.
- [48] Kosinski M.A., Lipsky B.A. Current medical

- management of diabetic foot infections. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* 8, 1293-305, 2010
- [49] Sievert D.M., Rudrik J.T., Patel J.B. et al. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States, 2002–2006. *Clin. Infect. Dis.* 46, 668-674, 2008.
- [50] Finks J., Wells E., Dyke T.L., et al. Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus*, Michigan, USA 2007. *Emerg. Infect. Dis.* 15, 943-945, 2009.
- [51] Saha B., Singh A.K., Ghosh A., Bal M. Identification and characterization of a vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from Kolkata (South Asia). *J. Med. Microbiol.* 57, 72-79, 2008.
- [52] Aligholi M., Emaneini M., Jabalameli F., et al. Emergence of high-level vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the Imam Khomeini Hospital in Tehran. *Med. Princ. Pract.* 17, 432-434, 2008.
- [53] Sader H.S., Watters A.A., Fritsche T.R., Jones R.N. Daptomycin antimicrobial activity tested against methicillin-resistant staphylococci and vancomycin-resistant enterococci isolated in European medical centers. *BMC Infect. Dis.* 18, 7, 29, 2007.
- [54] Mascio C.T.M., Alder J.D., Silverman J.A. Bactericidal Action of Daptomycin against Stationary-Phase and Nondividing *Staphylococcus aureus* Cells. *Antimicrob. Agents Chemother.* 51, 255-260, 2007.
- [55] Traunmuller F., Schintler M.V., Metzler J., et al. Soft tissue and bone penetration abilities of daptomycin in diabetic patients with bacterial foot infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 65, 1252-1257, 2010.
- [56] Johnson K., Lamp K.C., Friedrich L.V. Retrospective review of the use of daptomycin for diabetic foot infections. *J. Wound Care* 18, 396-400, 2009.
- [57] Novartis. Cubicin. Summary of product characteristics. *Novartis*; 2006.
- [58] Seaton R.A., Daptomycin: rationale and role in the management of skin and soft tissue infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 62,1 5-23, 2008.
- [59] Liu C., Bayer A., Cosgrove S.E. et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin. Infect. Dis.* 52, 18-55, 2011.
- [60] Moise P.A., Hershberger E., Amodio-Groton M.I. et al. Safety and clinical outcomes when utilizing high-dose (≥ 8 mg/kg) daptomycin therapy. *Ann. Pharmacother.* 43, 1211-1219, 2009.
- [61] Utili R., Dohmen P., Dailiana Z., et al. Evaluation of safety and tolerability of daptomycin doses ≥ 8 mg/kg/day: results from 270 patients in the European Cubicin® Outcomes Registry and Experience (EU-COREsm). In: *21st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)/27th International Congress on Chemotherapy (ICC)*. 2011 [Abstract P1538].
- [62] Bassetti M., Nicco E., Ginocchio F. et al. High-dose daptomycin in documented *Staphylococcus aureus* infections. *Int. J. Antimicrob. Agents* 36, 459-461, 2010.
- [63] Figueroa D.A., Mangini E., Amodio-Groton M., et al. Safety of high-dose intravenous daptomycin treatment: three-year cumulative experience in a clinical program. *Clin. Infect. Dis.* 49, 177-180, 2009.
- [64] Majcher-Peszynska J., Haase G., Sass M., et al. Pharmacokinetics and penetration of linezolid into inflamed soft tissue in diabetic foot infections. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 64, 1093-1100, 2008.
- [65] Brier M.E., Stalker D.J., Aronoff G.R., et al. Pharmacokinetics of Linezolid in subjects with renal dysfunction. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 47, 775-780, 2003.
- [66] Matsumoto K., Takeshita A., Ikawa K. et al. Higher Linezolid exposure and higher frequency of thrombocytopenia in patients with renal dysfunction. *Int. J. Antimicrob. Agents* 36, 179-181, 2010.
- [67] Nambiar S., Rellosa N., Wassel R.T. et al. Linezolid-associated peripheral and optic neuropathy in children. *Pediatrics* 127, 6, 1528-1532, 2011.
- [68] Beibei L., Yun C., Mengli C., et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. *Int. J. Antimicrob. Agents* 35, 3–12, 2010.
- [69] Dodds T.J., Hawke C.I. Linezolid versus vancomycin for MRSA skin and soft tissue infections (systematic review and meta-analysis). *ANZ. J. Surg.* 79, 629-635, 2009.
- [70] Bounthavong M., Hsu D.I. Efficacy and safety of linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) complicated skin and soft tissue infection (cSSTI): a meta-analysis. *Curr. Med. Res. Opin.* 26, 407-421, 2010.
- [71] Logman J.F., Stephens J., Heeg B., et al. Comparative effectiveness of antibiotics for the treatment of MRSA complicated skin and soft tissue infections. *Curr. Med. Res. Opin.* 26, 1565-1578, 2010.
- [72] Itani K.M., Dryden M.S., Bhattacharyya H., Kunkel M.J., Baruch A.M., Weigelt J.A. Efficacy and safety of linezolid versus vancomycin for the treatment of complicated skin and soft-tissue infections proven to be caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am. J. Surg.* 199, 804-816, 2010.
- [73] Gold H.S., Satish K.P. Antistaphylococcal agents. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 23, 99-131, 2009.
- [74] Eckmann C., Dryden M. Treatment of complicated skin and soft-tissue infections caused by resistant bacteria: value of linezolid, tigecycline, daptomycin and vancomycin. *Eur. J. Med. Res.* 15, 12, 554-563, 2010.
- [75] Nicolau D.P. Management of complicated infections in the era of antimicrobial resistance: the role of tigecycline. *Expert. Opin. Pharmacother.* 10, 1213-1222, 2009
- [76] Ellis-Grosse E.G., Babinchak T., Dartois N., et al. The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skinstructure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam. *Clin. Infect. Dis.* 41, 341-353, 2005.
- [77] Petersen P.J., Ruzin A., Tuckman M., et al. In vitro activity of tigecycline against patient isolates col-

- lected during phase 3 clinical trials for diabetic foot infections. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 66, 407- 418, 2010.
- [78] Paterson D.L., Bonomo R.A. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin. Microbiol. Rev.* 18, 657-686, 2005.
- [79] Livermore D.M., Sefton A.M., Scott G.M. Properties and potencial of ertapenem. *J. Antimicrob. Agents* 52, 331-344, 2003.
- [80] Shklyar A., Miller E.B., Landau Z. Efficacy of Ertapenem for Secondary Treatment of Diabetic Foot Infections. *Wounds* 22, 158-160, 2010.
- [81] Bassetti M., Righi E., Esposito S., Petrosillo N., Nicolini L. Drug treatment for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Future Microbiol.* 3, 6, 649-660, 2008.
- [82] Tascini C., Gemignani G., Palumbo F., et al. Clinical and microbiological efficacy of colistin therapy alone or in combination as treatment for multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* diabetic foot infections with or without osteomyelitis. *J. Chemother.* 18, 648-651, 2006.
- [83.] Graham D.R., Lucasti C., Malafaia O., et al. Ertapenem once daily versus piperacillin-tazobactam 4 times per day for treatment of complicated skin and skin-structure infections in adults: results of a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *Clin. Infect. Dis.* 34, 1460-1468, 2002.
- [84] Ertugrul M.B., Baktiroglu S., Salman S., et al. Pathogens isolated from deep soft tissue and bone in patients with diabetic foot infections. *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* 98, 290-295, 2008.
- [85] Martinez-Gomez Dde A., Ramirez-Almagro C., Campillo-Soto A., Morales-Cuenca G., Pagan-Ortiz J., Aguayo-Albasini J.L. Diabetic foot infections. Prevalence and antibiotic sensitivity of the causative microorganisms. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 27, 317-321, 2009.
- [86] Bansal E., Garg A., Bhatia S., Attri A.K., Chander J.. Spectrum of microbial flora in diabetic foot ulcers. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 51, 204-208, 2008.
- [87] Yoga R., Khairul A., Sunita K., Suresh C. Bacteriology of diabetic foot lesions. *Med. J. Malaysia* 61, 14-6, 2006.
- [88] Berendt A.R., Peters E.J., Bakker K., et al. Diabetic foot osteomyelitis: a progress report on diagnosis and a systematic review of treatment. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 24, 145-161, 2008.
- [89] Senneville E., Lombart A., Beltrand E., et al. Outcome of diabetic foot osteomyelitis treated nonsurgically: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 31, 637-642, 2008.
- [90] Esposito S., Leone S. Prosthetic joint infections: microbiology, diagnosis, management and prevention. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 32, 4, 287-293, 2008.
- [91] Blanes J.I.; Representatives of Spanish Society of Surgeons (ACS); Representatives of Spanish Society of Angiology and Vascular Surgery (SEACV); Representatives of Spanish Society of Emergency Medicine (SEMES); Spanish Internal Medicine Society (SEMI); Representatives of Spanish Society of Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC); Representatives of Spanish Society of Chemotherapy (SEQ). Consensus document on treatment of infections in diabetic foot. *Rev. Esp. Quimioter.* 24, 233-262, 2011.
- [92] Petronella P., Scorzelli M., Fiore A., Corbisiero M.C., Agresti E., Esposito S., Freda F. Antibiotic prophylaxis in catheter-associated urinary infections. *New Microbiol.* 35, 2, 191-198, 2012.
- [93] Esposito S., Esposito I., Leone S. Considerations of antibiotic therapy duration in community- and hospital-acquired bacterial infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 2012 Jul 24. [Epub ahead of print]
- [94] Rice L.B. The Maxwell Finland Lecture: For the duration - rational antibiotic administration in an era of antimicrobial resistance and *Clostridium difficile*. *Clin. Infect. Dis.* 46, 491-496, 2008.
- [95] Marvaso A., Esposito S., Noviello S., et al. Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy (OPAT) of diabetic foot infections with piperacillin/tazobactam. *Infezioni in Medicina* 10, 230-235, 2002.
- [96] Lipsky B.A., Pecoraro R.E., Larson S.A., Hanley M.E., Ahroni J.H. Outpatient management of uncomplicated lower-extremity infections in diabetic patients. *Arch. Intern. Med.* 150, 790-797, 1990.
- [97] Esposito S., Leone S., Noviello S., et al. Outpatient parenteral antibiotic therapy for bone and joint infections: an italian multicenter study. *J. Chemother.* 19, 4, 417-422, 2007.