

A diabéteszes láb infekciók konzervatív kezelése a legújabb ajánlások és szakirodalmi adatok alapján

Urbán Edit^{1,2}, Gajdács Mórió^{3,4}

¹Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet

²Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Transzlációs Medicina Intézet

³Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézet

⁴Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Mikrobiológiai Intézet

AUTHOR AFFILIATION

¹Department of Medical Microbiology and Immunology, University of Pécs Medical School

²Institute of Translational Medicine, University of Pécs Medical School

³Department of Pharmacodynamics and Biopharmacy, Faculty of Pharmacy, University of Szeged

⁴Institute of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Semmelweis University

CORRESPONDING AUTHOR

Márió Gajdács PharmD PhD

Department of Pharmacodynamics and Biopharmacy, Faculty of Pharmacy, University of Szeged

Discipline: microbiology, anaerobic bacteria, antibiotic

6720 Szeged, Eötvös utca 6., Hungary

Email: mariopharma92@gmail.com

Non-surgical therapy of diabetic foot infections based on recent guidelines and published data

ABSTRACT

Chronic, non-communicable diseases are affecting the lives of more and more people worldwide; due to obesity and inadequate eating habits, the proportion of diabetics is on an increasing trend globally. The development of a number of macro- and microangiopathic pathologies associated with the onset of diabetes affects the life expectancy of patients. Diabetic foot infection (DFI) is one of the most serious long-term complications of diabetes and may be considered an intersection of infectious and non-infectious diseases; these infections can significantly reduce the quality of life of affected patients. The purpose of this review was to summarize the latest recommendations for conservative (non-surgical) therapy for DFIs and diabetic foot osteomyelitis (DFO).

Keywords: diabetic foot infections, osteomyelitis, therapeutic failure, antibiotic, infection management, guideline

KIVONAT

A krónikus, nem fertőző betegségek egyre több ember életét befolyásolják világszerte; az elhízás és a nem megfelelő táplálkozási szokások következtében a diabéteszesek aránya globálisan növekvő tendenciát mutat. A diabétesz kialakulásával összefüggésben számos makro- és microangiopathiás elváltozás kialakulása befolyásolja a betegek életkilátásait. A „diabéteszes láb infekció” (DFI) a cukorbetegség hosszú távú szövődményei közül az egyik legsúlyosabb és a fertőzéses eredetű-, illetve nem fertőző betegségek határterületének tekinthető, mely jelentősen képes csökkenteni az érintett betegek életminőségét. A jelen közlemény célja a DFI-k és a diabéteszes láb infekció kórkép talaján kialakuló osteomyelitis (DFO) konzervatív terápiájára vonatkozó legfrissebb ajánlások összefoglalása.

Kulcsszavak: diabéteszes láb infekciók, osteomyelitis, terápiás kudarc, antibiotikum, fertőzés menedzsment, irányelv

DOI: 10.2478/orvtudert-2020-0006

Orvostudományi Értesítő 2020, 93(2): 53-62

Bevezető

Az alsó végtagok kifeléyesedése gyakori jelenség azokban a felnőttekben, akiket hosszú ideje kezelnek cukorbetegséggel (diabetes mellitus: DM), melynek hosszú távú szövődménye az artériás keringési elégtelenség és a perifériás neuropátia [1]. A cukorbeteg nagy hányada érintett lesz a láb fekélybetegségeivel életük során legalább egyszer, és ezen fekélyek több, mint felét egy felülfertőzés, majd a fertőzés kialakulása súlyosbítani fogja [1,2]. Az ún. diabéteszes láb infekciók (DFI; diabetic foot infections) jelentős morbiditási tényezőknek tekinthetők: a legfrissebb tanulmányok szerint a DFI-k jelentik a diabétesssel összefüggő hospitalizációk leggyakoribb okát, továbbá az alsó végtagi amputációkért is leggyakrabban ez a kórkép a felelős a fejlett országokban [3,4]. Becslések szerint minden 20 másodpercben egy cukorbeteg elveszíti az egyik alsó végtagját (vagy annak egy részét: lábujjamputációk) a cukorbetegség leggyakoribb szövődményének (>60%) a DFI-nek következtében [1,5]. A fekélyek osztályozására napjainkban a Wagner-féle klasszifikációt alkalmazzuk, melyben az alábbi beosztás érvényesül: a Grade 0 olyan beteget jelent, akiknél jelen van a alsó végtagok kifeléyesedésének kockázata, de az még nem alakult ki (de cellulitis vagy más elváltozás jelen lehet); a Grade I esetén felszíni fekélyesedés látható és a szubkután szöveti réteg is szemmel látható; a Grade II esetén már az inak és a mélyebb szöveti struktúrák is érintettek; a Grade III esetén a fekélyek már a mélyebb szöveti struktúrákig nyúlnak és általában lágyyszöveti abszcesszusokkal vagy osteomyelitisszel társulnak; a Grade IV-nál a fekélyes lábakon foltokban gangrenózus elváltozások láthatók, míg a Grade V esetén a lábakon a mély fekélyek mellett kiterjedt és mély gangrenózus elváltozások figyelhetők meg [1,5]. A besorolást még szokás kiegészíteni betűkódokkal is: az „A” besorolás esetén nincsen jelen infekció, a „B” besorolás fertőzés jelenlétére utal, a „C” besorolás ischaemia jelenlétét jelöli az alsó végtagon, míg a „D” besorolás esetén infekció és ischaemia is jelen van [1,5].

Az elmúlt két évtizedben számos szakmai szervezet hozott létre nemzetközi és nemzeti szintű, a diabéteszes láb prevencióját segítő és problémakörét tárgyaló irányelveket az egészségügyi szakemberek döntéshozatalának segítése céljából. Globálisan a Nemzetközi Diabéteszes Láb Munkacsoport (*International Working Group on the Diabetic Foot* [IWGDF]) már 1999 óta ad ki tekintélyes és a klinikai gyakorlatot jelentősen befolyásoló szakmai

irányelveket. Minden egyes ilyen irányelvet (guideline) a szakterület független szakértőiből álló nemzetközi testület dolgozza ki tudományosan szigorú kritériumok alapján, melyek közlésük előtt kiterjedt belső- és külső felülvizsgálatokon mennek keresztül. 2019 májusában az IWGDF hét új irányelvet tett közzé (amelyek között új javaslatok, illetve a meglévő irányelvek frissített változatai egyaránt szerepelnek) a diabéteszes láb állapotának osztályozására, megelőzésére, a sebek kezelésére, a perifériás érbetegségek menedzselésére és a megfelelő lábbelik viselésére (ún. off-loading, a súlypont áthelyezése az láb érintett régiójáról) vonatkozóan [5]. Ezek mindegyike megfelel a GRADE módszertannak (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), a bennük megválasztott klinikai kérdéseket pedig a PICO (*Patient-Intervention-Comparison-Outcome*) irányelvek alapján fogalmazták meg [6,7]. A DFI-ra vonatkozó irányelvet először 2004-ben közölte az IWGDF, melyet 2019-ben frissítettek utoljára a diagnosztika és a DFI-terápiára vonatkozó legújabb szisztematikus irodalmi áttekintések eredményeinek fényében [5]; az IWGDF ezen túlmenően a diabéteszes láb szövődményeként kialakuló osteomyelitis (DFO) kezelésére vonatkozóan is tett ajánlásokat [8,9]. Jelen összefoglaló közlemény célja, az irodalmi adatok, meglévő legfrissebb szakmai ajánlások alapján a DFI-k konzervatív kezelésére vonatkozó legújabb bizonyítékok és ajánlások összefoglalása és ismertetése.

A diabéteszes láb infekciók diagnosztikája

Klinikai diagnózis

A DFI-k diagnózisa területén az elmúlt 10 év nem sok újdonságot hozott, az első lépésnek továbbra is a beteg részletes anamnézisének felvételét és a fizikális vizsgálatot tartják [5]; a diagnózis felállításának feltétele az alábbi, a gyulladás meglétét bizonyító kardinális tünetek közül legalább kettőnek a megléte: bőrpír, meleg tapintású bőr, bőrkeményedések (induratiók) megléte, fájdalom vagy érzékenység tapintásra és gennyezés [10]. Ha a helyi manifesztációk a szisztémás gyulladásos reakció tüneteivel járnak együtt (láz, hidegrázás, leukocytosis, hemodinamikai instabilitás), akkor az állapotot súlyos infekcióként kell besorolni és kezelni. A legtöbb fertőző betegséggel ellentétben a DFI-ket nem tudjuk mikrobiológiai módszerekkel definiálni (kivételt képez a csontbiopszia mikrobio-

lógiai vizsgálata DFO-ban), mivel a legtöbb esetben olyan kolonizáló baktériumok találhatók, melyek legtöbbször nem tekintendők patogénnek. Az infekció klinikai diagnózisának vannak limitációi: nem fertőzőes eredetű kórképek is okozhatnak gyulladásos folyamatokat, a neuropátiában vagy arteriopátiában szenvedő betegeknél pedig nem mindig jelentkeznek a gyulladásos tünetek [10]. A fertőzés által érintett, de ischaemiás végtag csak kismértékű erüthemat és induratiót fog mutatni, de a végtag bőrvörösséget egy nem fertőzőes eredetű kórkép miatt is mutathat. Az előrehaladott neuropátia következtében a páciens nem feltétlenül fog fájdalomra vagy érzékenységre panaszkodni, de ezeknek a tüneteknek (pl. akut Charcot neuropátia esetén) nem fertőzőes eredetű kórkép is lehet az oka. Ennek következtében a legtöbb szakember a fertőzés igazolására „másodlagos” paramétereket javasol, mint a granulációs szövet túltengése a seb környékén vagy a bűzös szag [11].

A DFO által érintett betegek általában nem lázasak és a laboratóriumi paramétereikben sem láthatók emelkedések a gyulladásos paramétereikben [2]. A DFO gyanújának fel kell merülnie olyan betegek esetén, akiket a cukorbetegség régióta érint és a lábra nehezedő nyomás helyén (lábujjak, metatarsophalangealis ízület vagy sarokcsont környéke) jelen van egy mély fekély (különösen az ún. „sausage toe” megjelenése, ami duzzadt, erythematosis ujjakat jelent, ahol hiányoznak a normál szöveti határok) [2]. Ha az anamnézisben alsó végtagi amputáció vagy hosszú ideig fennálló fekély szerepel, az szintén erősíti a DFO gyanúját [10,12,13]. Egy $>2\text{ cm}^2$ méretű nem traumatikus krónikus fekély jelenléte 56-58%-os szenzitivitással és 77-92%-os specificitással tudja előre jelezni a DFO klinikai diagnózisát [14,15]. Más tanulmányok pedig azt találták, hogy egy $>4,5\text{ cm}^2$ méretű fekély jelenléte háromszorosára növeli a DFO kialakulásának kockázatát; hasonlóan, egy 3 mm-nél mélyebb fekély 2,5-szeresére növeli a DFO kockázatát [16]. Következésképpen, a fekély méretére vonatkozóan egy $>2\text{ cm}^2$ -es, míg a mélységére vonatkozóan egy $>3\text{ mm}$ -es „cut-off” érték bevezetése hasznos lehet a klinikai diagnózis felállításakor [12-21]. A „probe-to-bone” teszt egy egyszerű és gyorsan alkalmazható módszer a DFO diagnózisában: ha a fekélybe helyezett kemény fémesszközzel egy kemény anyagot észlelünk (csontot), a teszt pozitívnak tekinthető [22]. Különböző vizsgálatok eredményei alapján a probe-to-bone teszt érzékenysége 38 és 94% között mozog [23-25]. A sebbázison szabad

szemmel látható csontszövet, vagy a csont-tüskék jelenléte a kötszeren szintén fontos indikátorai a csontszöveti érintettségnek [26].

Laboratóriumi paraméterek, képalkotó diagnosztika

A DFO-val érintett betegekben a leukocita-számban általában nem láthatók eltérések, ezért a szérumban C-reaktív protein (CRP) és a prokalcitonin (PCT) értékeknek lehet diagnosztikus értéke [27-29]. Azoknak a betegeknek, akik kizárólag lágyrészfertőzés-érintettségű súlyos DFI-ben szenvednek, általában magasabbak a gyulladásos paramétereik és a leukocita-számuk, mint azoknál a betegeknél, akik krónikus DFO-ban szenvednek. A leghasznosabb gyulladásos marker a DFO-ban a jelentősen megemelkedett erythrocyta ülepedés ráta (ESR $>70\text{ mm/h}$), különösen, ha az említett laboreltérésre nincs más magyarázat [30]. A klasszikus röntgen (RTG)-felvétel általában az első képalkotó diagnosztikai eljárás, amelyet igénybe vesznek a DFI-k csont-érintettségének meghatározásához. Azokban a betegekben, ahol a DFO diagnózisa a klinikai kép és a RTG-felvétel alapján valószínűsíthető, az IWGDF további radiológiai módszer alkalmazását nem írja elő [31]. Azonban ha a DFO diagnózisa továbbra is kérdéses, a további képalkotó módszerként döntően a mágneses magrezonancia képalkotást (MRI) javasolják [32]. Habár a modern leukocita-jelölt radionuklid szkennelómódszerek, pozitron-emissziós tomográfia (PET) és a SPECT (single photon emission computed tomography) az MRI-hez hasonlóan hasznosak lehetnek, az MRI előnyei közé tartozik a készülék szélesebb körű elérhetősége és az, hogy alkalmazása során nem tesszük ki a betegeinket ionizáló sugárzásnak [33]. A fejlődő országokban (ahol a képalkotó diagnosztikai eljárások elérhetősége korlátozott vagy azok rendkívül drágák) a klinikusok gyakran csak RTG-felvételekkel dolgoznak; ezek pár hét eltéréssel megismételhetők a diagnózis bizonyítása és a terápia hatékonyságának monitorozása céljából [34]. Mind a klinikusoknak, mind a radiológus szakorvosoknak figyelembe kell venniük, hogy egyes nem fertőzőes kórképek (pl. traumás sérülések, korábbi sebészeti beavatkozások az alsó végtagon, akut Charcot neuropátia) csökkenthetik az MRI és egyéb képalkotó diagnosztikai módszerek szenzitivitását és specificitását [35]. Az angiográfiás vizsgálatokat általában csak azokban a betegekben ajánlják, akiknél bizonyítottan fennáll súlyos perifériás érbetegség (és akiknél szükség lehet revascularisációra).

Csontbiopszia, mikrobiológiai mintavétel

Bár a csontbiopszia vétele nem mindig szükséges, a DFO diagnózisának legelfogadottabb kritériumai közé tartozik a csontszövet vétele mikrobiológiai tenyésztés vagy szövettani vizsgálat (ideális esetben mindkettő) elvégzése céljából. A csontszövet tenyésztéses vizsgálata előnyös lehet, hiszen információhoz juthatunk a kórokozó(k) jellegével és azok antibiotikum-érzékenységeivel kapcsolatban; azokban megjegyzendő, hogy a módszer érzékenysége csökken a közelmúltban vagy aktuálisan adott antibiotikum-terápia következtében, illetve a kontaminások fals-pozitív eredményekhez vezethetnek [36,37]. A hisztopatológiai vizsgálatok előnye, hogy az antibiotikum-terápia nem befolyásolja a kimenetelüket, azokban általánosan elfogadott kritériumok a fertőzések diagnózisára nem állnak rendelkezésre. A DFO-ra jellemző szövettani eltérések közé tartozik a gyulladásos sejteket (neutrophil granulocyták, lymphocyták, hystiocyták) tartalmazó aggregátumok megjelenése, a trabekuláris csont eróziója, változások a csontvelő szerkezetében (zsírszövet elvesztése, fibrózis) és a reaktív csontlerakódások [34]. Egy elérhető tanulmányban vizsgálták a mikrobiológiai vizsgálat jelentőségét a DFO diagnózisában, ahol a szenzitivitást 92%-ban, a specificitást pedig 60%-ban állapították meg [33]. Természetesen – hasonlóan más ortopédiai jellegű infekciókhoz – a vizsgálatok eredménye nagymértékben függ az intraoperatív mintavételi technikától (a kontamináció elkerülése érdekében) és attól, hogy a beteg részesült-e antibiotikum-terápiában a mintavétel alatt [38].

A 2019-ben közzétett IWGDF irányelv továbbra is megerősíti az előző szakmai dokumentumokban közölt ajánlást, miszerint a nem fertőzött felszíni sebekből ne történjen mikrobiológiai mintavétel, mivel ezek nem igényelnek antibiotikum-terápiát és egy „pozitív” tenyésztési eredmény arra sarkallhatja a klinikust, hogy feleslegesen antibiotikum-terápiát rendeljen el [5,12,16]. A fertőzött sebek esetén a szövetminta vételére van szükség, ami történhet egy hosszadalmas, felszíni dekontaminációt követő nyálkahártya kaparékok mintavétellel (curettage) vagy biopsziával. A szövetmintákkal összehasonlítva a felszíni tamponos mintavétel során sokkal gyakoribb a kolonizáló mikroorganizmusok kitenyésztése és a valós patogének elenyésző arányú izolálása [33,39,40]. A Wagner-féle klasszifikáció figyelembe vételével a I-es és II-es besorolású betegek esetén általában nincs szükség

mikrobiológiai mintavételre, a III-as és IV-es besorolás esetén a tenyésztés aerob baktériumok irányába, míg az V-ös besorolás esetén a mélyebb szöveti rétegekből kell mintát venni anaerob tenyésztés céljából [1,5].

Ha csak lehetséges, a mintavételnek az empirikus antibiotikum-terápia megkezdése előtt kell, hogy történjen, hogy elkerülhessük a fals-negatív tenyésztési eredményeket [36]. Az új (molekuláris) diagnosztikai technológiák bevezetése ugyan több DFI patogén azonosítását teszi lehetővé, az IWGDF irányelvek továbbra is a klasszikus, tenyésztésen alapuló technikákat részesítik előnyben a kórokozók identifikálására; ennek oka az, hogy egyelőre nincsen elég bizonyíték arra, hogy a terápia kiterjesztése az „újonnan” azonosított izolátumokra klinikai előnyökkel jár, míg a feleslegesen széles spektrumú szerek alkalmazása egyértelműen káros (azok mellékhatásai miatt) [41,42]. Általánosságban elmondható, hogy az új mikrobiológiai diagnosztikai technológiák helye a DFI/DFO infekciók terápiájának optimalizálásában még további vizsgálatokra szorul.

A mérsékelt égövi földrajzi régiókban szinte az összes vizsgálat a *Staphylococcus aureus* (ezen belül is egyes területeken az MRSA) szerepét emeli ki, mint a legfontosabb patogén mind a bőr- és lágyrészinfekciókban, mind a csontszövetet érintő infekciókban. A forró égövi, illetve trópusi országokból származó újabb tanulmányok (kifejezetten India, Délkelet-Ázsia és a Közel-Kelet) a Gram-negatív aerob baktériumok (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas* spp.) dominanciájáról és a kevert fertőzések jelentőségéről számolnak be [10,43]. Kevésbé gyakran, de előfordulnak akut, phlegmone-szerű vagy lymphangitis-szerű DFI-k, amelyeket β -haemolizáló (gyakran B-csoportú) streptococcusok okoznak [44]. Az *Enterococcus* spp. nagyon ritka a mérsékelt égövben, de az arányuk a DFI-kben a többi ortopédiai jellegű fertőzéshez képest magas; a leggyakrabban mint kópatogének vannak jelen (az esetek kb. 30%-ban) polimikrobiális fertőzésekben [45]. Fontos megjegyezni, hogy a diabétesz miatt immunkárosodott állapotban lévő betegben szinte bármelyik baktérium – még a relative avirulens koaguláz-negatív *Staphylococcus* fajok és a *Corynebacterium* spp. is – okozója lehet DFI-nek. Számos tanulmány ezen felül rámutatott arra, hogy a multidrog-rezisztens (MDR) izolátumok aránya is növekvő tendenciát mutat az egészségügyi ellátással összefüggő DFI-k kórokozóinak között [10].

A diabéteszes láb infekciók terápiája

Általános megfontolások az antibiotikum-terápiában

A korábban megjelent ajánlásokkal összhangban, az új irodalmak és az IWGDF irányelv is azt javasolja, hogy a nem fertőzött sebeket ne kezeljék antimikrobiális szerekkel, hiszen a klinikai bizonyítékok nem igazolják, hogy a kezelés csökkentené a manifeszt infekciók kialakulásának lehetőségét vagy elősegítené a sebgyógyulást [5]. Természetesen, a fertőzött bőr- és lágyrész vagy csontszövet igazolása esetén antibiotikum alkalmazására van szükség [5,12]. Súlyos DFI által érintett vagy szepszis tüneteit mutat e beteg esetén a legajánlatosabb azonnali, széles spektrumú antibiotikum-terápiát indítani (az elérhető klinikai és epidemiológiai adatok függvényében), preferálva a parenterális adagolást. A kevésbé súlyos infekciókban a terápia kiválasztása célzottabb lehet és orálisan is adagolható. A tenyésztési eredmények és az antibiotikum-érzékenységi vizsgálatok megérkezése után célzott terápiára kell váltani, a terápiára adott klinikai válasz függvényében (**1. táblázat**) [46].

A legtöbb klinikai szituációban az empirikus antibiotikum-terápia spektrumának tartalmaznia kell a *S. aureus*-t (ami általában fedi a streptococcusokat is), ami a leggyakoribb patogén bőr-lágyrész és csontszöveti infekciókban [47]. Középsúlyos-súlyos DFI-k esetén javasolt a spektrum kiszélesítése Gram-negatív baktériumok irányába, ha az epidemiológiai adatok szerint ezek a baktériumok gyakran fordulnak elő. A bűzös szagú vagy ischaemiás területekkel rendelkező DFI-k kialakításában számítani kell az obligát anaerob baktériumok kóroki szerepére, főként, ha a mikrobiológiai laboratórium rendelkezik az anaerob kórokozók tenyésztéséhez szükséges technikai körülményekkel [48]. Ezek a baktériumok szinte mindig részei a polimikrobiális fertőzéseknek, azonban a jelenleg elérhető kutatások nem bizonyítják azt, hogy az obligát anaerob baktériumokra ható célzott terápia jelentősen megváltoztatná, vagy javítja a klinikai kimenetelt. Azon DFI-k esetében viszont, ahol az anaerob baktériumok szerepe egyértelmű (főként a *Clostridium* fajok esetében), szinte mindig szükség van sebészeti beavatkozásra, a fertőzött- vagy nekrotikus szövet sebészi eltávolítására [49]. Az elv az, hogy a klinikusok az empirikus terápia jellegét a DFI súlyossága és a helyi epidemiológiai viszonyok alapján válasszák ki; ezek az elvek a célzott terápiára is vonatkoznak, azonban itt már figyelembe kell venni olyan gyakorlati tényezőket, mint pld. az érintett páciens egyéb alapbetegségei, az adott antimikrobiális szerek

elérhetősége és ára és az antibiotikum stewardship ajánlások. Súlyos infekciók (illetve középsúlyos infekciónál, amelyeket a gangrenosus elváltozások, nekrosis, mély tályogok, kompartment szindróma vagy súlyos végtagi ischaemia bonyolít) esetén ajánlott továbbá egy sebészeti konzílium kérése is [50].

Összességében egyik antibiotikumról vagy antibiotikum-kombinációról sem bizonyították, hogy jelentősen hatékonyabb lenne a többtől; a 2015-ben megjelent Cochrane szisztematikus áttekintés (amely szisztémás antibiotikumok hatékonyságát hasonlította össze DFI-ben) 20 klinikai vizsgálat és 3791 beteg eredményei alapján arra a következtetésre jutott, hogy egyik szer vagy kombináció sem mutatott átütő hatékonyságot a többihez képest, kivéve a tigecklin, amely kevésbé hatékonynak bizonyult az ertapenem±vankomycin terápiánál, és több mellékhatással is rendelkezett [51]. Az IWGDF által 2019-ben végzett szisztematikus irodalmi áttekintés hasonló következtetést vont le; azonban az utóbbi esetén megjegyzendő, hogy a szakértői munkacsoport vélekedése és tapasztalatai (legalábbis részben) befolyásolhatták az irodalom feldolgozását [9]. A *P. aeruginosa* kóroki szerepét (különböző mértékben, de leggyakrabban a trópusi országokban) egyre több tanulmány emeli ki DFI-ben és DFO-ban; ez azért jelentős, mert ez a faj természetesen rezisztenciával bír a klasszikus β-laktám antibiotikumokkal szemben, tehát ha DFI-ben *Pseudomonas* érintettségre van gyanú, specifikus terápia van szükség [52]. Ebben az esetben olyan szerek alkalmazására van szükség, amelyek csak parenterális formában elérhetőek (ceftazidim, cefepim, karbapenemek, aztreonam), és alkalmazásuk esetenként szemben áll az antibiotikum stewardship tevékenységekkel [53]. Ezt bizonyítja az Amerikai Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központ (CDC) által kiadott antibiotikum stewardship irányelv, ami nem javasolja az anti-*Pseudomonas* hatással rendelkező β-laktám antibiotikumok és anti-anaerob szerek empirikus alkalmazását, kivéve, ha igazolható klinikai gyanú van az érintett baktériumok kóroki szerepére [54,55].

Multidrog-rezisztens (MDR) infekciók, biofilm

A szakirodalomban jelenleg elérhető adatok ellentmondásosak azzal kapcsolatban, hogy a meticillin-rezisztens *S. aureus* (MRSA) által okozott infekciók, vagy az egyéb kórokozók által termelt különféle virulencia-faktorok rosszabb klinikai kimenetelt eredményeznek-e DFI-ben [47,56]. Egy nemrégiben közölt részletes szakirodalmi

áttekintés nem talált különbséget az MRSA-DFI-k és a rosszabb klinikai kimenetek között, amit a CDC bőr-és lágyrész infekciókra vonatkozó irányelve is alátámasztott [55,57]. Több új, Gram-pozitív-ellenes hatással rendelkező antibiotikumot hoztak forgalomba az elmúlt években (lipoglikopeptidek, tedizolid), azonban a valós helyük a klinikai gyakorlatban még nem ismert, illetve fontos megjegyezni, hogy a 21. század kezdetével a rezisztens Gram-negatív baktériumok súlyosabb terápiás problémát jelentenek, ahol viszont a következményes rosszabb prognózist már számos tanulmány bizonyította [58]. A MDR (Multi Drug rezisztens) Gram-negatív kórokozók kezelése rendkívül nehézkes, hiszen a legtöbb új, széles-spektrumú szer csak intravénásan adható (a fluorokinolonokra, szulfamethoxazol/trimetoprimre és a kloramfenikolra pedig a legtöbb izolátum már rezisztens), ezért ezeket a betegeket gyakran hospitalizálni kell [59]. A klinikusok gyakran nem fordítanak elég figyelmet a bakteriális biofilmre a DFI-ben. A biofilmképző baktériumok a termelt exopoliszacharid mátrixnak köszönhetően bizonyos fokú védekezést élveznek a szervezet immunsejtjeivel szemben és az antibiotikumok nem képesek megfelelő koncentrációban odadiffundálni a baktériumsejtekhez; a biofilmképzés jelentősen hozzájárul a krónikus infekciók kialakulásához (az esetek 30-60%-ban) [60]. A releváns kórokozók közül a nem fermentáló Gram-negatív baktériumok (*A. baumannii*: 60-62%, *P. aeruginosa*: 50-52%) és a bélbaktériumok (pl. *Klebsiella pneumoniae*: kb. 40%) a leggyakoribb biofilm-képzők, míg a Gram-pozitívak esetén ez az arány jóval alacsonyabb (15-25%) [48]. Sajnálatos módon a biofilm-képzés gyakran párosul az MDR vagy XDR (kiterjedt gyógyszer-rezisztencia) fenotípussal, jelentős kihívás elé állítva a kezelőorvosokat [61]. A biofilm szerkezeti tulajdonságait és az azt kialakító mikrobiomot molekuláris és mikroszkópos módszerekkel lehet feltérképezni, azonban szükség lenne egyszerű, a mindennapi gyakorlatban alkalmazható módszerekre a biofilm kimutatására [62]. A biofilm-termelő kórokozók által okozott infekciókban a rifampicin az egyedüli antibiotikum, melynek szerepét kiemelték az előnyösebb klinikai kimenetel szempontjából [63]. Hasonlóan a staphylococcusok által okozott, implantátummal kapcsolatos fertőzésekhez, a rifampicin adagolása kombinációban egy másik antibiotikummal feltételezhetően hozzájárulhat a DFI/DFO hatékonyabb kezeléséhez. Ez a hipotézis nem újkeletű, egy nem randomizált obszervációs vizsgálatban 17 beteget kezeltek ofloxacin-rifampicin kombinációval, melynek

eredményeképpen a kezelték 88%-ban remisszió alakult ki [64]. Egy amerikai veteránkórházban összehasonlították diabéteszes, DFI-ben szenvedő, rifampicin-kezelt és nem kezelt betegek klinikai kimeneteleit: azt találták, hogy a rifampicinnel kezelt csoportban általánosságban jobb klinikai kimeneteket és kevesebb komplikációt (pl. amputációt) figyeltek meg; azonban megjegyzendő, hogy ezen csoport betegeinél alacsonyabb volt az átlagéletkor, kevesebb krónikus betegséggel rendelkeztek és több volt az infektológussal történő konzultáció is kezelésük során [65]. A rifampicin jótékony hatásának igazolására szükség lenne egy prospektív randomizált klinikai vizsgálatra.

Ajánlások a terápia időtartamára, az adagolás módjára

A fertőzött és nekrotikus csontszövet sebészi eltávolítása a krónikus DFO-k kezelésének standard módszere [8]; azonban számos esetismertetés támasztja alá, hogy egy megfelelő compliance-ű beteg esetén, még előrehaladott csontdestrukció esetén is, a szakszerű sebkezelés és a megfelelő segédeszközök alkalmazása mellett az idejében elkezdett antibiotikum-terápia legalább olyan hatékony lehet a fertőzés menedzsmentjében [66,67], mint a sebészi beavatkozás. Egy kisebb randomizált klinikai vizsgálatban a lábfej első részét érintő DFO-k kezelésében összehasonlításra került az önmagában alkalmazott antibiotikum-terápia (90 napig adva) és a nem agresszív sebészi terápia (csak a fertőzött csontszövet eltávolítása kombinálva rövidtávú antibiotikum-terápiával) klinikai hatékonysága; a vizsgálatban a két betegcsoportban nem különböztek a klinikai kimenetek [68,69]. Tone és mtsai. a DFO-kezelési hatékonyságát hasonlították össze 6 hetes vs. 12 hetes antibiotikumos terápiával: ebben a multicentrikus vizsgálatban sem volt jelentős eltérés a két csoport között [70]. A bőr-lágyrészt érintő DFI-k esetén a terápia szükséges hossza kevésbé tisztázott és nagymértékben függhet az egyéni érintettségtől és a sebészi beavatkozás mértékétől; a legtöbb ajánlás 1-3 hét közötti időtartamot javasol, a legújabb IWGDF irányelv 1-2 hetes időtartamot ír elő. Az antibiotikum-terápia minimális hosszát nagyon nehéz meghatározni, illetve más paraméterekre (pl. vércukorszint, lábhigiéne, obesitas, sebészeti kezelés) való odafigyelésnek talán nagyobb jelentősége is lehet a gyógyulás és a rekurrencia megelőzése szempontjából [71].

Hagyományosan a parenterális kezelési utat tekintik a legmegfelelőbb választásnak az antibiotikum-terápia kezdetén minden súlyos és középsúlyos DFI esetén, melyet a *per os* kezelésre való váltás követ, ha a megfelelő antimikrobiális szerek elérhetőek és a beteg állapota megfelelő

mértékben javult [34,48]. Egyre több vizsgálati eredmény mutat rá arra, hogy a legtöbb enyhe és középsúlyos DFI kezelésére alkalmas az orálisan kezdett kezelés is, sőt, egyes enyhe DFI-k esetén a sebtoalett önmagában is elegendő kezelés lehet; erre azonban jelenleg kevésbé meggyőző az evidencia és nem is támogatja a 2019-es IWGDF irányelv [5]. A DFO-k esetén IWGDF nem javasol 6 hétnél hosszabb terápiát, ha a beteg állapota nem javul az első pár hetet követően, akkor megfontolandó a csontbiopszia vétele mikrobiológiai tenyésztéshez, sebészeti terápia bevezetése vagy egy alternatív antibiotikum-terápiára váltás [5,34,48]. Ha egy DFO-s beteg esetén a nekrotikus csontszövetet teljes egészében eltávolították, a legtöbb irányelv egyetért, hogy csupán 2-5 napos antibiotikum-terápia szükséges [72]. Fontos kiemelni azonban, hogy néhány vizsgálatban azt figyelték meg, hogy a betegek több mint 30%-ában reziduális osteomyelitis alakul ki a külsőleg egészségesnek tűnő csontszövetben; ezért az IWGDF ajánlása, hogy az ép csontszövet marginális részéből készüljön biopszia mikrobiológiai tenyésztés céljából [5]. Hasonlóan vitatott a szükséges antibiotikum-terápia alkalmazási ideje a kuratív amputációkat követően.

Kevés vizsgálat történt eddig, így nem áll rendelkezésre megfelelő számú adat a topikus antibiotikumok alkalmazására vonatkozóan a DFI-k kezelésében; ezek a vizsgálatok döntően a lokálisan alkalmazott mupirocin, bacitracin, polymyxin B, neomycin és a gentamicin hatékonyságát vizsgálták [73]. Ezekben a vizsgálatokban a topikus antibiotikumokat döntően enyhe DFI-kben alkalmazták a különféle sebkezelési beavatkozásokkal együtt, ezért önálló klinikai hatékonyságukat nagyon nehéz megítélni. Egy nemrégiben közzétett klinikai tanulmányban gentamicin-kollagén szivaccsal történő kezelést hasonlítottak össze a klasszikus sebkezeléssel enyhe DFI-ben, ahol az antibiotikummal kezelt szivacs nem bizonyult hatékonyabbnak [74]; hasonló eredményre jutott egy másik vizsgálat, ahol szintén gentamicin-kollagén szivacsot alkalmaztak kiegészítő terápiában szisztémás antibiotikumok adása mellett, középsúlyos és súlyos DFI kezelésében [75]. Mivel nem rendelkezünk meggyőző klinikai bizonyítékokkal a topikus antibiotikumok alkalmazását illetően (és annak érdekében, hogy ne segítsük elő a rezisztencia kialakulását) az IWGDF irányelv a topikus szerek alkalmazásának kerülését javasolja. Néhány

1. táblázat. A DFI-kre és az osteomyelitisre vonatkozó terápiás stratégiák a klinikai kép

| Kevésbé súlyos lágyrészi fertőzés/érintettség | |
|---|--|
| enyhe forma, stabil beteg esetén: | elhalt szövet rendszeres eltávolítása, odafigyelés az érintett láb ápolására, off-loading |
| ha szükséges az antibiotikum-terápia: | klindamycin, szulfametoxazol/trimetoprim, amoxicillin/klavulánsav ^{1,2} , kinolonok ¹ |
| Középsúlyos lágyrésziinfekció | |
| orális antibiotikum-terápia: | klindamycin, kinolonok, szulfametoxazol/trimetoprim, doxyciklin, amoxicillin/klavulánsav |
| intravénás antibiotikum-terápia: | β-laktám antibiotikumok ² |
| Súlyos lágyrésziinfekció | |
| szepszis nem igazolt: | intravénás amoxicillin/klavulánsav, beteg berendelése fekvőbeteg-intézménybe, megfigyelés |
| igazolt szepszis/más rizikófaktor jelenléte: | azonalli piperacillin/tazobaktám vagy karbapenem-terápia fulmináns szepszis vagy szeptikus shock esetén, konzultáció infektológussal |
| Polimikrobiális lágyrésziinfekciók | |
| a legfontosabb 2-3 kórokozót fedő spektrumú szerek (ebbe ne tartozzanak bele a seb széléről izolált baktériumok) | |
| Osteomyelitis | |
| célzott antibiotikum-terápia javasolt a mikrobiológiai vizsgálatok eredményének függvényében, a csontszövetből izolált minden baktérium figyelembe vételével. A választható antibiotikumok megegyeznek a lágyrésziinfekcióknál felsorolt antibiotikumokkal. | |

¹ Gyakran túl széles spektrumúak, leginkább empirikus vagy polimikrobiális infekció gyanúja esetén javasoltak. Mikrobiológiai vizsgálati eredmények ismeretében szűkebb spektrumúra cserélendők.

² Ha a cephalosporinok használhatóak: cephalosporinokat adni. Ha teljes a β-laktám-keresztallergia, akkor javasolt a konzultáció infektológussal.

tanulmány ígéretes eredményeket mutatott fel a méz antibakteriális hatásáról, azonban ezzel kapcsolatban sem rendelkezünk megfelelően jól definiált klinikai vizsgálati eredménnyel [5].

Összefoglalás

A krónikus, nem fertőző betegségek egyre több ember életét befolyásolják világszerte; az elhízás és a nem megfelelő táplálkozási szokások következtében a diabéteszesek aránya globálisan növekvő tendenciát mutat. A diabétesz kialakulásával összefüggésben számos makro- és mikro-angiopátiás elváltozás kialakulása befolyásolja a betegek életkilátásait. A diabéteszes láb infekció (DFI) a cukorbetegség hosszú távú szövődményei közül az egyik legsúlyosabb, és a fertőző-, illetve nem fertőző betegségek határterületének tekinthető, mely jelentősen képes csökkenteni az érintett betegek életminőségét. A jelen közlemény célja a DFI-k és a diabéteszes láb infekciók talaján kialakuló osteomyelitis (DFO) konzervatív terápiájára vonatkozó legfrissebb ajánlások összefoglalása volt. A DFI-k gyakorisága és a terápiás nehézségek következtében feltételezhető, hogy ez egy olyan, gyakori kórkép, amely világszerte hozzájárulhat az antibiotikumok túlhasználatához. A helytelenül alkalmazott antibiotikum-terápia – mely valószínűleg nem fog jelentősen hozzájárulni a betegek klinikai kimenetelének javításához – jelentős többletköltségekkel, gyógyszer-alkalmazáshoz kapcsolódó mellékhatásokkal és a rezisztencia-helyzet súlyosbításával jár együtt. Az evidenciák figyelembe vételével a leghatékonyabb antibiotikum „spóroló” intervenció a pontos DFI diagnózis mielőbbi felállítása, a legszűkebb spektrumú antibiotikum alkalmazása (a mikrobiológiai tenyésztési eredmények ismeretében) és a terápia legrövidebb ideig történő alkalmazása.

Köszönetnyilvánítás

Gajdács Máriót a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Ösztöndíja (BO/00144/20/5), az Új Nemzeti Kiválóság Program (ÚNKP) Bolyai+ Ösztöndíja (ÚNKP-20-5-SZTE-330) és az ESCMID “30 under 30” Award támogatta.

Irodalom

1. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376: 2367-75.
2. Ertugrul MB, Baktiroglu S. Diabetic foot and osteomyelitis. *J Klimik.* 2005; 1: 8-13.
3. Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, Peters EJ, Lipsky BA. Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system. *Clin Infect Dis.* 2007; 44: 562-5.
4. Ndosi M, Wright-Hughes A, Brown S, et al. Prognosis of the infected diabetic foot ulcer: a 12-month prospective observational study. *Diabet Med.* 2018; 35: 78-88.
5. IWGDF Guideline on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes [https://iwgdfguidelines.org/wp-content/uploads/2019/05/05-IWGDF-infection-guideline-2019.pdf] (Elérve: 2020.09.23)
6. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moher J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ.* 2016; 353: 2089.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008; 336: 924-6.
8. Senneville E, Abbas ZG, Aragón-Sánchez J, et al. Diagnosis of infection in the foot in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metabol Res Rev.* 2019; 36: 3281.
9. Peters EJG, Senneville E, Abbas ZG, et al. Interventions in the management of infection in the foot in diabetes: a systematic review (update). *Diabetes Metabol Res Rev.* 2020; 36: 3282.
10. Uçkay I, Gariani K, Pataky Z, Lipsky BA. Diabetic foot infections: state-of-the-art. *Diabetes Obes Metab.* 2014; 16: 305-16.
11. Rosskopf AB, Loupatatzis C, Pfirrmann CWA, Böni T, Berli MC. The Charcot foot: a pictorial review. *Insights Imaging.* 2019; 10: 77.
12. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.* 2012; 54: 132-73.
13. Rajbhandari SM, Sutton M, Davies C, et al. 'Sausage toe': a reliable sign of underlying osteomyelitis. *Diabet Med.* 2000; 17: 74-7.
14. Ertugrul BM, Savk O, Öztürk B, Çobanoğlu M, Öncü S, Sakarya S. The diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: examination findings and laboratory values. *Med Sci Monit.* 2009; 15: 307-12.
15. Newman LG, Waller J, Palestro CJ, et al. Unsuspected osteomyelitis in diabetic foot ulcers. Diagnosis and monitoring by leukocyte scanning with indium in 111 oxyquinoline. *JAMA.* 1991; 266: 1246-51.
16. Tülek N, et al. A prospective, multi-center study: factors related to the management of diabetic foot infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012; 31: 2345-2352.
17. Berendt AR, Peters EJ, Bakker K, et al. Diabetic foot osteomyelitis: a progress report on diagnosis and a systematic review of treatment. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008; 24: 145-61.
18. Butalia S, Palda VA, Sargeant RJ, Detsky AS, Mourad O. Does this patient with diabetes have osteomyelitis of the lower extremity? *JAMA.* 2008; 299: 806-13.

19. Cavanagh PR, Lipsky BA, Bradbury AW, Botek G. Treatment for diabetic foot ulcers. *Lancet*. 2005;366: 1725-35.
20. Gajdács M, Spengler G, Urbán E. Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria: Rubik's Cube of Clinical Microbiology? *Antibiotics* 2017; 6: 25.
21. Lipsky BA, Peters EJ, Senneville E, et al. Expert opinion on the management of infections in the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012; 28: 163-78.
22. Ertuğrul MB, Baktıroğlu S, Aksoy M, Çalangu S. Diabetic foot and infection. *J Klimik*. 2004;17: 3-12.
23. Lipsky BA. Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. *Clin Infect Dis*. 1997; 25: 1318-1326.
24. Lipsky BA. Bone of contention: diagnosing diabetic foot osteomyelitis. *Clin Infect Dis*. 2008; 47: 528-30.
25. Lipsky BA. Diagnosing and Treating Diabetic Foot Infections. *Klimik Derg*. 2009; 22: 2-13.
26. Lam K, van Asten SA, Nguyen T, La Fontaine J, Lavery LA. Diagnostic Accuracy of Probe to Bone to Detect Osteomyelitis in the Diabetic Foot: A Systematic Review. *Clin Infect Dis*. 2016;63: 944-8.
27. Uzun G, Solmazgöl E, Çürüksulu H, et al. Procalcitonin as a diagnostic aid in diabetic foot infections. *Tohoku J Exp Med*. 2007; 213: 305-12.
28. Ertuğrul MB. Diabetic foot infections. *Türkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics*. 2010; 3: 46-56.
29. Van Asten SA, Jupiter DC, Mithani M, La Fontaine J, Davis KE, Lavery LA. Erythrocyte sedimentation rate and C- reactive protein to monitor treatment outcomes in diabetic foot osteomyelitis. *Int Wound J*. 2017;14: 142-8.
30. Jeffcoate WJ, Lipsy BA. Controversies in diagnosing and managing osteomyelitis of the foot in diabetes. *Clin Infect Dis*. 2004; 39: 115-22.
31. Beaman FD, Wessell DE, Cassidy RC, et al. ACR Appropriateness Criteria® Suspected Osteomyelitis of the Foot in Patients with Diabetes Mellitus. Expert Panel on Musculoskeletal Imaging. *J Am Coll Radiol*. 2019; 16: 440-50.
32. Llewellyn A, Jones-Diette J, Kraft J, Holton C, Harden M, Simmonds M. Imaging tests for the detection of osteomyelitis: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2019;23: 1-128.
33. Ertuğrul MB, Baktıroğlu S, Salman S, et al. The diagnosis of osteomyelitis of the foot in diabetes: microbiological examination vs. magnetic resonance imaging and labelled leucocyte scanning. *Diabet Med*. 2006; 23: 649-53.
34. Gariani K, Uçkay I, Lipsky BA. Managing diabetic foot infections: a review of the new guidelines. *Acta Chir Belg*. 2014; 114 :7-16.
35. Glaudemans AW, Uçkay I, Lipsky BA. Challenges in diagnosing infection in the diabetic foot. *Diabet Med*. 2015; 32: 748-59.
36. Al-Mayahi M, Cian A, Lipsky BA, et al. Administration of antibiotic agents before intraoperative sampling in orthopedic infections alters culture results. *J Infect*. 2015; 71: 518-25.
37. Jude EB, Selby PL, Mawer EB, et al. Inflammatory and bone turnover markers in Charcot arthropathy and osteomyelitis of the feet in diabetic patients (abstract). *Diabetologia*. 2002; 45: 341-2.
38. Çildağ MB, Ertuğrul BM, Köseoğlu OF, Çildağ S, Armstrong DG. Angiographic assessment of atherosclerotic load at the lower extremity in patients with diabetic foot and Charcot neuroarthropathy. *J Chin Med Assoc*. 2018; 81: 565-70.
39. Senneville E, Morant H, Descamps D, et al. Needle puncture and transcutaneous bone biopsy cultures are inconsistent in patients with diabetes and suspected osteomyelitis of the foot. *Clin Infect Dis*. 2009; 48: 888-93.
40. Nelson A, Wright-Hughes A, Backhouse MR, et al. CODIFI (Concordance in Diabetic Foot Ulcer Infection): a cross-sectional study of wound swab versus tissue sampling in infected diabetic foot ulcers in England. *BMJ Open*. 2018; 8: 019437.
41. Gajdács M, Urbán E. The relevance of anaerobic bacteria in brain abscesses: a ten-year retrospective analysis (2008-2017). *Infect Dis (Lond)*. 2019; 51: 779-781.
42. Gajdács M, Urbán E. Relevance of anaerobic bacteremia in adult patients: A never-ending story? *Eur. J. Microbiol. Immunol* 2020; 10: 64-75.
43. Hatipoğlu M, Mutluoğlu M, Uzun G, Karabacak E, Turhan V, Lipsky BA. The microbiologic profile of diabetic foot infections in Turkey: a 20-year systematic review: diabetic foot infections in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014; 33: 871-8.
44. Tumminello A, Dominguez D, Lebowitz D, et al. *Staphylococcus aureus* versus streptococci in orthopaedic infections. *Infect Dis (Lond)*. 2017; 49: 716-8.
45. Uçkay I, Pires D, Agostinho A, et al. Enterococci in orthopaedic infections: Who is at risk getting infected? *J Infect*. 2017; 75: 309-14.
46. Gariani K, Lebowitz D, von Dach E, Kressmann B, Lipsky BA, Uçkay I. Remission in diabetic foot infections: Duration of antibiotic therapy and other possible associated factors. *Diabetes Obes Metab*. 2019; 21: 244-51.
47. Gajdács M. Epidemiology and resistance trends of *Staphylococcus aureus* isolated from vaginal samples: a 10-year retrospective study in Hungary. *Acta Dermatovenol Alp Pannonica Adriat*. 2019; 28: 143-147.
48. Percival SL, Malone M, Mayer D, Salisbury AM, Schultz G. Role of anaerobes in polymicrobial communities and biofilms complicating diabetic foot ulcers. *Int Wound J*. 2018; 15: 776-82.
49. Charles PG, Uçkay I, Kressmann B, Emonet S, Lipsky BA. The role of anaerobes in diabetic foot infections. *Anaerobe*. 2015; 34: 8-13.
50. Uçkay I, Gariani K, Dubois-Ferrière V, Suvà D, Lipsky BA. Diabetic foot infections: recent literature and cornerstones of management. *Curr Opin Infect Dis*. 2016; 29: 145-52.
51. Selva Olid A, Solà I, Barajas-Nava LA, Gianneo OD, Bonfill Cosp X, Lipsky BA. Systemic antibiotics for treating diabetic foot infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 9: CD009061.
52. Gajdács M, Burián K, Terhes G. Resistance Levels and Epidemiology of Non-Fermenting Gram-Negative Bacteria in Urinary Tract Infections of Inpatients and Outpatients (RENFUTI): A 10-Year Epidemiological Snapshot. *Antibiotics* 2019; 9: 143.
53. Lebowitz D, Gariani K, Kressmann B, et al. Are antibiotic-resistant pathogens more common in subsequent episodes of diabetic foot infection? *Int J Infect Dis*. 2017; 59: 61-4.
54. Uckay I, Berli M, Sendi P, Lipsky BA. Principles and practice of antibiotic stewardship in the management of diabetic foot infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2019; 32: 95-101.

55. CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2019. [https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/pdfs/hospital-core-elements-H.pdf] (Élérve: 2020.09.23)
56. Post V, Wahl P, Uçkay I, et al. Phenotypic and genotypic characterisation of *Staphylococcus aureus* causing musculoskeletal infections. *Int J Med Microbiol.* 2014; 304: 565-76.
57. Zenelaj B, Bouvet C, Lipsky BA, Uçkay I. Do diabetic foot infections with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* differ from those with other pathogens? *Int J Low Extrem Wounds.* 2014; 13: 263-72.
58. Goldstein EJ, Citron DM, Warren YA, Tyrrell KL, Merriam CV, Fernandez HT. In vitro activities of dalbavancin and 12 other agents against 329 aerobic and anaerobic gram-positive isolates recovered from diabetic foot infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50: 2875-9.
59. Gajdács M, Albericio F. Antibiotic Resistance: From the Bench to Patients. *Antibiotics* 2019; 8: 129.
60. Malik A, Mohammad Z, Ahmad J. The diabetic foot infections: biofilms and antimicrobial resistance. *Diabetes Metab Syndr.* 2013; 7: 101-7.
61. Vatan A, Saltoğlu N, Yemisen L, et al. Association between biofilm and multi/extensive drug resistance in diabetic foot infection. *Int J Clin Pract.* 2018; 72: e13060.
62. Johani K, Fritz BG, Bjarnsholt T, et al. Understanding the microbiome of diabetic foot osteomyelitis: insights from molecular and microscopic approaches. *Clin Microbiol Infect.* 2019; 25: 332-9.
63. Wilson BM, Bessesen MT, Doros G, et al. Adjunctive Rifampin Therapy For Diabetic Foot Osteomyelitis in the Veterans Health Administration. *JAMA Netw Open.* 2019; 2: 1916003.
64. Senneville E, Yazdanpanah Y, Cazaubiel M, et al. Rifampicin-ofloxacin oral regimen for the treatment of mild to moderate diabetic foot osteomyelitis. *J Antimicrob Chemother.* 2001; 48: 927-30.
65. Wilson BM, Bessesen MT, Doros G, Brown ST, Saade E, Hermos J, Perez F, Skalweit M, Spellberg B, Bonomo RA. Adjunctive Rifampin Therapy For Diabetic Foot Osteomyelitis in the Veterans Health Administration. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e1916003.
66. Lipsky BA. Treating diabetic foot osteomyelitis primarily with surgery or antibiotics: have we answered the question? *Diabetes Care.* 2014; 37: 593-5.
67. Kosinski MA, Lipsky BA. Current medical management of diabetic foot infections. *Expert Rev Anti-Infect Ther* 2010; 8: 1293-1305.
68. Lazaro-Martinez JL, Aragon-Sanchez J, Garcia-Morales E. Antibiotics versus conservative surgery for treating diabetic foot osteomyelitis: a randomized comparative trial. *Diabetes Care.* 2014; 37: 789-95.
69. Matthews PC, Berendt AR, Lipsky BA. Clinical management of diabetic foot infection: diagnostics, therapeutics and the future. *Expert Rev Anti-Infect Ther* 2007; 5: 117-127.
70. Tone A, Nguyen S, Devemy F, et al. Six-week versus twelve-week antibiotic therapy for nonsurgically treated diabetic foot osteomyelitis: A multicenter open label controlled randomized study. *Diabetes Care.* 2015; 38: 302-7.
71. Waibel F, Berli M, Catanzaro S, et al. Optimization of the antibiotic management of diabetic foot infections: protocol for two randomized-controlled trials. *Trials.* 2020; 21: 54.
72. Shiraev TP, Lipsky BA, Kwok TMY, Robinson DA. Utility of Culturing Marginal Bone in Patients Undergoing Lower Limb Amputation for Infection. *J Foot Ankle Surg.* 2019; 58: 847-51.
73. Dumville JC, Lipsky BA, Hoey C, Cruciani M, Fiscon M, Xia J. Topical antimicrobial agents for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 6: CD011038.
74. Uçkay I, Kressmann B, Di Tommaso S, et al. A randomized controlled trial of the safety and efficacy of a topical gentamicin-collagen sponge in diabetic patients with a mild foot ulcer infection. *SAGE Open Med.* 2018; 6: 2050312118773950.
75. Uçkay I, Kressmann B, Malacarne S, et al. A randomized, controlled study to investigate the efficacy and safety of a topical gentamicin-collagen sponge in combination with systemic antibiotic therapy in diabetic patients with a moderate or severe foot ulcer infection. *BMC Infect Dis.* 2018; 18: 361.