

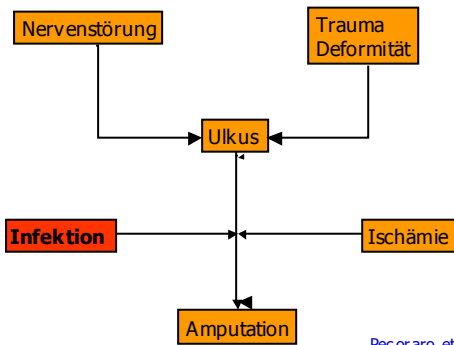
Deutsches Institut für Wundheilung
 1.Radolfzeller Wundtag
 Sonntag, 29. Oktober 2006

Kontroverses: Antibiose

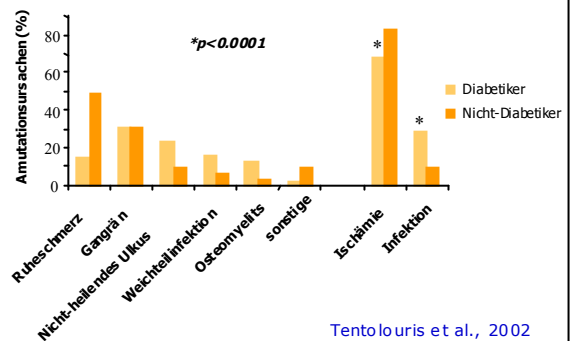
smorbach@marienkrankenhaus-soest.de

- Antibiose: keine oder Langzeit?
- Antibiose: intravenös oder oral?
- Infektion beim Diabetischen Fußsyndrom – eine kurze Einleitung

Kausalkette diabetischer Fußkomplikationen



Amputationsursachen



Validation of a Diabetic Wound Classification System

The contribution of depth, **infection**, and ischemia to the risk of amputation

- Die Wahrscheinlichkeit eine Vorfuß- oder Majoramputation zu erleiden ist bei Patienten mit Wunden mit Knochenkontakt **11-fach** erhöht
- Patienten mit Infektion und Ischämie (Stadium D) erleiden **90-mal** häufiger Vorfuß- oder Patienten mit weniger fortgeschrittenen Stadien

Armstrong et al., 1998





Systematic review of methods to diagnose infection in foot ulcers in diabetes

S. O'Meara, E. A. Nelson, S. Golder*, J. E. Dalton, D. Craig*, C. Iglesias on behalf of the DASIDU Steering Group (see footnote for members)

Diabetic Medicine - April 2006, Volume 23(4)

Ergebnis: In Anbetracht der Bedeutung dieses Themas, ist es überraschend, daß nur drei verwertbare Studien identifiziert werden konnten. Es war in diesem systematischen Review nicht möglich aufgrund vorliegender Evidenz die optimale Methode zur Diagnose einer Infektion bei Patienten mit diabetischen Ulzera zu beschreiben.



Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections

Stephan A. Janda¹, Arthur R. Boveck², G. Sumit Datta³, John W. Edd⁴, Marco E. Jorisch⁵, Mark W. Karam⁶, John C. Lefkowitz⁷, Susan P. Lee⁸, Joe T. Mena⁹, Lori Norden¹⁰ and James S. Lee¹¹

Klinische Manifestierung der Infektion	Infektions-Schwere	PEDIS*-Grad
Wunde ohne Eiterung oder Anzeichen von Entzündung	Nicht infiziert	1
Vorhandensein von ≥ 2 Entzündungszeichen (Eiterung, Rötung, (Druck-) Schmerz, Überwärmung, oder Verhärtung), aber jedes Entzündungszeichen ≤ 2 cm um das Ulkus, Infektion ist auf die Haut oder das oberflächliche subkutane Gewebe beschränkt; keine anderen örtlichen Komplikationen oder systemische Erkrankung.	Leicht	2
Infektion (wie oben) bei einem Patienten, der systemisch gesund und Stoffwechsellabel ist, aber ≥ 1 der folgenden Charakteristika aufweist: Entzündungszeichen erstrecken sich > 2 cm um das Ulkus, Lymphangitis, Ausbreitung unter die oberflächliche Faszie, Abszess im tiefen Gewebe, Gangrän, und Betroffensein von Muskel, Sehne, Gelenk oder Knochen.	Moderat	3
Infektion bei einem Patienten mit systemischen Infektionszeichen oder instabilem Kreislauf (z. B. Fieber, Schüttelfrost, Tachykardie, Hypotonie, Verwirrtheit, Erbrechen, Leukozytose, Azidose, schwere Hyperglykämie, oder Azotämie).	Schwer	4

*PEDIS: „Perfusion“ (Perfusion), „Extent/Size“ (Ausmaß/Größe), „Depth/issue loss“ (Tiefe/Gewebeverlust), „Infection“ (Infektion) und „Sensation“ (Sinnempfindung)

Klinische Manifestierung der Infektion	Infektions-Schwere	PEDIS-Grad
Wunde ohne Eiterung oder Anzeichen von Entzündung	Nicht infiziert	1
Vorhandensein von ≥ 2 Entzündungszeichen (Eiterung, Rötung, (Druck-) Schmerz, Überwärmung, oder Verhärtung), aber jedes Entzündungszeichen ≤ 2 cm um das Ulkus, Infektion ist auf die Haut oder das oberflächliche subkutane Gewebe beschränkt; keine anderen örtlichen Komplikationen oder systemische Erkrankung.	Leicht	2
Infektion (wie oben) bei einem Patienten, der systemisch gesund und Stoffwechsellabel ist, aber ≥ 1 der folgenden Charakteristika aufweist: Entzündungszeichen erstrecken sich > 2 cm um das Ulkus, Lymphangitis, Ausbreitung unter die oberflächliche Faszie, Abszess im tiefen Gewebe, Gangrän, und Betroffensein von Muskel, Sehne, Gelenk oder Knochen.	Moderat	3
Infektion bei einem Patienten mit systemischen Infektionszeichen oder instabilem Kreislauf (z. B. Fieber, Schüttelfrost, Tachykardie, Hypotonie, Verwirrtheit, Erbrechen, Leukozytose, Azidose, schwere Hyperglykämie, oder Azotämie).	Schwer	4



Klinische Manifestierung der Infektion	Infektions-Schwere	PEDIS-Grad
Wunde ohne Eiterung oder Anzeichen von Entzündung	Nicht infiziert	1
Vorhandensein von ≥ 2 Entzündungszeichen (Eiterung, Rötung, (Druck-) Schmerz, Überwärmung, oder Verhärtung), aber jedes Entzündungszeichen ≤ 2 cm um das Ulkus, Infektion ist auf die Haut oder das oberflächliche subkutane Gewebe beschränkt; keine anderen örtlichen Komplikationen oder systemische Erkrankung.	Leicht	2
Infektion (wie oben) bei einem Patienten, der systemisch gesund und Stoffwechsellabel ist, aber ≥ 1 der folgenden Charakteristika aufweist: Entzündungszeichen erstrecken sich > 2 cm um das Ulkus, Lymphangitis, Ausbreitung unter die oberflächliche Faszie, Abszess im tiefen Gewebe, Gangrän, und Betroffensein von Muskel, Sehne, Gelenk oder Knochen.	Moderat	3
Infektion bei einem Patienten mit systemischen Infektionszeichen oder instabilem Kreislauf (z. B. Fieber, Schüttelfrost, Tachykardie, Hypotonie, Verwirrtheit, Erbrechen, Leukozytose, Azidose, schwere Hyperglykämie, oder Azotämie).	Schwer	4



GRAD 2 (leicht infiziert)

Klinische Manifestierung der Infektion	Infektions-Schwere	PEDIS-Grad
Wunde ohne Eiterung oder Anzeichen von Entzündung	Nicht infiziert	1
Vorhandensein von ≥ 2 Entzündungszeichen (Eiterung, Rötung, (Druck-) Schmerz, Überwärmung, oder Verhärtung), aber jedes Entzündungszeichen ≤ 2 cm um das Ulkus, Infektion ist auf die Haut oder das oberflächliche subkutane Gewebe beschränkt; keine anderen örtlichen Komplikationen oder systemische Erkrankung.	Leicht	2
Infektion (wie oben) bei einem Patienten, der systemisch gesund und Stoffwechselstabil ist, aber ≥ 1 der folgende Charakteristika aufweist: Entzündungszeichen erstrecken sich > 2 cm um das Ulkus, Lymphangitis, Ausbreitung unter die oberflächliche Faszie, Abszess im tiefen Gewebe, Gangrän, und Betroffensein von Muskel, Sehne, Gelenk oder Knochen.	Moderat	3
Infektion bei einem Patienten mit systemischen Infektionszeichen oder instabilem Kreislauf (z. B. Fieber, Schüttelfrost, Tachykardie, Hypotonie, Verwirrtheit, Erbrechen, Leukozytose, Azidose, schwere Hyperglykämie, oder Azotämie).	Schwer	4



GRAD 3 (Moderat infiziert)

Klinische Manifestierung der Infektion	Infektions-Schwere	PEDIS-Grad
Wunde ohne Eiterung oder Anzeichen von Entzündung	Nicht infiziert	1
Vorhandensein von ≥ 2 Entzündungszeichen (Eiterung, Rötung, (Druck-) Schmerz, Überwärmung, oder Verhärtung), aber jedes Entzündungszeichen ≤ 2 cm um das Ulkus, Infektion ist auf die Haut oder das oberflächliche subkutane Gewebe beschränkt; keine anderen örtlichen Komplikationen oder systemische Erkrankung.	Leicht	2
Infektion (wie oben) bei einem Patienten, der systemisch gesund und Stoffwechselstabil ist, aber ≥ 1 der folgende Charakteristika aufweist: Entzündungszeichen erstrecken sich > 2 cm um das Ulkus, Lymphangitis, Ausbreitung unter die oberflächliche Faszie, Abszess im tiefen Gewebe, Gangrän, und Betroffensein von Muskel, Sehne, Gelenk oder Knochen.	Moderat	3
Infektion bei einem Patienten mit systemischen Infektionszeichen oder instabilem Kreislauf (z. B. Fieber, Schüttelfrost, Tachykardie, Hypotonie, Verwirrtheit, Erbrechen, Leukozytose, Azidose, schwere Hyperglykämie, oder Azotämie).	Schwer	4



GRAD 4 (schwer infiziert)

Klinische Manifestierung der Infektion	Infektions-Schwere	PEDIS-Grad
Wunde ohne Eiterung oder Anzeichen von Entzündung	Nicht infiziert	1
Vorhandensein von ≥ 2 Entzündungszeichen (Eiterung, Rötung, (Druck-) Schmerz, Überwärmung, oder Verhärtung), aber jedes Entzündungszeichen ≤ 2 cm um das Ulkus, Infektion ist auf die Haut oder das oberflächliche subkutane Gewebe beschränkt; keine anderen örtlichen Komplikationen oder systemische Erkrankung.	Leicht	2
Infektion (wie oben) bei einem Patienten, der systemisch gesund und Stoffwechsellabil ist, aber ≥ 1 der folgenden Charakteristika aufweist: Entzündungszeichen erstrecken sich > 2 cm um das Ulkus, Lymphangitis, Ausbreitung unter die oberflächliche Faszie, Abszess im tiefen Gewebe, Gangrän, und Betroffensein von Muskel, Sehne, Gelenk oder Knochen.	Moderat	3
Infektion bei einem Patienten mit systemischen Infektionszeichen oder instabilem Kreislauf (z. B. Fieber, Schüttelfrost, Tachykardie, Hypotonie, Verwirrtheit, Erbrechen, Leukozytose, Azidose, schwere Hyperglykämie, oder Azotämie).	Schwer	4

Anmerkung: Eine Ischämie des Fußes kann die Schwere jeder Infektion verstärken, und das Vorhandensein einer kritischen Ischämie verschiebt den Schweregrad der Infektion in Richtung „schwer“.

Probleme mit anti-infektiösen Strategien

- **Systemische Antibiotika**
 - zunehmende Ausbildung resistenter Stämme
 - Kosten
- **Topische Antibiotika**
 - Überempfindlichkeitsreaktionen
 - Superinfektion
 - Ausbildung von Resistenzen
- **Topische antimikrobielle Substanzen**
 - wenige

Antibiotische Therapie unkomplizierter neuropathischer diabetischer Vorfußulzationen: eine kontrollierte Studie

	Placebo	Amoxicillin + Clavulansäure
Patientenzahl (n)	20	19*
Abgeheilte Ulcera (n, 20 Tage)	10	6*
Mittlere Reduktion des Ulkusradius/Tag (mm)	0.41 (0.21-0.61)	0.27 (0.15-0.39)*

*n.s.

Chantela u 1996, 1b

Sollten orale Antibiotika bei „sauberen“ Fußulzerationen ohne Entzündung gegeben werden?

	Antibiotika +	Antibiotika -
Patientenzahl (n)	32	32
Ausbildung einer Infektion	0	15*
Stationäre Aufnahme	0	7**

*p<0.001 **p<0.01

Foster 1999

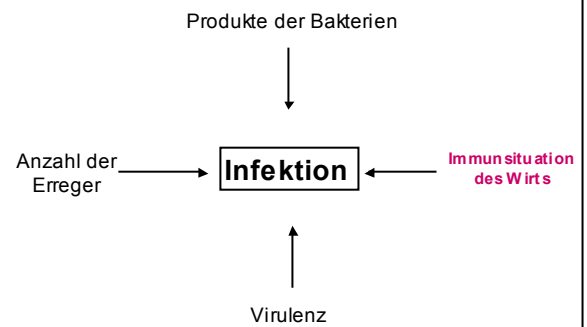
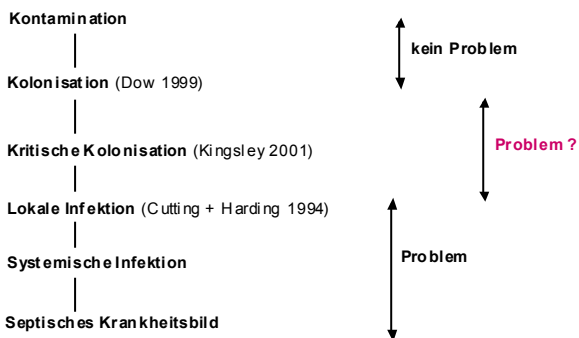
Sollten orale Antibiotika bei „sauberen“ Fußulzerationen ohne Entzündung gegeben werden?

Antibiotika -	Infektion +	Infektion -
Patientenzahl (n)	15	17
Neuropathie: pAVk	7:8	13:4*
Abstrich +	11	1**

*p<0.05 **p<0.01

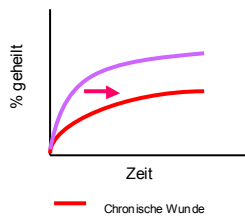
Foster 1999

**“Bacterial Bioburden“:
Spektrum klinischer Manifestationen**



Williams 2004

Modell der normalen/gestörten Wundheilung



"Rightshifters" :

Systemisch

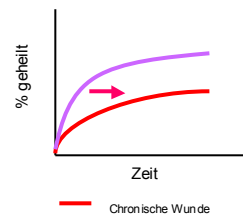
- Mangelernährung
- Diabetes mellitus
- Niereninsuffizienz
- Immundefizite
- Kortikoide
- Patientenalter

Lokal

- "Bioburden"/Infektion
- Gewebsdurchblutung
- Nekrosen
- Fremdkörper
- wiederholte Traumata
- Strahlentherapie
- Malignome
- Wunddauer

Robson 2001

Modell der normalen/gestörten Wundheilung



"Rightshifters" :

Systemisch

- Mangelernährung
- Diabetes mellitus
- Niereninsuffizienz
- Immundefizite
- Kortikoide
- Patientenalter

Lokal

- "Bioburden"/Infektion
- Gewebsdurchblutung
- Nekrosen
- Fremdkörper
- wiederholte Traumata
- Strahlentherapie
- Malignome
- Wunddauer

Robson 2001

Behandlung von Wundinfektionen

• I: lokale oberflächliche Infektion*

- topische antimikrobielle Substanzen

• II: lokale tiefe Infektion*

- orale Antibiotikagabe

• III: systemische/Extremitäten-bedrohende Infektion

- intravenöse/orale Antibiotika (Sequenztherapie)

* Außer z.B. bei Ischämie, Immunsuppression, term. Niereninsuffizienz

Dow et al., 2004

Systematic review of antimicrobial treatments for diabetic foot ulcers

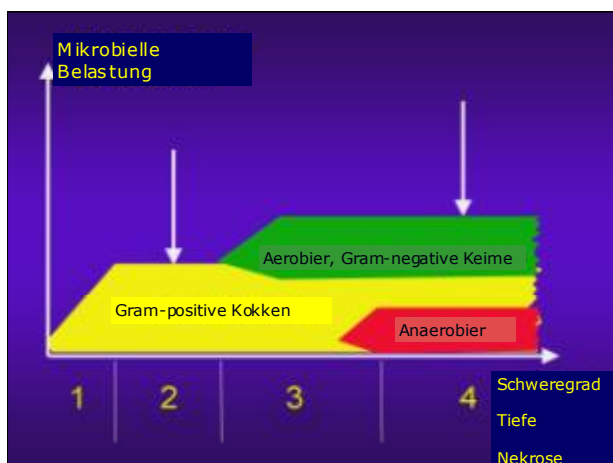
E. A. Nelson*, S. O'Meara†, S. Golder‡, J. Dalton‡, D. Craig‡ and C. Iglesias‡, on behalf of the DASIDU Steering Group

Diabetic Medicine - April 2006, Volume 23(4)

Ergebnis: Die Evidenz ist zu schwach um irgendein bestimmtes antimikrobielles Präparat zu empfehlen. Große Studien zur Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit sind erforderlich.

Therapieempfehlungen - Infektion

- Eine klinisch nicht infizierte Wunde heilt unter antibiotischer Therapie nicht schneller ab [Chantelau 1996, 1b; O'Meara 2001, 1a]
- Eine Antibiotikatherapie sollte daher nur bei relevanten („moderaten und schweren“) Infektionen begonnen werden
- Bei Patienten mit leichten Infektionen sollte eine Antibiotikabehandlung unter Berücksichtigung individueller Risiken erwogen werden ↑
- Bei Patienten mit moderater oder schwerer Infektion soll eine Antibiotikabehandlung erfolgen ↑↑
- Bei Verdacht auf eine schwere Infektion soll die Antibiotikabehandlung intravenös begonnen werden ↑↑↑ [IWGDF 2003, EK4; Lipsky 2004, EK 4]



Wann werden Kulturen benötigt?

- Bei moderaten oder schweren Infektionen
- Bei relevantem Verdacht auf MRSA oder resistente Keime
 - in Krankenhäusern oder Altenheim vorbehandelte chronische Ulzera
 - mit Antibiotika vorbehandelte Patienten
- Bei Antibiotika-naiven Patienten und leichten Infektionen meist verzichtbar

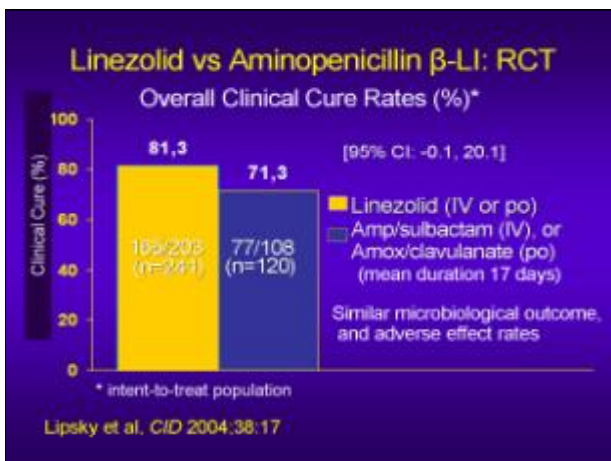
Wirkstoff/ Applikation	Schweregrad	Mild	Mäßig	Schwer
		Oral in den meisten Fällen	Oral oder Parenteral, abhängig von Klinik und Wirkstoff	Intravenös, v.a. bei der Anbehandlung
Dicloxacilin		Ja	--	--
Clindamycin		Ja	--	--
Cephalexin		Ja	--	--
Trimethoprim-Sulfamethoxazol		Ja	Ja	--
Amoxicillin/Clavulansäure		Ja	Ja	--
Levofloxacin		Ja	Ja	--
Cefoxitin		--	Ja	--
Ceftriaxon		--	Ja	--
Ampicillin/Sulbactam		--	Ja	--
Linezolid (mit oder ohne Aztreonam) *		--	Ja	--
Daptomycin (mit oder ohne Aztreonam) *		--	Ja	--
Ertapenem		--	Ja	--
Cefuroxim mit oder ohne Metronidazol		--	Ja	--
Ticarcillin/Clavulansäure		--	Ja	--
Piperacillin/Tazobactam		--	Ja	Ja
Levofloxacin oder Ciprofloxacin mit Clindamycin		--	Ja	Ja
Imipenem-Cilastatin		--	--	Ja
Vancomycin* und Ceftazidim (mit oder ohne Metronidazol)		--	--	Ja

Anmerkung: Das Behandlungsregime sollte die Ergebnisse der Absicht-Protokollanalyse als auch die Klinik und das Ansprechen auf die initiale Antibiotikatherapie mit einbeziehen. Ähnliche Präparate der selben Wirkstoffklasse können substituiert werden. Die Zulassung und Verordnungsfähigkeit der jeweiligen Präparate ist im Einzelfall zu überprüfen.
* Bei nachgewiesener oder bei V.a. MRSA-Infektion.

Ertapenem v Pip/tazo for Diabetic Foot Infection: Outcomes of Therapy

Outcome of Interest	Ertapenem (n=226)	Pip/tazo (n=219)
Clinical success at D/C IV Rx	94.2%	92.2%
Clinical success at follow-up	87.4%	82.7%
Clinical & Micro success	84.5%	81.5%
Drug-related adverse effects	15.2%	19.9%

Lipsky et al, ICAAC abstr 3776, 2004; *Lancet* November 14, 2005



Daptomycin vs Vanco or SS-Penicillins for DFI: Clinical Success Rates

Comparator Group	Daptomycin (n = 47) % (n/N)	Comparator (n = 56) % (n/N)	95% CI
Pooled	66.0 (31/47)	70.0 (39/56)	-14.4 - 21.8
Semisynthetic penicillin	64.0 (16/25)	70.4 (19/27)	-
Vancomycin	71.4 (10/14)	69.0 (20/29)	-

No differences among agents in success by GPC species

Lipsky & Stoutenburgh, *J Antimicrobial Chemotherapy* 2005;55:240

Darreichungsform	Kommentar	Probleme
Intravenös	Historischer Behandlungsstandard	Logistik Kosten
Oral	Einige Präparate mit hoher Bioverfügbarkeit	Verträglichkeit Absorption Einnahmecompliance Resistenzen
Lokal	Keine Standardtherapie	wenige Produkte geringe Evidenz

Darreichungsform und die Dauer der Therapie

Lokalisation der Infektion (nach Schwere oder Ausdehnung)	Applikationsform	Behandlungs-Setting	Ungefähre Therapiedauer
Weichteile			
Mild	oral	Ambulant	1-2 Wochen (bis zu 4 Wochen)
Moderat	oral (ev. initial parenteral)	Ambulant / stationär	2-4 Wochen
Schwer	Initial parenteral, Wechsel auf oral, wenn möglich	Stationär, später ambulant	2-4 Wochen
Knochen oder Gelenk			
Kein verbleibendes infiziertes Gewebe (z. B. nach Amputation)	parenteral oder oral	--	2-5 Tage
Verbleibende infizierte Weichteile (aber nicht Knochen)	parenteral oder oral	--	2-4 Wochen
Verbleibender infizierter Knochen (vital)	Initial parenteral, Wechsel auf oral überlegen / anstreben	--	4-6 Wochen
Keine Chirurgie oder verbleibender avitaler Knochen postoperativ	Initial parenteral, Wechsel auf oral überlegen / anstreben	--	> 3 Monate

Lipsky et al., 2004



- Klinisch nicht-infizierte, rein neuropathische diabetische Fußulzera heilen mit und ohne antibiotische Behandlung gleich schnell ab
- Die Indikation zur Antibiotika-Therapie muß immer unter Berücksichtigung des Schweregrades der Infektion und von patientenspezifischen Aspekten gestellt werden
- Antibiotika-Therapie ist meist eine ergänzende und nicht die primäre Behandlungsmaßnahme
- Jede Darreichungsform die im individuellen Fall ausreichende hohe Wirkstoffspiegel am Ort des Geschehens erreicht kann gewählt werden
- Die Behandlungsdauer sollte sich am klinischen Verlauf und an Leitlinienvorgaben orientieren



DANKE FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT