

Il piede diabetico infetto

Gestione del paziente ambulatoriale e nostra esperienza con prulifloxacin

The diabetic infected foot

Outpatients management and experience with prulifloxacin

Summary

Foot ulcers are a common problem in diabetic patients and associated infections are often life-threatening and associated with high risk of amputation. Management of infected foot requires a multidisciplinary approach, thorough knowledge of the pathophysiology involved and complex diagnostic procedures. Wound management and modification of host risk factors are important for a successful outcome. Empirical antibiotic administration should be followed by culture-guided therapy. Quinolones are drugs of choice in this setting alone or in combination. Moreover we report our experience with prulifloxacin, a new fluoroquinolone highly active against most pathogens involved in infected ulcers and osteomyelitis.

Cavani E. The diabetic infected foot. Outpatients management and experience with prulifloxacin. *Trends Med* 2007; 7(3):195-203.

© 2007 Pharma Project Group srl

Key words:

infection(s)

diabetes

foot

complication(s)

prulifloxacin

Il piede diabetico è una delle principali complicanze croniche del diabete mellito e colpisce circa il 15% dei diabetici nel corso della malattia^{1,2}. Le lesioni che caratterizzano il piede diabetico sono le ulcerazioni. Queste sono ad elevato rischio infettivo e possono essere distinte in: 1) neuropatiche; 2) ischemiche; 3) neuroischemiche a seconda del meccanismo patogenetico prevalente. L'elevato rischio infettivo è testimoniato dall'osservazione che oltre il 50% delle lesioni tende ad infettarsi, nonostante accurate misure di prevenzione^{3,5}. Le infezioni del piede sono una causa molto frequente di disabilità e costituiscono un importante problema di sanità pubblica, con elevato impatto economico: sono infatti la causa più importante di ospedalizzazione dei pazienti diabetici (~20% dei ricoveri totali), con una durata media della degenza di 25-35 giorni^{4,7}. Si stima che oltre il 50% di tutte le amputazioni non traumatiche degli arti inferiori eseguite annualmente venga effettuato su pazienti diabetici⁸. I costi, escludendo la riabilitazione, ammontano negli USA ad oltre 500 milioni di dollari all'anno^{9,10}. Fortunatamente, l'adozione di terapie precoci, mirate ed aggressive è in grado di curare una percentuale significativa di ulcere infette, scongiurando il rischio di



Enrico Cavani

Responsabile Modulo di Alta Specializzazione di "Prevenzione e Cura del Piede Diabetico"

Istituto di Clinica Medica

Azienda Ospedaliera "S. Maria"

Via Tristano di Joannuccio

05100 Terni

amputazione¹¹. Scopo del presente lavoro è quello di esaminare, alla luce delle più recenti conoscenze, le peculiarità microbiologiche e le più attuali modalità di gestione delle infezioni del piede diabetico in regime ambulatoriale. Inoltre, riporteremo i risultati da noi ottenuti su un gruppo di pazienti nei quali il trattamento antibiotico è stato eseguito con prulifloxacin, in monoterapia o in associazione ad altri antibiotici ove richiesto. Prulifloxacin è un fluorochinolone di recente introduzione ed altamente attivo nei confronti della maggior parte dei patogeni coinvolti nelle infezioni delle ulcere diabetiche e delle osteomieliti e dotato di buona penetrabilità nei tessuti target.

Il rischio infettivo nel piede diabetico

I diabetici hanno un rischio maggiore rispetto alla popolazione generale di sviluppare un'infezione del piede e, quando ciò si verifica, essa risulta più severa e difficile da trattare rispetto ai non diabetici. Ciò dipende da sottostanti alterazioni fisiopatologiche predisponenti, rappresentate essenzialmente da tre fattori¹²:

1. neuropatia
2. vasculopatia
3. ridotta resistenza alle infezioni.

Questa triade di fattori rende il piede del diabetico "ad elevato rischio infettivo". Con particolare riferimento alla ridotta resistenza alle infezioni, deve essere sottolineato che con la progressione dello scompenso metabolico si creano numerose condizioni favorevoli all'attecchimento, la colonizzazione e la successiva infezione, fra cui numerose condizioni di ridotta risposta dell'ospite correlate all'iperglicemia: 1) ridotto killing intracellulare di polimorfonucleati (PFN); 2) deficit di aderenza dei PFN all'endotelio; 3) ridotta chemiotassi ed attività fagocitaria; 4) aumentati livelli di IgG plasmatiche glicosilate (disfunzionali); 5) ridotti livelli di IgA e IgG; 6) deficit della sintesi interleukina-2 (IL-2) da parte dei linfociti attivati. In condizioni normali la pelle è colonizzata da numerosi microrganismi commensali, senza che si verifichi alcun processo patologico. Anche le soluzioni di continuo della cute sono caratterizzate da una flora batterica mista senza che questo determini un processo infiammatorio. È solo quando un ceppo batterico diventa patogeno che l'evento infettivo si realizza¹³. Poiché la colonizzazione microbica

delle ulcere del piede è un dato pressoché costante, l'infezione è diagnosticata sulla base della comparsa di segni e sintomi suggestivi, locali e sistemici, piuttosto che su base puramente microbiologica.

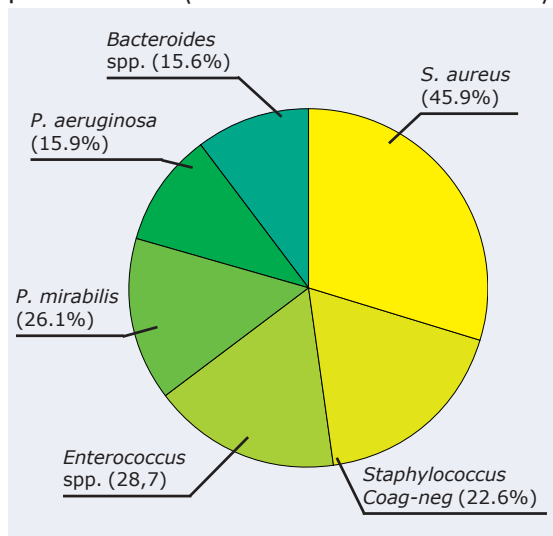
A complicare ulteriormente la rapidità della diagnosi va inoltre ricordato che, nel soggetto diabetico, per la coesistenza della vasculo- e della neuropatia diabetica e dei già citati fattori predisponenti, spesso i segni clinici di infezione sono più attenuati e, in particolare, non sempre compare febbre e/o leucitosi¹⁴. Da ciò deriva che solo la presenza di specifici germi patogeni è realmente suggestiva di infezione anche in assenza di segni clinici certi.

Microbiologia clinica

Le infezioni superficiali sono caratteristicamente monomicrobiche (75-80% dei casi) e nella maggior parte sostenute da *Staphylococcus aureus* e da Streptococchi di Gruppo A e B. Nel più importante studio di epidemiologia clinica condotto alla fine degli anni '90, il gruppo di Calhoun ha evidenziato, su oltre 850 pazienti con infezioni a carico del piede di varia gravità, una netta prevalenza di *S. aureus* seguito da *Enterococcus* spp (figura 1).

Questi dati sono tuttavia molto variabili nelle varie casistiche e dipendono da molteplici fat-

Figura 1. Prevalenza dei principali patogeni isolati da infezioni del piede diabetico su una popolazione di circa 850 pazienti. Si noti come molte infezioni siano sostenute da più patogeni contemporaneamente. (Dati da Calhoun JH et al 1998¹⁵).



tori. Per esempio, l'eventuale pre-trattamento antibiotico condiziona significativamente i patogeni coinvolti nell'infezione: *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA), enterococchi e *Pseudomonas aeruginosa* sono più frequentemente isolati nei pazienti precedentemente trattati con ciprofloxacina, minore è invece l'influenza di precedenti trattamenti su *Enterobacteriaceae* ed anaerobi^{16,17}. Nelle lesioni profonde dei tessuti, spesso associate a piede ischemico, e quindi con difficoltà a ricevere concentrazioni adeguate di antibiotico, la flora microbica patogena è più frequentemente mista^{18,19}. Gli anaerobi, in quasi tutti i casi, si isolano in presenza di aerobi e, in alcuni casi, sono causa di sepsi generalizzate^{20,21}. Tra essi *Peptostreptococcus* spp e *Bacteroides* spp sono i più frequenti. *B. fragilis* è frequentemente coinvolto nelle osteomieliti croniche²² ed è bene ricordare come la virulenza di quest'ultimo germe sia potenziata dalla contemporanea presenza di enterococchi²³.

Quadri clinici

La classificazione delle infezioni del piede in termini di severità, profondità dell'interessamento, caratteristiche cliniche, localizzazione anatomica ed eziologia non ha solo valore diagnostico ma facilita ed indirizza il trattamento. Diverse sono le modalità di classificazione proposte, anche recenti, ma quella di Wagner rimane ancora oggi largamente condivisa ed utilizzata²⁴. Essa identifica 6 categorie di lesioni, di gravità crescente, dal grado 0 al grado 5 secondo l'interessamento dei diversi piani tissutali, la localizzazione topografica e l'eventuale presenza di infezione (tabella 1).

Questo tipo di classificazione consente di inquadrare clinicamente la lesione, orientare gli

accertamenti diagnostici ed indirizzare il trattamento. Altri Autori classificano le infezioni del piede diabetico in superficiali e profonde, suddividendo queste ultime in sottocategorie in base alla regione anatomica interessata²⁵. Questo semplice approccio ha il pregio di indirizzare più prontamente verso un corretto trattamento: le infezioni profonde sono quelle più gravi e richiederebbero l'ospedalizzazione, mentre i pazienti con infezioni superficiali possono essere trattati in regime ambulatoriale. Altri Autori hanno utilizzato lo stesso approccio, ma suddividono le infezioni in lievi, moderate o severe come guida per una appropriata terapia antibiotica e per i trattamenti ad essa associati^{4,26}. In questa rassegna, in accordo con Karchmer²⁷ e Gibbons²⁸ preferiamo distinguere semplicemente le infezioni del piede diabetico in due gruppi:

- infezioni non minacciose per l'arto;
- infezioni minacciose per l'arto.

Infezioni non minacciose per l'arto

Le infezioni non minacciose per l'arto, di eziologia sia batterica che micotica, spesso combinate con un'ulcerazione, sono tipicamente superficiali ed accompagnate da cellulite circostante <2 cm di diametro, senza evidenza di interessamento osseo od articolare (figura 2). In questi casi l'eventuale dubbio diagnostico di interessamento osseo può essere fugato esclusivamente attraverso l'uso della scintigrafia con leucociti marcati con ¹¹¹Indio (¹¹¹I). I pazienti non mostrano abitualmente segni di tossicità sistemica e conseguentemente possono essere gestiti in regime ambulatoriale²⁷. E' bene ribadire che ogni infezione non minacciosa per l'arto se non adeguatamente trattata può rapidamente diffondere ai tessuti molli profondi e divenire minacciosa per l'arto.

Tabella 1. Classificazione delle infezioni del piede diabetico secondo Wagner. (Da Wagner FW 1982²⁴).

| Stadiazione | Reperti/Quadro clinico |
|-------------|--|
| Grado 0 | Cute intatta; possibili deformità ossee, callosità e/o lesioni preulcerative |
| Grado I | Ulcere localizzate superficiali |
| Grado IIA | Ulcere profonde, con coinvolgimento di tendini, legamenti ed articolazioni |
| Grado IIB | Come IIA più infezione e cellulite |
| Grado IIIA | Ascesso profondo più cellulite |
| Grado IIIB | Osteomielite più cellulite |
| Grado IV | Gangrena interessante le dita e la pianta |
| Grado V | Gangrena interessante l'intero piede |

Figura 2. Infezione superficiale del piede: non sono quasi mai presenti segni di tossicità sistemica e non sono coinvolte i piani profondi.



Figura 3. Gangrena limitata ad un dito (A) o a più dita (B). In (C) gangrena dell'avampiede e in (D) gangrena del piede e della caviglia.



Infezioni minacciose per l'arto

Le infezioni minacciose per l'arto richiedono quasi sempre l'immediata ospedalizzazione a causa dell'esteso interessamento locale e per il frequente coinvolgimento delle condizioni generali: febbre, leucocitosi e frequente scompenso metabolico con spiccata tendenza alla chetosi²⁸. La febbre purtroppo non è sempre predittore sensibile di gravità, giacché temperature $>37,7^{\circ}\text{C}$ sono presenti soltanto nel 30-40% dei pazienti con infezioni minacciose per l'arto^{24,25,27,28}. La reazione cellulitica si estende per più di 2 cm, sono presenti linfangite ed edema; sono frequenti anche batteriemia e scompenso cardiocircolatorio. Gli ascessi profondi, le gangrene, la fascite necrotizzante ed altri quadri specifici di infezioni severe del piede rientrano in questo gruppo.

Le infezioni dei tessuti molli profondi sono comuni nei diabetici con vasculopatia periferica e possono divenire minacciose per la vita. Considerando che sono spesso provocate ed associate alla presenza di microorganismi produttori gas, la diagnosi differenziale dovrebbe

sempre includere le infezioni più gravi del sottocutaneo e particolarmente le infezioni miste dei tessuti molli profondi, la fascite necrotizzante e la gangrena gassosa (figura 3).

Terapia antibiotica

Prima di instaurare qualunque trattamento antibiotico è obbligatorio un rigido controllo glicometabolico, con valori di glicemia preprandiale <140 mg/dl e post-prandiale <180 mg/dl, ed emoglobina glicosilata ($\text{HbA}_{1\text{C}}$) <7 , da ottenere, se necessario, anche con transitorio trattamento insulinico. Il trattamento antibiotico, inizialmente empirico, dovrà sempre essere dettato da uno schema ragionato, in rapporto sia all'agente infettante presunto, sia ad altre valutazioni (precedente antibioticoterapia, età del paziente, etc). Il trattamento empirico dovrà successivamente essere "adeguato" ai risultati colturali ed ai test di sensibilità. L'antibiotico "ideale" dovrebbe assicurare una copertura ad ampio spettro; raggiungere nel sito di infezione concentrazioni adeguate e non;

essere inattivato da enzimi prodotti dal processo infiammatorio; essere dotato di attività battericida e caratterizzato da poche interferenze farmacologiche. Il raggiungimento di elevate concentrazioni tissutali è fondamentale soprattutto nei soggetti vasculopatici, dove la presenza della arteriopatia costituisce un serio ostacolo alla diffusione *in loco* di concentrazioni sufficienti. Nella scelta dell'antibiotico sono essenziali anche le caratteristiche farmacocinetiche (scarsa eliminazione renale, con ridotta nefrotossicità) e di interazione farmacologica con farmaci non sospendibili (cumarinici, teofillinici, ecc).

Antibioticoterapia delle infezioni non minacciose per l'arto

La maggior parte delle infezioni non minacciose per l'arto ha eziologia monomicrobica, di solito sostenuta da *S. aureus* o da streptococchi. La via di somministrazione sarà preferenzialmente quella orale: in questi casi sono da preferire l'associazione amoxicillina-acido clavulanico, cefalosporine di prima generazione (cefalexina) o, in caso di allergia alle β -lattamasi, un macrolide (claritromicina o azitromicina).

Ove l'esame colturale dovesse evidenziare la presenza di flora microbica mista è opportuno utilizzare cefalosporine β -lattamasi resistenti di più recente sintesi (cefixime, cefuroxime-axetile, cefpodoxima) o, meglio ancora, fluorochinoloni. Nei pazienti in cui il trattamento per via orale non è praticabile (età, difficoltà nella deglutizione, posizione supina obbligatoria, etc), la monosomministrazione intramuscolare con ceftriaxone appare la più indicata. Dopo 48 ore è imperativa una rivalutazione clinica per verificare l'efficacia della scelta terapeutica ed eventuale conferma o rivalutazione terapeutica. Lo scarico della lesione, anche con eventuale riposo a letto e sbrigliamento chirurgico sono essenziali. Il trattamento antibiotico andrà protratto per almeno 15 giorni.

Antibioticoterapia delle infezioni minacciose per l'arto

In questi casi è imperativo valutare la presenza e la gravità della vasculopatia, in quanto l'infezione aggrava l'ischemia: ben venga quindi l'uso di iloprost, propionil-carnitina ed altri agenti che facilitano la vascolarizzazione. Le infezioni minacciose per l'arto sono spesso polimicrobiche, con frequente presenza di ana-

erobi. In queste condizioni sono cruciali le seguenti procedure: 1) rapida valutazione diagnostica, se necessario invasiva, per eventuale intervento di rivascularizzazione; 2) scarico della lesione con tutori e mai con apparecchio gessato; 3) débridement adeguato; 4) rapido riequilibrio idroelettrolitico e metabolico; 5) terapia analgica, evitando possibilmente i FANS; 6) valutazione di eventuale valvulopatia cardiaca e suo monitoraggio per possibile endocardite; 7) sostegno emodinamico per evitare ipotensione che aggrava l'ischemia; 8) uso di antibiotici ad alta diffusibilità tissutale.

Il protocollo adottato presso il nostro Centro prevede la somministrazione empirica, in attesa di conferma dell'esame colturale, di fluorochinoloni per almeno 21 giorni, eventualmente associati ad antibiotici attivi sui Grampositivi (teicoplanina o linezolid) e, ove si sospetti infezione da anaerobi, di clindamicina o metronidazolo.

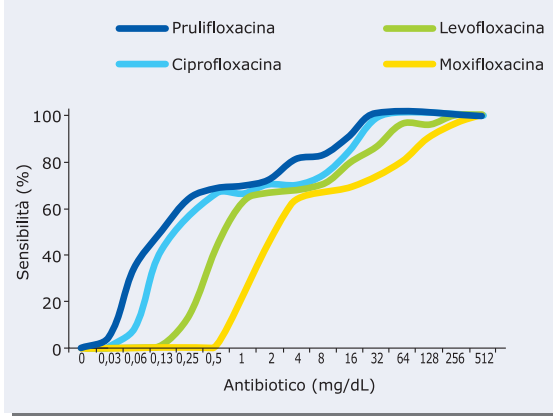
Esperienza con prulifloxacina

I fluorochinoloni si configurano come una valida opzione nel trattamento delle infezioni della cute, dei tessuti molli e dell'osso, da soli o in associazione ad altri antimicrobici in ragione dell'etiologia. I vantaggi del trattamento con fluorochinoloni in questo contesto clinico derivano dalla felice combinazione di proprietà farmacocinetiche favorevoli (elevate concentrazioni tissutali) e di spettro di azione particolarmente ampio verso i patogeni più frequentemente coinvolti.

Il fluorochinolone di più recente introduzione in Italia è la prulifloxacina, profarmaco della ulifloxacina, chinolone tricyclico caratterizzato oltre che da un atomo di fluoro dalla presenza di un anello contenente un atomo di zolfo. Questa molecola possiede un ampio spettro di azione esteso ai principali patogeni, sia Grampositivi, con esclusione degli stafilococchi meticillino-resistenti che Gram-negativi, con esclusione di *Acinetobacter*³⁰. Ulifloxacina manifesta un'eccellente attività *in vitro* nei confronti di tutti i patogeni testati, con eccellenti valori di MIC rispetto ai fluorochinoloni di uso consolidato ed elevati indici di penetrazione batterica³¹. Nel recente studio di Schito è stata osservata una efficacia analoga o lievemente superiore nei confronti dello *Pseudomonas* rispetto a ciprofloxacina (figura 4).

Sotto il profilo della maneggevolezza va ricor-

Figura 4. Valori di MIC ottenuti su 50 ceppi di *P. aeruginosa* isolati da UTI complicate. (Dati da Schito et al³⁴).



dato che l'escrezione avviene principalmente per via fecale, con minor rischio di accumulo nei pazienti nefropatici. In conclusione, l'ottima tollerabilità generale, l'ampio spettro d'azione (che comprende *Pseudomonas aeruginosa*), con attività antibatterica sui Gram⁺ paragonabile a quella di levofloxacina ed attività sui Gram⁻ sovrapponibile a quella di ciprofloxacina, induce a ritenere questo fluorochinolone una molecola di riferimento nelle infezioni del piede diabetico. Sulla base di queste considerazioni abbiamo utilizzato prulifloxacina su una coorte di 60 pazienti con infezioni di grado lieve-moderato e gestibili adeguatamente in regime ambulatoriale.

La nostra casistica

Nel nostro studio pilota, in aperto, sono stati presi in esame 60 pazienti adulti (età media 67 anni) per complessive 60 infezioni di grado lieve o moderato: 30 a carico dei tessuti molli e 30 osteomieliti (figura 5) a carico di uno o più dita del piede.

Obiettivi

Obiettivo primario della nostra valutazione era verificare l'efficacia clinica di prulifloxacina (600 mg/die), da sola o in associazione a teicoplanina, linezolid o ad un antianaerobio (metronidazolo); obiettivo secondario era verificare la tollerabilità e la sicurezza della molecola in pazienti anziani in politerapia trattati per periodi sen-

sibilmente più lunghi (15-28 giorni) di quelli normalmente utilizzati nelle infezioni respiratorie o urinarie (7-10 giorni).

Classificazione

Le infezioni di grado lieve sono state definite come la presenza di essudato purulento più un almeno un sintomo infiammatorio locale; le infezioni di grado moderato sono state definite come la comparsa di pus ed almeno un sintomo locale più un marcatore sistemico di infezione: febbre $>38^{\circ}\text{C}$ o leucocitosi ($>12.000 \mu\text{L}$).

Trattamento

Come di prassi nel nostro Centro, il trattamento è stato di tipo multidisciplinare. Prima di iniziare il trattamento empirico con prulifloxacina, da tutti i siti infetti è stato eseguito il prelievo di campioni per l'esame microbiologico e relativo antibiogramma. I patogeni isolati nella nostra casistica non si discostano sostanzialmente da quelli riscontrati da altri Autori (tabella 2).

Misure di supporto

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad adeguato monitoraggio metabolico e sono state "compensate" eventuali alterazioni idrosaline e glucidiche. Nei pazienti con presunta ischemia è stata fatta una valutazione del ABI index per conoscere la reale vascolarizzazione dell'estremità.

Figura 5. A) Osteomielite con lesione ulcerativa attiva e (B) corrispondente alterazione morfo-strutturale del quinto metatarso con apprezzabile rima di frattura alla base dello stesso.

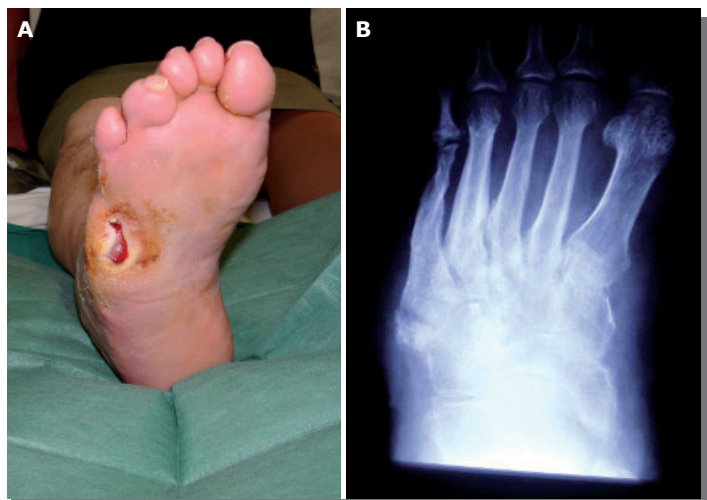


Tabella 2. Patogeni isolati da vari siti infettivi; molte delle infezioni erano sostenute da più specie batteriche.

| Patogeno | Tessuti molli (N°=30) | Osteomielite(N°=30) | | |
|--------------------------|--------------------------|---------------------|----------|----------|
| | | Un dito | Più dita | Totale |
| <i>S. aureus</i> | 15 (50%) | 10 | 6 | 16 (53%) |
| Stafilococchi Coag- | 10 (33%) | 10 | 4 | 14 (47%) |
| <i>Enterococcus spp.</i> | 9 (30%) | 8 | 4 | 12 (40%) |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 7 (23%) | 8 | 6 | 14 (47%) |
| <i>P. aeruginosa</i> | 6 (20%) | 4 | 4 | 8 (27%) |
| <i>Bacteroides spp.</i> | 6 (20%) | 8 | 4 | 12 (40%) |

Antibioticoterapia

La strategia antibiotica si è basata sulla somministrazione empirica di prulifloxacina somministrata al primo sospetto di infezione. La somministrazione di questo antibiotico è stata integrata o aggiustata sulla base dell'antibiogramma. Lo scheduling standard è stato il seguente: 1) infezione dei tessuti molli: 600 mg/die per almeno 15 giorni;

2) osteomieliti: 600 mg/die, eventualmente più teicoplanina o metronidazolo sulla base dell'antibiogramma per almeno 40 giorni e comunque fino a risoluzione dell'infezione.

Per i pazienti nei quali erano stati isolati MRSA, al trattamento standard summenzionato è stata associata teicoplanina (200 mg/die i.m. per almeno 15 giorni). Questo scheduling è stato sufficiente per aver ragione del quadro clinico. Nei 18 casi di infezione sostenuta anche da anaerobi, è stata effettuata l'associazione con metronidazolo (7.5 mg/kg t.i.d. per 10-15 giorni). Il trattamento medio delle infezioni dei tessuti molli è stato di 18 giorni, contro una media di trattamento di 40 giorni per le osteomieliti. In tutti i pazienti con osteomielite da MRSA è stata associata una terapia iniettiva iniziale con teicoplanina (21 pazienti) per una durata di almeno 15 giorni.

Risultati

Tassi di guarigione

La guarigione è avvenuta in 30/30 pazienti (100%) delle infezioni a carico dei tessuti molli e in 26/30 pazienti (86,7%) dei casi di osteomielite, valori significativamente superiori rispetto a quelli riportati in altre casistiche^{32,33}. Per i 4 pazienti non responsivi al trattamento, in cui era presente vasculopatia severa, si è resa necessaria l'amputazione di dita ed in un solo

caso trans-femorale. La guarigione è stata diagnosticata su base clinica, come scomparsa della febbre e di altri marcatori sistemici e locali di infiammazione, nonché totale scomparsa di materiale purulento dalle lesioni. La valutazione radiografica ha confermato la diagnosi clinica di guarigione. Nei pazienti con osteomielite è stata eseguita una radiografia di conferma a fine trattamento e successivamente dopo 60 giorni per monitorare l'eventuale ripresa di focolai. In 1 paziente è stata eseguita anche una scintigrafia con leucociti marcati che ha dato esito negativo.

Eventi avversi

Per nessun paziente l'incidenza di eventi avversi è stata causa di interruzione del trattamento. Non sono state osservate interferenze farmacologiche clinicamente rilevanti, benché la maggior parte dei pazienti assumesse politerapie relativamente articolate: il 90% dei pazienti assumeva almeno 3 farmaci ed il 75% assumeva almeno 4 farmaci. Non si sono verificati casi di tendinite e nessun paziente ha riferito segni di tossicità cardiovascolare riconducibili all'impiego di prulifloxacina.

Conclusioni

Le infezioni del piede diabetico costituiscono una delle complicanze più temibili della malattia diabetica e, se non aggressivamente e precocemente trattate, possono mettere a rischio l'arto e la vita stessa del paziente. Le misure devono essere sia preventive sia conservative. Nell'ambito della profilassi devono essere adottate misure di tipo sistemico (adeguato compenso metabolico ed idrosalino) e locale (riduzione dei carichi meccanici e prevenzione dei traumi). Ad infezione diagnosticata si proce-

derà ad instaurare una rapida terapia antibiotica empirica in attesa dell'esame colturale, congiuntamente a misure di sbrigliamento chirurgico e, se necessario di rivascularizzazione per consentire un adeguato trofismo.

Prulifloxacin è il profarmaco della ulifloxacin, il metabolita attivo che si libera grazie all'azione di un enzima molto diffuso a livello intestinale. La tollerabilità, l'ampio spettro

d'azione e la elevata diffusione nei tessuti ne consentono l'uso nelle infezioni respiratorie, nelle infezioni urinarie (anche complicate) e, sulla base della nostra esperienza, anche nelle infezioni dei tessuti molli e delle osteomieliti del piede diabetico. In tal senso sono necessari studi clinici controllati e di dimensioni adeguate che possano confermare quanto è emerso dalla nostra esperienza preliminare. **TiM**

Bibliografia

- American Diabetes Association:** Diabetes 1993 Vital Statistics. ADA publication n. PMDIVS93.
- Boulton AJM.** End-stage complications of diabetic neuropathy: foot ulceration. *Can J Neurol Sci* 1994; 21:S18-S22.
- Frykberg RG.** Diabetes foot ulcerations. In: Frykberg RG. *The high risk foot in diabetes mellitus.* Churchill-Livingstone (N.Y): 1991.
- Gibbons GW, Eliopoulos GM.** Infection of the diabetic foot. In: Kozac GP, Hoar CS, Rowbotam JL, *et al.* (Eds). *Management of Diabetic Foot Problems,* Saunders, Philadelphia, 1984.
- Reiber GE.** Epidemiology of the diabetic foot. In: Levin MN, O'Neal LW, Bowker JH (Eds). *The Diabetic Foot,* 5th edn, Mosby Year Book, St Louis, 1993 p.1.
- Gerding DN, Piziak VK, Rowbotham JL.** Saving the diabetic foot. *Patient Care* 1991; 25:84.
- Diamantopoulos EJ, Haritos D, Yfandi G, et al.** Management and outcome of severe diabetic foot infections. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106:346.
- Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM.** Pathways to diabetic limb amputations: basis for prevention. *Diabetes Care* 1990; 13:513-521.
- Bild DE, Selby JV, Sinnock P, et al.** Lower extremity amputations in people with diabetes: epidemiology and prevention. *Diabetes Care* 1989; 12:24.
- U.S. Department of Health and Human Services:** *Diabetes Surveillance,* 1991. Centers for disease Control, Atlanta, GA, 1991.
- Lipsky BA, Pecoraro RE, Larson SA, et al.** Outpatient management of uncomplicated lower extremity infections in diabetic patients. *Arch Intern Med* 1990; 150:790-797.
- Caputo GM, Cavanagh PR, Ulbrecht JS, et al.** Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *N Engl J Med* 1994; 331:854-860.
- Lipski BA, Pecoraro RE, Wheat LJ.** The diabetic foot. *Infect Dis Clin North Am* 1990; 4:409.
- Armstrong DG, Perales TA, Murff RT, et al.** Value of white blood cell count with differential in the acute diabetic foot infection. *J Am Podiatr Med Assoc* 1996; 86:224-227.
- Calhoun JH, Keogh P, Koen S, et al.** Diabetic foot infections: 902 cases. A prospective study of protocol versus non-protocol treatment. Presented at: American Orthopaedic Foot and Ankle Society Winter Meeting; 1998; New Orleans, LA.
- Day MR, Armstrong DG.** Factors associated with methicillin resistance in diabetic foot infections. *J foot Ankle Surg* 1997; 36:322-325.
- Armstrong DG, Lanthier J, Lelievre P, et al.** Methicillin-resistant coagulase-negative staphylococcal osteomyelitis and its relationship to broad-spectrum oral antibiotics in a predominantly diabetic population. *J Foot Ankle Surg* 1995; 34:563-566.
- West NJ.** Systemic antimicrobial treatment of foot infections in diabetic patients. *Am J Health Syst Pharm* 1995; 52:1199-1207.
- Wheat IJ, Allen SD, Henry M, et al.** Diabetic foot infection. *Arch Int Med* 1986; 146:1935.
- Sapico FL, Canawati HN, Witte JL, et al.** Quantitative aerobic and anaerobic bacteriology of infected diabetic feet. *J Clin Microbiol* 1980; 12:413-420.
- Sapico FL, Witte JL, Canawati HN, et al.** The infected foot of the diabetic patient: quantitative microbiology and analysis of clinical features. *Rev Infect Dis* 1984; 6(Suppl 1):s171-s176.
- Diamantopoulos EJ, Haritos D, Yfandi G, et al.** Management and outcome of severe diabetic foot infections. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106:346-352.
- Bessman AN, Sapico FL, Tabatai M, et al.** Persistence of polymicrobial abscesses in the poorly controlled diabetic host. *Diabetes* 1986; 35:448.
- Wagner WF.** The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle* 1981; 2:64.
- Tan JS, File TM.** Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Comp Ther* 1988; 14:57-62.
- Karchemer AW, Gibbons GW.** Foot infections in diabetes: evaluation and management. *Curr Clin Topics Infect Dis* 1994; 14:1.
- Joseph WS.** Treatment of lower extremity infections in diabetics. *J Am Pod Assoc* 1992; 82:361-370.
- Gibbons GW, Eliopoulos GM.** Infection of the diabetic foot. In: Kozac GP, Campbell DR, Frykberg RG, *et al.* (Eds). *Management of Diabetic Foot Problems.* Saunders, Philadelphia, 1995.
- Grayson ML, Gibbons GW, Habershoaw GM, et al.** Use of ampicillina/sulbactam versus imipenem/cilistatin in the treatment of limb-threatening foot infections in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 1994; 18:683.
- Prats G, Roig C, Mirò E, et al.** In vitro activity of AF3013, the active metabolite of prulifloxacin: a com-

- parison with other fluoroquinolones. *Eur J Microbiol Infect Dis* 2002; 31:328-334.
31. Shimizu M, Tabata M, Hara T, *et al.* In vitro short-term bactericidal activity and accumulation of NM394, the active metabolite of prulifloxacin, for *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* : comparison with ciprofloxacin, levofloxacin, and gatifloxacin. *Jpn J Antibiot* 2002; 55:791-799.
 32. Lipsky BA, Itani K, Norden C; Linezolid Diabetic Foot Infections Study Group. Treating foot infections in diabetic patients: a randomized, multicenter, open-label trial of linezolid versus ampicillin-sulbactam/amoxicillin-clavulanate. *Clin Infect Dis* 2004; 38:17-24.
 33. Lipsky BA, Armstrong DG, Citron DM, *et al.* Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial. *Lancet* 2005; 366:1695-1703.
 34. Schito G. Prulifloxacin. Un nuovo antibiotico per la pratica clinica. *Trends Med* 2006; 6:51-56.