

Problematika infekce při syndromu diabetické nohy

Milan Flekač

III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn

Nejčastější příčinou hospitalizace u pacientů s diabetes mellitus je infekce ulcerace při syndromu diabetické nohy. Asi polovina těchto ulcerací jeví již při primomanifestaci klinické známky infekce. Infekce souvisí se značnou morbiditou pacientů a je přímou příčinou asi pětiny všech provedených netraumatických amputací dolní končetiny. Infekce jsou nejčastější příčinou amputace při syndromu diabetické nohy. Při optimální terapii lze dosáhnout vyléčení u 80 % ulcerací neohrožujících končetinu a asi u 70 % ulcerací končetinu ohrožujících. Správná terapie vyžaduje komplexní přístup, včetně adekvátní léčby ischemie a léčby odlehčením.

Klíčová slova: antibiotická terapie – infekce ulcerace – osteomyelitida – mikrobiologická diagnostika – syndrom diabetické nohy

Issues of infection related to diabetic foot syndrome

Summary

Foot wounds are common problem in people with diabetes and now constitute the most frequent diabetes-related cause of hospitalization. Diabetic foot infections cause substantial morbidity and at least one in five results in a lower extremity amputation. They are now the predominant proximate trigger for lower extremity amputations worldwide. One in five diabetic wounds present clinical signs of infection at primomanifestation. About 80 % of limb non-threatening wounds can be successfully healed using appropriate and comprehensive approach, including antimicrobial therapy, revascularisation and off-loading.

Key words: antimicrobial therapy – diabetic foot infection – diabetic foot syndrome – microbiological diagnostics – osteomyelitis

Úvod

Infekce ulcerace při syndromu diabetické nohy je stále častým problémem pacientů a představuje nejčastější příčinu hospitalizace spojenou s diabetes mellitus [1,2]. Pravděpodobnost vzniku ulcerace v průběhu života je odhadována u pacientů s diabetes mellitus na 25 % [3], asi 1/2 těchto ulcerací jeví již při první manifestaci klinické známky infekce [4]. Infekce je příčinou značné morbidity pacientů a je přímou příčinou asi 1/5 všech provedených netraumatických amputací dolní končetiny [5]. Infekce je nejčastější příčinou amputace při syndromu diabetické nohy. Riziko amputace je potencováno současnou přítomností ischemie [6]. Patogeneze infekce diabetické nohy je komplexní, její výskyt a závažnost jsou z velké části determinovány poruchou protektivních systémů pacienta (imunodeficit, neuropatie a angiopatie) a sekundárně faktory souvisejícími s patogenem (virulence, rezistence k antibiotikům a mikrobiální nálož) [7].

Typickou situací je vznik ulcerace v terénu deformované nohy u pacienta s diabetickou neuropatií v návaz-

nosti na poškození ochranného kožního krytu vyvolané i relativně malým traumatem. Podkožní tkáň jsou poté poměrně rychle kolonizovány bakteriemi, které mohou vést k infekci rány, probíhající často zpočátku klinicky nenápadně. Infekce je definována přemnožením mikroorganismů v ráně, které vede k rozvoji zánětu rány a destrukci tkáně [8]. Infekce obvykle začíná jako lokální proces projevující se klasickými známkami zánětu (erytém, edém, bolest apod.) [9]. Při nadále nekontrolované infekci se typicky se šíří dále, většinou do hlubších tkání. Tento proces šíření infekce může být doprovázen rozvojem syndromu systémové zánětlivé odpovědi hostitele (febrilie, zimnice, tachykardie, hypotenze apod.) [10]. U řady pacientů, zejména s přítomnou diabetickou neuropatií a angiopatií, mohou být tyto symptomy potlačeny [11]. Proto řada autorů považuje za důležité posuzovat ve vztahu k infekci rány také přítomnost tzv. vedlejších známek infekce, jako je nepříjemný zápach rány, křehká odbarvená granulační tkáň v ráně, poškození okrajů rány [12].

Mikrobiologická problematika syndromu diabetické nohy

Dle klasické definice infekce jde o interakci mezi hostitelem a mikroorganizmem, při níž mikrobiální růst přesahuje stupeň tzv. kritické kolonizace, patogen se množí a invaduje do tkáně, vede k buněčnému poškození a vyvolá zřejmou zánětlivou reakci s narušením hojících procesů. Ne každá interakce mezi hostitelem a mikroorganizmem vede ke vzniku infekce a ani průkaz patogenu v ráně ještě neznamená přítomnost infekce. Rozlišujeme několik stupňů interakce mezi bakterií a hostitelem – kontaminaci rány, kolonizaci rány, kritickou kolonizaci rány a infekci rány. **Kontaminace rány** je charakterizována přechodným výskytem mikroorganismů v ráně. Mikroorganizmy jsou na povrchu, nemnoží se, neinvadují, v ráně neperzistují, jsou v symbióze s hostitelem, hojení rány není narušeno. **Kolonizace rány** je rovněž povrchovou záležitostí. Množící se bakterie neinvadují do hlubších vrstev ani nezpůsobují klinickou infekci rány. Hojení není prodlouženo ani narušeno. **Kritická kolonizace rány** je mezistupněm mezi kolonizací a infekcí v ráně. Rána při kritické kolonizaci stagnuje, horší se, je bolestivá, tvoří se křehké, nekvalitní, snadno krvácející granule na spodině rány s vyšším množstvím sekretu. Samotnou přítomnost bakterií (kontaminace nebo kolonizace) nelze tedy nazvat infekcí. Není však shoda na tom, jakým způsobem definovat kritickou kolonizaci (dle některých autorů je to více než 10^5 CFU – colony forming units, „kolonie tvořící jednotky“ na gram tkáně při současně absenci klinicky zjevných známek zánětu). Problematikou je také dostupnost metody rutinního kvantitativního mikrobiologického vyšetření.

V současné době chybí přesvědčivé důkazy ze studií o korelaci mezi stanovením míry mikrobiální nálože rány s výsledky antimikrobiální léčby (selhání léčby, event. vývoj zjevné infekce). V jedné studii autoři sice prokázali u neuropatické diabetické nohy významný inverzní vztah mezi počtem CFU a rychlostí hojení rány [13], ale v průřezové studii na 64 pacientech s neuropatickou diabetickou ulcerací nebyla prokázána žádná klinická známka infekce nebo laboratorní parametr či jejich kombinace, které by korelovaly s mírou mikrobiální nálože rány [14]. Je možné, že rozvoj klinické infekce v ráně může být spíše determinován přítomností specifických kmenů bakterií či jejich kombinací nebo získáním určitých faktorů virulence bakterií. Prospektivní studie zahrnující pacienty s neuropatickými ulceracemi bez klinických známek infekce rány neprokázala (přes některé limitace studie) korelaci mikrobiální nálože ulcerace, mikrobiální biodiverzity či přítomnosti potenciálních patogenů v ráně s výsledky hojení [15].

Vzhledem k tomu, že vyvolavateli infekce diabetické ulcerace může být mnoho různých mikroorganismů, přítomných samostatně nebo v kombinaci, vyžaduje výběr nejvhodnější antibiotické léčby stanovení konkrétních kauzálních patogenů. Výběr nevhodné antimikrobiální léčby či nadměrná doba aplikace významně zvyšuje riziko rozvoje nežádoucích účinků léčby (toxické, imuno-

alterační, nepřímé bioalterační účinky), podporuje rezistenci k antibiotikům a může vést k superinfekci [9]. Převládajícími patogeny akutních infekcí diabetických ulcerací jsou aerobní grampozitivní koky, nejčastěji izolovaným patogenem je *Staphylococcus aureus* [16]. U chronických ran, zejména u pacientů s anamnézou antimikrobiální terapie, jsou infekce častěji polymikrobiální, zastoupení potenciálních patogenů je mnohem rozmanitější, často včetně aerobních gramnegativních tyčků a anaerobních bakterií [17]. Zdá se, že přítomnost směsi bakterií předurčuje k tvorbě faktorů virulence, jako jsou hemolysiny, proteázy a kolagenázy, způsobující zánět, bránící hojení ran a přispívající k chronicitě infekce [18]. U chronických klinicky neinfikovaných ran je přítomnost některých mikroorganismů pro ně potenciálně výhodná ve smyslu navození pasivní rezistence, metabolické spolupráce či možnosti sdílení genomu [19]. Další negativní vlastností mnoha mikroorganismů je jejich schopnost vytvářet tzv. biofilm na spodině chronické rány. Nejlépe prozkoumaným je biofilm vytvořený *Staphylococcus aureus*. Biofilm inhibuje hojení ran, poškozuje lokální imunitní ochranu a umožňuje kolonizaci rány dalšími mikroorganizmy. Biofilm je tvořen koloniemi bakterií obalenými ochrannou vrstvou polysacharidů. Je rezistentní na antibiotickou terapii, proto je nutný débridement rány, aplikace antiseptických obkladů či stříbrem impregnovaných krytů [19].

Mikrobiologická diagnostika v rámci syndromu diabetické nohy

V běžné klinické praxi jsou pro určení patogenů v diabetických ulceracích stále používány standardní mikrobiologické metody, přes řadu nevýhod a omezení, zejména čas potřebný k získání výsledků, včetně vyšetření citlivosti k antibiotikům, nedostatečnou senzitivitu metody, omezenou validitu informací, např. ve vztahu k potenciální míře virulence detekovaných mikroorganismů. Větší dostupnost metod molekulární biologie v posledních letech umožnil odhalit přítomnost mnoha dalších mikroorganismů (zejména obligátně anaerobní bakterie) než standardní metoda mikrobiálních kultur. Užití metod molekulární biologie může odhalit přítomnost konkrétních faktorů virulence u mikroorganismů a také genů kódujících rezistenci vůči antibiotikům [20], což může pomoci při výběru optimálního antibiotického režimu a vést k lepším terapeutickým výsledkům. V jedné retrospektivní studii, v níž byly použity výhradně tyto metody mikrobiologické diagnostiky u chronických ran při syndromu diabetické nohy, bylo kompletního vyléčení dosaženo podstatně častěji (v 63 % případů oproti 48 % při využití standardních metod kultivace), doba hojení byla statisticky signifikantně kratší a klesla také spotřeba nákladných antibiotik první linie [21]. Dostupnost moderních metod molekulární mikrobiologické diagnostiky je omezená, což souvisí zejména s vysokými provozními náklady [22].

Při získávání vzorku pro kultivaci a vyšetření citlivosti je klíčové zajistit materiál, který není kontaminovaný či

kolonizovaný bakteriemi, ale obsahuje skutečné patogeny. Vzhledem k tomu, že předchozí antibiotická léčba může vést k získání falešně negativních výsledků kultivace, doporučuje se provádět odběr před zahájením léčby. U některých chronických infekcí je možné bezpečně přerušit léčbu antibiotiky alespoň na 3 dny před získáváním vzorku z hlubokých tkání [23]. Vzorky by měly být získány až po mechanickém ošetření rány (samozřejmě před použitím antimikrobiálních desinfekčních látek). Stěr z povrchu rány lze sice snadno získat, ale jak prokázala většina studií, je v takovém případě pravděpodobná spíše velká příměs kontaminantů než získání skutečných patogenních mikroorganismů [17], a to zejména v případě osteomyelitidy [24]. Vhodným postupem k získání optimálního vzorku pro kultivaci jsou tkáně získané kyretáží ulcerace a biopsie [25]. Je také důležité zajistit, aby byl vzorek přenesen do vhodné sterilní přepravní zkušovky, rychle zaslán do laboratoře a zpracován.

Klinická klasifikace syndromu diabetické nohy

Mezinárodní pracovní skupina pro syndrom diabetické nohy (IWGDF – International Working Group on the Diabetic Foot) navrhla systém pro klasifikaci syndromu diabetické nohy, který používá zkratku PEDIS (perfusion/extent/depth/infection/sensation), což je zkratka pro perfuzi (P), rozsah (E), hloubku (D), přítomnost infekce (I) a přítomnost poruchy citlivosti při neuropatii (S). Posouzení přítomnosti infekce je také součástí klasifikace IDSA (Infectious Diseases Society of America), která je obdobná se systémem PEDIS. Hlavní výhodou obou klasifikací pro klinickou praxi jsou přesně definované kategorie, jejich relativně malý počet a zohledňování přítomnosti infekce (tab. 1). Klasifikace IDSA byla ověřena prospektivními studiemi [26,27] ve smyslu predikce nutnosti hospitalizace (0 % bez přítomnosti infekce, 4 % u mírné infekce, 52 % při středně těžké infekci a 89 % při závažné infekci) a také predikce provedení

amputace končetiny (3 % bez infekce, 3 % pro mírnou infekci, 46 % pro středně těžkou a 70 % pro závažnou infekci). Vedle výše uvedených klasifikačních schémat se v praxi používá klasifikace podle Wagnera.

Infikovaná ulcerace z pohledu klinické praxe

Klinické posouzení by mělo být provedeno na 3 úrovních: první je celkové vyšetření pacienta, druhou je vyšetření postižené nohy, resp. dolní končetiny a konečně třetí úroveň je vyšetření vlastní ulcerace. Cílem je určit rozsah infekce (lokální nebo systémová), její etiopatogenezi a přítomnost jakékoli mechanické, cévní či neurologické abnormality související se vznikem a progresí ulcerace [28]. Důležité je si uvědomit, že lokální a systémová zánětlivá reakce při infekci rány bývá potlačena u pacientů s periferní neuropatií nebo ischemickou chorobou dolních končetin. S ohledem na sklon k rychlé progresi stavu (běžně během několika hodin) s možným ohrožením končetiny musí být toto vyšetření pečlivé a komplexní. Vedle systémových klinických příznaků infekce uvedených výše, projevů hemodynamické nestability či poruchy vnitřního prostředí (hyperglykemie, metabolická acidóza, abnormality elektrolytů) posuzujeme také laboratorní ukazatele systémové infekce jako leukocytózu a zvýšené zánětlivé markery (sedimentace erytrocytů, C-reaktivní protein – CRP, hladina prokalcitoninu). Bylo opakovaně prokázáno [27,29], že u pacientů se syndromem diabetické nohy korelují hladiny prokalcitoninu významně přesněji s klinickými známkami infekce (pomocí IDSA kritérií) a prognózou než počet leukocytů či hodnota CRP. Přítomnost systémových příznaků při infikované ulceraci je obecně známkou závažné infekce, rozsáhlého postižení hlubších tkání nebo známkou infekce vysoce virulentním patogenem. Je známým faktem, že zvýšení tělesné teploty (včetně subfebrilie), elevace CRP či leukocytóza chybí až v 50 % případů těžké infekce při syndromu diabetické nohy. Přítomnost těchto klinických

Tab. 1. Klasifikace infekce při syndromu diabetické nohy

klinický obraz	klasifikace PEDIS (IWGDF)	klasifikace IDSA
bez subjektivních obtíží či klinických známek infekce pro infekci rány svědčí přítomnost nejméně dvou z následujících: lokální edém, erytém, zvýšená kožní teplota, bolest rány, sekrece z rány	1	infekce nepřítomna
lokální infekce postihuje pouze kůži a podkožní vazivo, nepřestupuje do hlubších tkání a současně nejsou přítomny systémové známky zánětu pokud je přítomen erytém okolí rány, musí být $\geq 0,5$ cm a $\leq 2,0$ cm od okrajů rány současně by měly být vyloučeny ostatní příčiny, např. dnavý záchvat, akutní Charcotova osteoartropatie, hluboká žilní trombóza, fraktura apod	2	lehká infekce
známky lokální infekce, jak popsáno výše, ale erytém okolí rány $\geq 2,0$ cm nebo infekce postihuje hlubší tkáně než podkožní vazivo, např. osteomyelitida, kloubní postižení, fasciitida nebo je přítomen absces a současně nejsou přítomny systémové známky infekce	3	středně těžká infekce
známky lokální infekce, jak popsáno výše, ale navíc je přítomen syndrom systémové zánětlivé odpovědi (SIRS), pro jehož stanovení je potřeba nejméně 2 z následujících symptomů: tělesná teplota $\geq 38,0$ nebo $\leq 36,0$ °C, srdeční frekvence ≥ 90 /min, dechová frekvence ≥ 20 /min nebo $\text{PaCO}_2 \leq 32$ mm Hg, počet leukocytů $\geq 12 \times 10^9$ /l či $\leq 4 \times 10^9$ /l krve nebo ≥ 10 % nezralých forem	4	těžká infekce

a laboratorních známek infekce je prediktorem horších výsledků léčby [30]. V praxi je přínosné posouzení dynamiky reaktantů akutní fáze při rozhodování o délce antimikrobní terapie. Velká prospektivní studie dokumentovala, že přetrvávající elevace CRP týden po ukončení léčby byla jediným nezávislým prediktorem provedení amputace dolní končetiny [31]. Při vyšetření dolní končetiny se zaměřujeme zejména na známky proximálního šíření infekce a zhodnocení přítomnosti deformit, jako je Charcotova osteoartropatie, drápotité nebo kladívkovité prsty, vbočený palec či hyperkeratózy. Klíčové je posouzení úrovně cévního zásobení nohy. Ischemická choroba je přítomná v asi 40 % případů syndromu diabetické nohy [4]. Na rozdíl od aterosklerózy u nediabetických pacientů je třeba brát v úvahu distálnější distribuci poškození s ušetřením cév vlastní nohy (nejvíce jsou postiženy popliteální a tibialní tepny). Posuzování přítomnosti periferních pulzů či dopplerometrické stanovení ABL (tzv. kotníkových tlaků) je nespolehlivé a zcela selhává u asi 40 % pacientů se syndromem diabetické nohy vlivem přítomné mediokalcinózy. Přesné údaje poskytuje transkutánní oxymetrie (přes některé limitace není metoda ovlivněna přítomnou neuropatií). Jak bylo uvedeno výše, třetí úroveň v rámci komplexního posouzení stavu je vyšetření vlastní ulcerace. Diagnóza infekce diabetické ulcerace se nesmí opírat výhradně o výsledek mikrobiologického vyšetření, nýbrž zejména o klinické posouzení. Klíčovými faktory ve vztahu k závažnosti infekce jsou hloubka rány, rozsah postižených tkání nohy, k jejichž stanovení je nejprve nutné provést mechanický debridement s odstraněním mrtvých tkání a sondou vyšetřit ránu k ozřejmění event. poškození hlubších tkání, zejména kloubních či kostních struktur. Správně získaný materiál z ulcerace pro kultivaci a vyšetření citlivosti je základem pro správně vedenou antibiotickou léčbu, zejména u pacientů s chronickou infekcí či anamnézou recentní terapie antibiotiky. U rány bez známek klinické infekce se nedoporučuje provádět odběr na mikrobiologické vyšetření. Odběr provádíme kyretáží, biopsií či aspirací hnisu, materiál je umístěn do sterilní zkumavky. Provádění tzv. stěrů z povrchu neadekvátně ošetřených ran, v praxi bohužel obvyklé, se rozhodně nedoporučuje z důvodů vysokého procenta falešně pozitivních výsledků kultivace (kontaminace normální kožní flórou nebo kolonizace nepatogeními mikroby) i výsledků falešně negativních (patogeny z hlubokých tkání, anaerobní či aerobní na kultivaci náročné mikroorganismy). U všech nově diagnostikovaných infekcí ulcerací při syndromu diabetické nohy by měl být provedený nativní skiagram postižené nohy k ozřejmění kostních abnormalit (destrukce kostí či deformit), průkazu podkožních bublin plynu či vyloučení přítomnosti RTG kontrastních cizích těles v podkoží. Provedení MRI má opodstatnění v situaci přetrvávající nejistoty v diagnostice osteomyelitidy, jak bude uvedeno níže. Pomáhá rozlišit hlubokou infekci s osteomyelitidou od Charcotovy osteoartropatie, vždy je ale nutné pro správnou

diagnostiku interpretovat nálezy zobrazovacích metod v kontextu klinických projevů. Při kontraindikaci MRI se jako zobrazovací metoda volby doporučuje kombinace vícefázové scintigrafie kostí a leukocytárního scanu.

Zásady terapie infekce diabetické ulcerace

Základní součástí je terapie antibiotiky, kterou je nutné vždy doplnit komplexní terapií syndromu diabetické nohy [32]. Léčebný postup je determinován závažností infekce (dle klinické klasifikace lehká, středně závažná a závažná). U klinicky neinfikovaných ran není všeobecně doporučována léčba antibiotiky [33]. Ovšem v některých situacích, zejména u chronických ran, je obtížné rozhodnout o tom, zda je či není rána klinicky infikovaná na základě klasických kritérií (erytém, edém okolí apod), proto se doporučuje u chronických ran zahájit antimikrobní léčbu v případě prokázané ischemie, zápachu rány, přítomnosti křehkých granulací, bolesti ulcerace při vyšetření či u nehojící se ulcerace přes dodržení zásad komplexní léčby syndromu diabetické nohy [34]. U klinicky lehkých infekcí je zahájená léčba perorálním podáním, preferenčně zaměřená na grampozitivní koky. U části klinicky středně závažných a všech závažných infekcí zahajujeme léčbu parenterálním podáním antibiotik v maximální přípustné dávce (současně na grampozitivní i gramnegativní bakterie a anaeroby), současně s nutností stabilizace pacienta po stránce metabolické a v indikovaných situacích s nutností konzultace chirurga. Urgentní chirurgický zákrok do 24 hod vyžaduje suspekce na kompartment syndrom, absces, přítomnost vzduchu v měkkých tkáních (klinicky či dle skiagramu), nekrotizující fasciitida. Součástí léčby závažné infekce je vždy provedení správně načasované revaskularizace, většinou asi 24–48 hod od zahájení parenterální terapie antibiotiky a po vstupním provedení mechanického debridementu ulcerace s odstraněním všech nekrotických tkání. Urgentní amputace z důvodu infekce ulcerace je indikována jen v situaci ohrožující život pacienta. K hospitalizaci pro infekci při syndromu diabetické nohy jsou vždy indikováni pacienti se závažnou infekcí ohrožující končetinu, kritickou končetinovou ischemií, známkami metabolické dekompenzace, při předpokládané chirurgické terapii [35].

Antibiotická léčba diabetické ulcerace

K zahájení terapie je doporučován empirický režim léčby zvolený podle závažnosti infekce a předpokládaného etiologického agens (tab. 2). Definitivní léčba by měla vycházet z výsledku mikrobiologického vyšetření materiálu z rány, citlivosti a odezvy pacienta na předchozí terapii zvolenou empiricky [36]. Pokud je dokumentován pozitivní efekt léčby na hojení ulcerace při empiricky zvoleném režimu, neměníme léčbu jen na základě výsledku vyšetření citlivosti. U všech těžkých a částí středně těžkých infekcí doporučujeme vést terapii parenterálně či alespoň zpočátku do odeznění systémové reakce či při znalosti výsledku mikrobiologického

Tab. 2. Antibiotické režimy pro empirickou léčbu infekce u syndromu diabetické nohy. Upraveno podle [9]

závažnost infekce	předpokládaný patogen	doporučená ATB
mírná infekce (p.o. režim)	<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA), <i>Streptococcus</i> spp.	dikloxacilin klindamycin cefalexin levofloxacin amoxicilin/klavulanát
	metilicin rezistentní <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	doxycyklin trimetoprim/sulfamethoxazol
středně závažná infekce (iniciálně parenterální režim)	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus</i> spp., enterobakterie, anaeroby	levofloxacin cefotixin ceftriaxon ampicilin/sulbaktam moxifloxacin ertapenem tigecyklin levofloxacin nebo ciprofloxacin a klindamycin imipenem/cilastatin
závažná infekce (parenterální režim)	MRSA	linezolid daptomycin vancomycin
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	piperacilin/tazobaktam
	MRSA, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , enterobakterie, anaeroby	vancomycin a jedno ATB z následujících: ceftazidim, cefepim, piperacilin-tazobaktam, aztreonam nebo karbapenem

vyšetření přejít na perorální cestu podání. Doba trvání terapie souvisí s ústupem klinických známek infekce, neměla by být prolongována až k dosažení kompletního zhojení rány. U mírných infekcí je běžná 2týdenní léčba, u středně těžkých a závažných infekcí asi 3–4týdenní léčba. Velkým problémem v léčbě infikovaných ran může být přítomnost metilicin rezistentního *Staphylococcus aureus* (MRSA). Pouhý nález MRSA v klinickém materiálu není důvodem k zahájení antibiotické terapie, tu zahajujeme jen při podezření na klinickou infekci rány. U infekcí postupujeme podle stanovené závažnosti. U lehkých podáváme většinou empiricky zpočátku kotrimoxazol a rifampicin. U závažných se podává linezolid nebo glykopeptidy (vankomycin či teikoplanin). MRSA bývá přítomen u asi 30 % diabetických ulcerací, především se jedná o kmeny komunitní [17]. Zvýšený výskyt MRSA je podle většiny studií způsoben zevním transferem než nadužíváním antibiotik. Průměrná doba eradikace MRSA z ulcerace je asi 6 měsíců a vyžaduje správnou lokální a antimikrobní léčbu, a také pravidelný mechanický debridement při izolovaném ošetření na podiatrické ambulanci.

Osteomyelitida při syndromu diabetické nohy

Přítomnost osteomyelitidy jako potenciální komplikace jakékoliv infikované rány je potřeba zvažovat zejména při chronické hluboké ulceraci (až 70 % těchto ran bývá komplikováno výskytem osteomyelitidy) či při

sondáží kostí na spodině rány [37]. Doporučuje se provedení skiagramu postižené nohy, ale je potřeba počítat s nízkou senzitivitou a specificitou vyšetření pro potvrzení nebo vyloučení osteomyelitidy. Destrukce kostí a periostitida mohou být detekovatelné na skiagramu nohy až za 3 týdny po začátku infekce. V klinické praxi je užitečné posuzovat dynamiku změn a monitorovat odezvu na léčbu. Pro diagnostiku je samozřejmě senzitivnější vyšetření MRI, ale s ohledem na časovou náročnost a dostupnost zobrazovací metody je rezervováno pro situace diagnostické nejistoty či při diferenciálně diagnostickém procesu oproti např. Charcotově osteoartropatii či před korekčními chirurgickými zásahy na kostních deformitách. Změny na MRI či scintigrafii lze zjistit dříve než na RTG, většinou asi 10 dní před RTG změnami [38]. Zlatým standardem pro definitivní diagnózu jsou histologické vyšetření a zaslání vzorku kosti k mikrobiologickému vyšetření, které lze získat kostní biopsií. Kostní biopsie se v běžné klinické praxi neprovádí, spíše v rámci klinických studií, a je spojena s rizikem zanesení infekce z ulcerace do kosti (nesmí se provádět zejména v oblasti patní kosti přes ulceraci). Doporučuje se ji provádět přes zdravou kůži, optimálně pod CT kontrolou, s odběrem asi 3 vzorků. Podle mezinárodního konsenzu stačí k diagnóze osteomyelitidy splnění 3 z následujících kritérií: pozitivní bakteriologický nález získaný z hlubokých tkání (nedoporučuje se provádění stěrů z rány), přítomnost flegmóny, sondáž kosti na spodině ulcerace, pozitivní nález na některé

ze zobrazovacích metod (skiagram nohy, MRI nohy či scintigrafické vyšetření), histologie postižené kosti.

Možnosti léčby osteomyelitidy v rámci syndromu diabetické nohy

V léčbě osteomyelitidy existují v zásadě 2 přístupy. Resekce postižené tkáně je prováděna častěji v porovnání s konzervativní léčbou osteomyelitidy. Konzervativní léčba podáváním antibiotik po dobu asi 6 měsíců je dle studií úspěšná v asi 75 % případů. Konzervativní léčbu preferujeme u spolupracujících motivovaných pacientů, při první atace onemocnění, při dobré citlivosti na antibiotika a při dobrém cévním zásobení tkáně. Většina osteomyelitid je spojena s infekcí *Staphylococcus aureus*, čemuž je také zpočátku přizpůsobena empirická antimikrobní terapie. Z dalších patogenů se při osteomyelitidě uplatňují *Staphylococcus epidermidis*, z gramnegativních bakterií *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* sp. a *Pseudomonas aeruginosa*. Celková léčba antibiotiky by měla trvat minimálně 6 týdnů, chirurgická léčba zkracuje potřebu podávání na asi 1 týden po výkonu [39]. Chirurgická léčba nesmí být prováděna v ischemickém terénu, předpokládá se zajištění adekvátní revaskularizace. Osteomyelitida společně s ischemií vedou ke špatnému průniku antibiotik do tkáně, proto je potřeba zvolit agresivní antibiotickou terapii ke snížení rizika rezistence, eventuálně přechodu do chronicity.

Závěr

Úspěšnost léčby infekce ulcerace při syndromu diabetické nohy ovlivňuje celá řada faktorů, ze strany pacienta (imunitní systém, funkce ledvin, jater, absorpce ATB, míra spolupráce pacienta atd.), ze strany ulcerace (klinická závažnost infekce, přítomnost ischemie, přítomnost osteomyelitidy), ze strany patogenního mikroorganismu (druh, virulence mikroorganismu, mikrobiální zátěž, rezistence na ATB). Při optimální terapii lze dosáhnout vyléčení u 80 % ulcerací neohrožujících končetinu a asi u 60 % ulcerací končetinu ohrožujících. Je vyžadován komplexní přístup, včetně adekvátní léčby ischemie a léčby odlehčením.

Literatura

- Spichler A, Hurwitz BL, Armstrong DG et al. Microbiology of diabetic foot infections: from Louis Pasteur to "crime scene investigation". BMC Medicine 2015; 13: 2. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1186/s12916-014-0232-0>.
- Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP et al. Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. Diabetes Care 2006; 29(6): 1288–1293.
- Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. JAMA 2005; 293(2): 217–228.
- Prompers L, Schaper N, Apelqvist J et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease: The EURODI-ALE Study. Diabetologia 2008; 51(5): 747–755.
- Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP et al. Validation of the Infectious Diseases society of America's diabetic foot infection classification system. Clin Infect Dis 2007; 44(4): 562–565.
- Skrepnek GH, Armstrong DG, Mills JL. Open bypass and endovascular procedures among diabetic foot ulcer cases in the United States from 2001 to 2010. J Vasc Surg 2014; 60(5): 1255–1264.
- Richard JL, Lavigne JP, Sotto A. Diabetes and foot infection: more than double trouble. Diabetes Metab Res Rev 2012; 28(Suppl 1): S46–S53.
- Gardner SE, Frantz RA. Wound bioburden and infection-related complications in diabetic foot ulcers. Biol Res Nurs 2008; 10(1): 44–53.
- 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(12): e132–e173.
- Brem H, Tomic-Canic M. Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. J Clin Invest 2007; 117(5): 1219–1222.
- Richard JL, Sotto A, Lavigne JP. New insights in diabetic foot infection. World J Diabetes 2011; 2(2): 24–32.
- Cutting KF, White R. Defined and refined: criteria for identifying wound infection revisited. Br J Community Nurs 2004; 9(3): S6–S15.
- Gardner SE, Hillis SL, Frantz RA. Clinical signs of infection in diabetic foot ulcers with high microbial load. Biol Res Nurs 2009; 11(2): 119–128.
- Xu L, McLennan SV, Lo L et al. Bacterial load predicts healing rate in neuropathic diabetic foot ulcers. Diabetes Care 2007; 30(2): 378–380.
- Gardner SE, Haleem A, Jao YL et al. Cultures of diabetic foot ulcers without clinical signs of infection do not predict outcomes. Diabetes Care 2014; 37(10): 2693–2701.
- Roberts AD, Simon GL. Diabetic foot infections: the role of microbiology and antibiotic treatment. Semin Vasc Surg 2012; 25(2): 75–81.
- Uçkay I, Gariani K, Pataky Z et al. Diabetic foot infections: state-of-the-art. Diabetes Obes Metab 2013; 16(4): 305–316.
- Armstrong DG, Lavery LA, Nixon BP et al. It's not what you put on, but what you take off: techniques for debriding and off-loading the diabetic foot wound. Clin Infect Dis 2004; 39(Suppl 2): S92–S99.
- Lavigne JP, Sotto A, Dunyach-Remy C et al. New Molecular Techniques to Study the Skin Microbiota of Diabetic Foot Ulcers. Adv Wound Care (New Rochelle) 2015; 4(1): 38–49.
- Sotto A, Lina G, Richard JL et al. Virulence potential of Staphylococcus aureus strains isolated from diabetic foot ulcers: a new paradigm. Diabetes Care 2008; 31(12): 2318–2324.
- Wolcott RD, Cox SB, Dowd SE. Healing and healing rates of chronic wounds in the age of molecular pathogen diagnostics. J Wound Care 2010; 19(7): 272–278.
- Lipsky BA, Richard JL, Lavigne JP. Diabetic foot ulcer microbiome: one small step for molecular microbiology. One giant leap for understanding diabetic foot ulcers? Diabetes 2013; 62(3): 679–681.
- Senneville E, Melliez H, Beltrand E et al. Culture of percutaneous bone biopsy specimens for diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: concordance with ulcer swab cultures. Clin Infect Dis 2006; 42(1): 57–62.
- 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(7): 888–893.
- Armstrong DG, Lipsky BA. Diabetic foot infections: stepwise medical and surgical management. Int Wound J 2004; 1(2): 123–132.
- Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP et al. Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system. Clin Infect Dis 2007; 44(4): 562–565.
- Jeandrot A, Richard JL, Combescurre C et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations to distinguish mildly infected from non-infected diabetic foot ulcers: a pilot study. Diabetologia 2008; 51(2): 347–352.
- Schaper NC, Apelqvist J, Bakker K. The international consensus and practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot. Curr Diab Rep 2003; 3(6): 475–479.
- Uzun G, Solmazgul E, Curuksulu H et al. Procalcitonin as a diagnostic aid in diabetic foot infections. Tohoku J Exp Med 2007; 213(4): 305–312.

30. Lipsky BA, Sheehan P, Armstrong DG et al. Clinical predictors of treatment failure for diabetic foot infections: data from a prospective trial. *Int Wound J* 2007; 4(1): 30–38.
31. Akinci B, Yener S, Yesil S et al. Acute phase reactants predict the risk of amputation in diabetic foot infection. *J Am Podiatr Med Assoc* 2011; 101(1): 1–6.
32. Syndrom diabetické nohy : mezinárodní konsenzus vypracovaný Mezinárodní pracovní skupinou pro syndrom diabetické nohy .Galén: Praha 2000. ISBN 80–7262–051–7.
33. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2004; 39(7): 885–910.
34. Lipsky BA, Berendt AR, Embil J et al. Diagnosing and treating diabetic foot infections. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20(Suppl 1): S56–S64.
35. Mason J, Keeffe CO, Hutschinson A et al. A systematic review of foot ulcer in patients with type 2 diabetes mellitus. II: treatment. *Diabet Med* 1999; 16(11): 889–909.
36. Caputo G, Cavanagh PR, Ulbrecht JS et al. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *N Eng J Med* 1994; 331(13): 854–860.

37. Grayson ML, Gibbons GW, Balogh K et al. Probing to bone in infected pedal ulcers. *JAMA* 1995; 273(9): 721–723.

38. Dyet JF, Ettles DF, Nicholson AA et al. The role of radiology in the assesment and treatment of diabetic foot. In: Boulton AJM, Connor H, Cavanagh PR (eds). *The foot in diabetes*. 3rd ed. Wiley-Blackwell: Chichester 2000: 193–213. ISBN 978–0471489740.

39. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *N Eng J Med* 1997; 336(14): 999–1007.

MUDr. Milan Flekač, Ph.D.

✉ milan.flekac@vfn.cz

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 16. 2. 2015

Přijato po recenzi 13. 3. 2015

Česká internistická společnost ČLS JEP Vás zve na
13. CYKLUS SEMINÁŘŮ

OLMOUC 9. 4. 2015 Hotel NH COLLECTION Legionářská 1311/21	KARLOVY VARY 21. 4. 2015 ALŽBĚTINY LÁZNĚ Smetanovy sady 1145/1	JIHLAVA 23. 4. 2015 Hotel GUSTAV MAHLER Křižová 4
BRNO 12. 5. 2015 Hotel INTERNATIONAL Husova 200/16	PRAHA 14. 5. 2015 NOVA BUDOVA Národního muzea Vinohradská 1	ČESKÉ BUDĚJOVICE 19. 5. 2015 Hotel BUDWEIS Mlýnská 6

registrace na: www.interna-informans.cz

! Nový vývoj a perspektivy v léčbě diabetu 2. typu | Problémy dlouhodobé spolupráce pacienta při chronické léčbě kardiovaskulárních onemocnění | Chronické srdeční selhání – diagnostika a léčba | Divertikulární nemoc – víme, jak ji léčit? | Co nám přinesla studie IMPROVE-IT | Přehled, diagnostika a vyhledávání | Familiární hypercholesterolémie | Současnost a budoucnost léčby Familiární hypercholesterolémie |

i3 interna informans

Vzdělávací akce je pořádána dle Stavovského předpisu CLK č. 16 a je ohodnocena kreditními body.