

Balgrist

Universitätsklinik

Prophylaxe und Praxis bei Diabetischen Fussinfekten

10. Balgrist Symposium zum Diabetischen Fuss

Donnerstag, 2. November 2023, ab 13.30 Uhr
bis Freitag, 3. November 2023, 16.30 Uhr

Universitätsklinik Balgrist, Zürich

Antibiotika-Therapie: Forschungsergebnisse der Technischen Orthopädie

Dr. med. Madlaina Schöni

Leiterin Technische und Neuro-Orthopädie

Universitätsklinik Balgrist

03.11.2023



Universität
Zürich ^{UZH}

FALLBEISPIEL: ♀, 66 J.

- Diabetisches Fussyndrom im IWGDF-Stadium 3 mit Polyneuropathie sowie diffuser Gefässsklerose
 - Diabetes mellitus Typ 2 seit 2011
 - St. n. diversen Minor-Amputationen bds.
- Aktuell: Ulcus Grad IIIB unter Metatarsale-II-Köpfchen rechts mit beginnendem Weichteilinfekt



FALLBEISPIEL: ♀, 66 J.



Beginnende Osteomyelitis Metatarsale II-Köpfchen plantar,
noch keine klare Fettmarkverdrängung

- Vollkontaktgips
- Start Levofloxacin 500mg p.o. 1-0-1 für 6 Wochen

FALLBEISPIEL: ♀, 66 J.

- Regelmässige Verlaufskontrollen mit vorübergehend klinischer Verbesserung
- Nach knapp 6 Wochen:
Notfallmässige Selbstvorstellung wegen Fieber, Schüttelfrost, Rötung und Schwellung Fussrücken
 - Leukozyten normwertig
 - CRP 64mg/l

FALLBEISPIEL: ♀, 66 J.



Deutlich progrediente Osteomyelitis Metatarsale II-Köpfchen bis Schaftmitte, Vd. a. Abszess

→ Transmetatarsale Vorfussamputation

FRAGEN ZUR ANTIBIOSE

- Kann ein antibiotikafreies Fenster gewagt werden? Ist das überhaupt nötig?
- Sollen postoperativ die gleichen Antibiotika weiter gegeben werden, unter welchen die konservative Therapie der Osteomyelitis nicht funktioniert hat?
- Wie lange soll nach einer Operation weiterbehandelt werden, wenn noch Weichteilinfekt vorhanden ist?
- Wie lange soll nach einer Operation weiterbehandelt werden, wenn nicht die ganze Osteomyelitis-Zone reseziert wurde?
- Hat es einen Einfluss auf das Outcome, wenn die Antibiotika am Anfang nach der Operation nicht resistenz-gerecht waren?

PROBLEM DER LANGEN ANTIBIOTIKATHERAPIE

- DFI weltweit wahrscheinlich eine der häufigsten Ursachen für inadäquate Antibiotikatherapie^{1,2}
 - Nebenwirkungen bei ca. 30% der Antibiotika-Therapien bei DFI beschrieben²
 - mittlere Kosten für Antibiotikatherapie 969 AUD, 95.3% der Kosten für die IV-Antibiose³
 - Gefahr auf Resistenzentwicklung⁴
- Wissenschaftliche Daten zu Dauer und Art der Verabreichung der Antibiotika sind rar^{5,6}

1 Lipsky, DMRR, 32(2): 246-53, 2016

2 Schindler, JID: 67(5): 433-38, 2013

3 Commons, DRCP, 110(2): 147-157, 2015

4 Uçkay, COID, 32(2): 95-101, 2019

5 Lipsky, DMRR, 36 Suppl, 2020

6 Ertuğrul, Expert Rev Anti Infect Ther. 18(4): 293-305, 2020

NEBENWIRKUNGEN DER ANTIBIOTIKA-THERAPIE

Review

The Epidemiology of Antibiotic-Related Adverse Events in the Treatment of Diabetic Foot Infections: A Narrative Review of the Literature

Laura Soldevila-Boixader^{1,2,3}, Oscar Murillo^{1,2}, Felix W. A. Waibel⁴, Tanja Huber⁵, Madlaina Schöni⁴, Rahim Lalji^{6,7,8} and Ilker Uçkay^{3,4,*}

- Literatur-Review
- 53 Studien eingeschlossen

NEBENWIRKUNGEN DER ANTIBIOTIKA-THERAPIE

- Inzidenz von Nebenwirkungen unter Antibiotikatherapie bei DFI: 2-30%
- Gastrointestinale Nebenwirkungen am häufigsten: 5-22%
 - Am häufigsten bei:
 - Oralen Betalactamen
 - Clindamycin
 - Hohen Dosen von Tetracyclin

10. Balgrist Symposium
zum Diabetischen Fuss
Prophylaxe und Praxis bei
Diabetischen Fussinfekten

NEBENWIRKUNGEN DER ANTIBIOTIKA-THERAPIE

- *Clostridium difficile*-Colitis: 0.5 – 8%
- Hepatotoxizität:
 - Beta-Lactame: 5-17%
 - Chinolone: 3%
- Zytopenie:
 - Linezolid: 5%
 - Beta-Lactame: 6%
- Übelkeit:
 - Rifampicin 10%
- Nierenversagen:
 - Cotrimoxazol
- Hautausschlag:
 - Penicilline 1-3%
 - Cotrimoxazol

DAUER DER ANTIBIOTIKATHERAPIE

The impact of the length of total and intravenous systemic antibiotic therapy for the remission of diabetic foot infections^{1,2}



Florian Haug^{1,*,**}, Felix W.A. Waibel^{1,*}, Marcus Lisy¹, Elin Winkler¹, Ilker Uçkay^{2,3}, Madlaina Schöni¹

¹ Department of Orthopedics, Balgrist University Hospital, University of Zurich, Switzerland

² Unit for Clinical and Applied Research, Balgrist University Hospital, University of Zurich, Switzerland

³ Infectiology, Balgrist University Hospital, University of Zurich, Switzerland

Ist eine kürzere Gesamtdauer der postoperativen Antibiotikatherapie bzw. der Dauer der intravenösen Antibiotikatherapie assoziiert mit einem erhöhten Risiko auf ein

(1.) Klinisches Versagen? (= chirurgische Revision an gleicher Stelle innerhalb von 12 Monaten)

(2.) Mikrobiologisches Versagen? (= klinisches Versagen mit Übereinstimmung der nachgewiesenen Keime während der Revision von 50% oder mehr mit den nachgewiesenen Keimen bei der ursprünglichen Operation)

DAUER DER ANTIBIOTIKATHERAPIE

- Fallkontrollstudie (01.01.2000 – 31.12.2020)
- Chirurgisches Débridement + Antibiotikatherapie
- N = 331 Patienten mit 721 DFI-Episoden
 - Klinisches Versagen: N = 191 (26.5%)
 - Mikrobiologisches Versagen: N = 42 (5.8%)

DAUER DER ANTIBIOTIKATHERAPIE

- Gesamtdauer der Antibiotikatherapie + Dauer intravenöse Antibiotikatherapie
 - Gesamtdauer ABT
 - 0-7 Tage
 - 8-21 Tage
 - 22-42 Tage
 - 43-84 Tage
 - > 84 Tage (Referenz)
 - Intravenöse ABT
 - 0-1 Tage
 - 2-7 Tage
 - 8-14 Tage
 - > 14 Tage (Referenz)

→ Univariate und multivariate Cox Regressionsanalyse

DAUER DER ANTIBIOTIKATHERAPIE

Klinisches Versagen:

	All episodes Univariate analysis, HR (95% CI)	All episodes Multivariate analysis, HR (95% CI)
Age	0.995 (0.98-1.01)	1.005 (0.99-1.02)
Female sex	0.7 (0.5-1.1)	0.8 (0.5-1.3)
Advanced kidney disease	1.3 (0.9-1.7)	0.9 (0.6-1.4)
Coronary artery disease	1.5 (1.1-2.0)	1.1 (0.8-1.6)
Bypass and/or PTA	1.3 (1.004-1.8)	1.5 (1.04-2.1)
Diabetes type 2	0.8 (0.5-1.1)	0.7 (0.4-1.01)
Nicotine abuse	1.3 (0.9-1.7)	1.1 (0.8-1.6)
Prior contralateral minor amputation	1.6 (1.2-2.1)	1.5 (1.1-2.1)
Prior contralateral major amputation	1.8 (0.9-3.5)	1.8 (0.8-3.8)
PAD	1.4 (1.01-2.0)	1.1 (0.6-1.9)
Overall postoperative antibiotic therapy	0.5 (0.2-0.9)	0.8 (0.4-1.8)
≤7 days	0.4 (0.3-0.7)	0.4
8-21 days	0.6	(0.2-0.8)
22-42 days	(0.3-0.9)	0.5
43-84 days	1.3	(0.3-0.9)
>84 days	(0.8-2.0)	0.96
	reference	(0.6-1.7)
		reference
Intravenous antibiotic therapy		
≤24 hours	0.4 (0.2-0.99)	0.4 (0.2-1.1)
2-7 days	0.3 (0.2-0.5)	0.5 (0.3-0.8)
8-14 days	0.4 (0.3-0.6)	0.6 (0.4-0.9)
>14 days	reference	reference

Statistical significance is indicated in bold.

- Gesamtdauer ABT:
 - 8-21 Tage (HR 0.4; 95%CI 0.2-0.7)
 - 22-42 Tage (HR 0.5; 95%CI 0.3-0.9)
- Dauer IV ABT:
 - 2-7 Tage (HR 0.5; 95%CI 0.3-0.8)
 - 8-14 Tage (HR 0.6; 95%CI 0.4-0.9)
- Bereits Minoramputation auf der Gegenseite (HR 1.5; 95%CI 1.1-2.1)
- St. n. PTA und/oder Bypassoperation (HR 1.5; 95%CI 1.0-2.1)

DAUER DER ANTIBIOTIKATHERAPIE

Mikrobiologisches Versagen:

- Kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Gesamtdauer der Antibiotikatherapie und mikrobiologischem Versagen
- Kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Dauer der intravenösen Antibiotikatherapie und mikrobiologischem Versagen

EMPIRISCHE POSTOPERATIVE THERAPIE



- Vergleich des Behandlungsergebnisses (Klinisches Versagen, mikrobiologisches Versagen) nach chirurgischer Therapie bei DFI abhängig von der Art der initialen postoperativen Antibiotikatherapie:
- Empirische Therapie (korrekt liegend)
 - Direkt gezielte Therapie (Kultur-gesteuert)
 - Wechsel von empirischer Therapie (nicht korrekt liegend) auf gezielte Therapie (Kultur-gesteuert)

EMPIRISCHE POSTOPERATIVE THERAPIE

- Fallkontrollstudie (1996 - 2018)
- Chirurgisches Débridement + Antibiotikatherapie
- N = 332 Patienten mit 716 DFI-Episoden
 - Klinisches Versagen: 26.5%
 - Mikrobiologisches Versagen: 6.1%

EMPIRISCHE POSTOPERATIVE THERAPIE

Klinisches Versagen:

Early postoperative antibiotic therapy	Clinical failure N (%)	P value
Adequate empirical treatment throughout the course (n=194)	40 (20.6%)	Not significant
Culture-guided (and correct) therapy from the start (n=291)	77 (26.5%)	Not significant
Empirically inadequate therapy with a switch to correct targeted and narrowed therapy (n=231)	73 (31.6%)	Not significant
Overall (n=716)	190 (26.5%)	

EMPIRISCHE POSTOPERATIVE THERAPIE

Mikrobiologisches Versagen:

Early postoperative antibiotic therapy	Microbiological failure N (%)
Adequate empirical treatment throughout the course (n=194)	5 (2.6%)
Culture-guided (and correct) therapy from the start (n=291)	19 (6.5%)
Empirically inadequate therapy with a switch to correct targeted and narrowed therapy (n=231)	20 (8.7%)
Overall (n=716)	44 (6.1%)

EMPIRISCHE POSTOPERATIVE THERAPIE

TABLE 3 Cox regression analyses of outcomes for 'clinical failure' and 'microbiological recurrence' (the results are expressed as hazard ratios [HRs] and 95% confidence intervals [CIs])

	Clinical failure (n = 190)	
	Univariate analysis HR (95% CI)	Multivariate analysis HR (95% CI)
Antibiotic therapy ^a		
- Adequate empirical	Reference 1	Reference 1
- Culture-guided	1.4 (0.9-2.0)	1.1 (0.6-1.9)
- Empirically inadequate	1.7 (1.1-2.5)	1.1 (0.6-2.0)
Age	1.0 (0.99-1.01)	0.99 (0.98-1.01)
Female sex	0.7 (0.5-1.0)	0.7 (0.4-1.1)
Narrow-spectrum antibiotics ^b	Reference 1	Reference 1
Broad-spectrum antibiotics ^c	1.7 (1.2-2.5)	1.8 (1.2-2.8)
Presence of osteomyelitis	1.0 (0.7-1.6)	1.0 (0.6-1.6)
Peripheral arterial disease	1.6 (1.1-2.3)	1.2 (0.8-1.8)

Note: Statistically significant results are in bold italic.

^aSee text for definitions.

^bNarrow-spectrum antibiotic agents = quinolones; penicillins; first-third generation cephalosporins; tetracyclines; clindamycin; co-trimoxazole.

^cBroad-spectrum antibiotic agents = glycopeptides; carbapenems; daptomycin; ceftazidime; cefepime; piperacillin/tazobactam; aminoglycosides.

EMPIRISCHE POSTOPERATIVE THERAPIE

TABLE 3 Cox regression analyses of outcomes for 'clinical failure' and 'microbiological recurrence' (the results are expressed as hazard ratios [HRs] and 95% confidence intervals [CIs])

	Microbiological recurrence (n = 44)	
	Univariate analysis HR (95% CI)	Multivariate analysis HR (95% CI)
Antibiotic therapy ^a		
- Adequate empirical	Reference 1	Reference 1
- Culture-guided	2.7 (1.0-7.3)	1.1 (0.4-3.3)
- Empirically inadequate	3.7 (1.4-9.8)	1.5 (0.5-4.4)
Age	1.0 (0.97-1.02)	1.0 (0.97-1.02)
Female sex	0.5 (0.2-1.2)	0.5 (0.2-1.4)
Narrow-spectrum antibiotics ^b	Reference 1	Reference 1
Broad-spectrum antibiotics ^c	1.6 (0.8-3.2)	1.5 (0.7-3.2)
Presence of osteomyelitis	1.3 (0.8-1.9)	1.4 (0.9-2.2)
Peripheral arterial disease	1.1 (0.5-2.1)	0.7 (0.3-1.6)

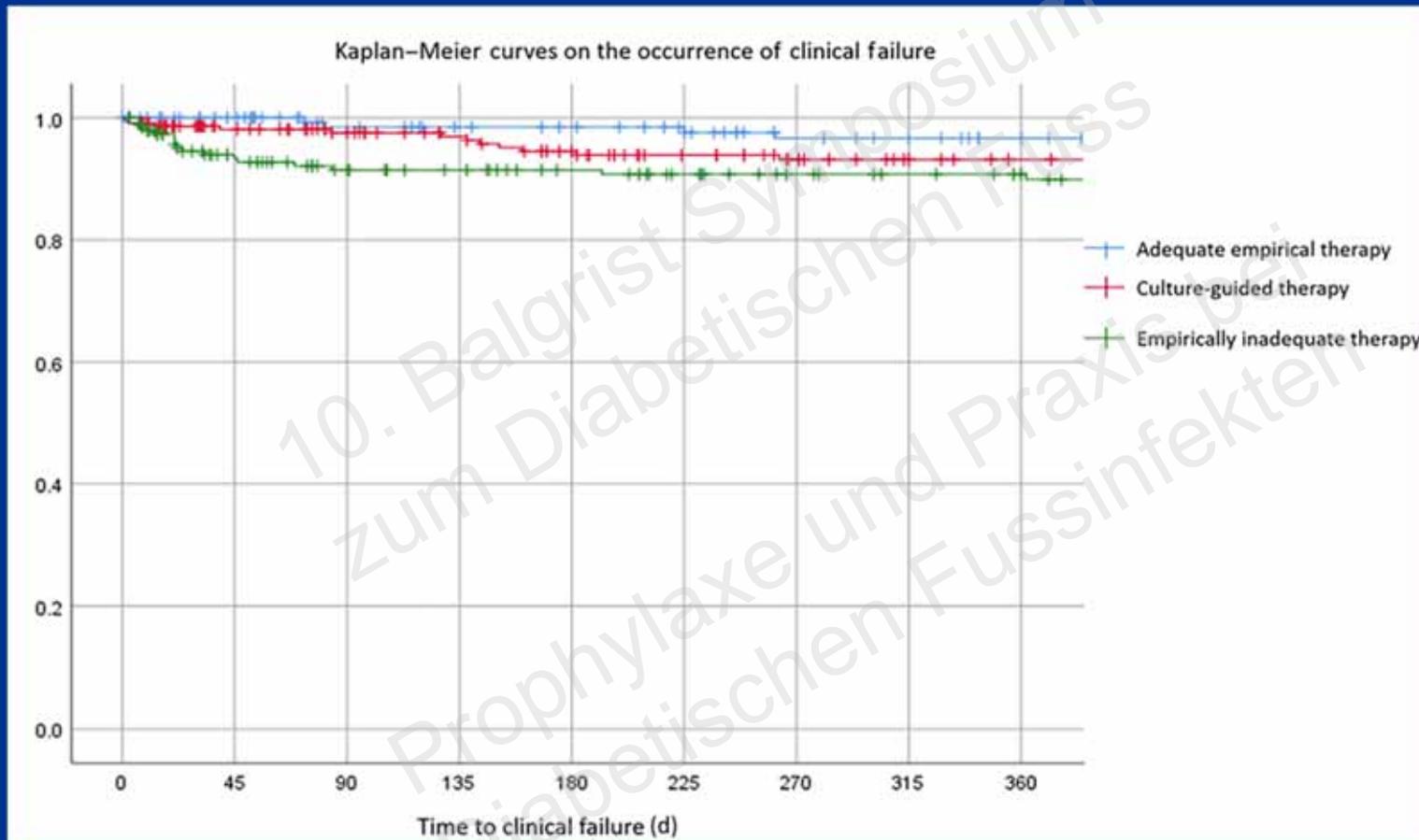
Note: Statistically significant results are in bold italic.

^aSee text for definitions.

^bNarrow-spectrum antibiotic agents = quinolones; penicillins; first-third generation cephalosporins; tetracyclines; clindamycin; co-trimoxazole.

^cBroad-spectrum antibiotic agents = glycopeptides; carbapenems; daptomycin; ceftazidime; cefepime; piperacillin/tazobactam; aminoglycosides.

EMPIRISCHE POSTOPERATIVE THERAPIE



PROSPEKTIVE STUDIE

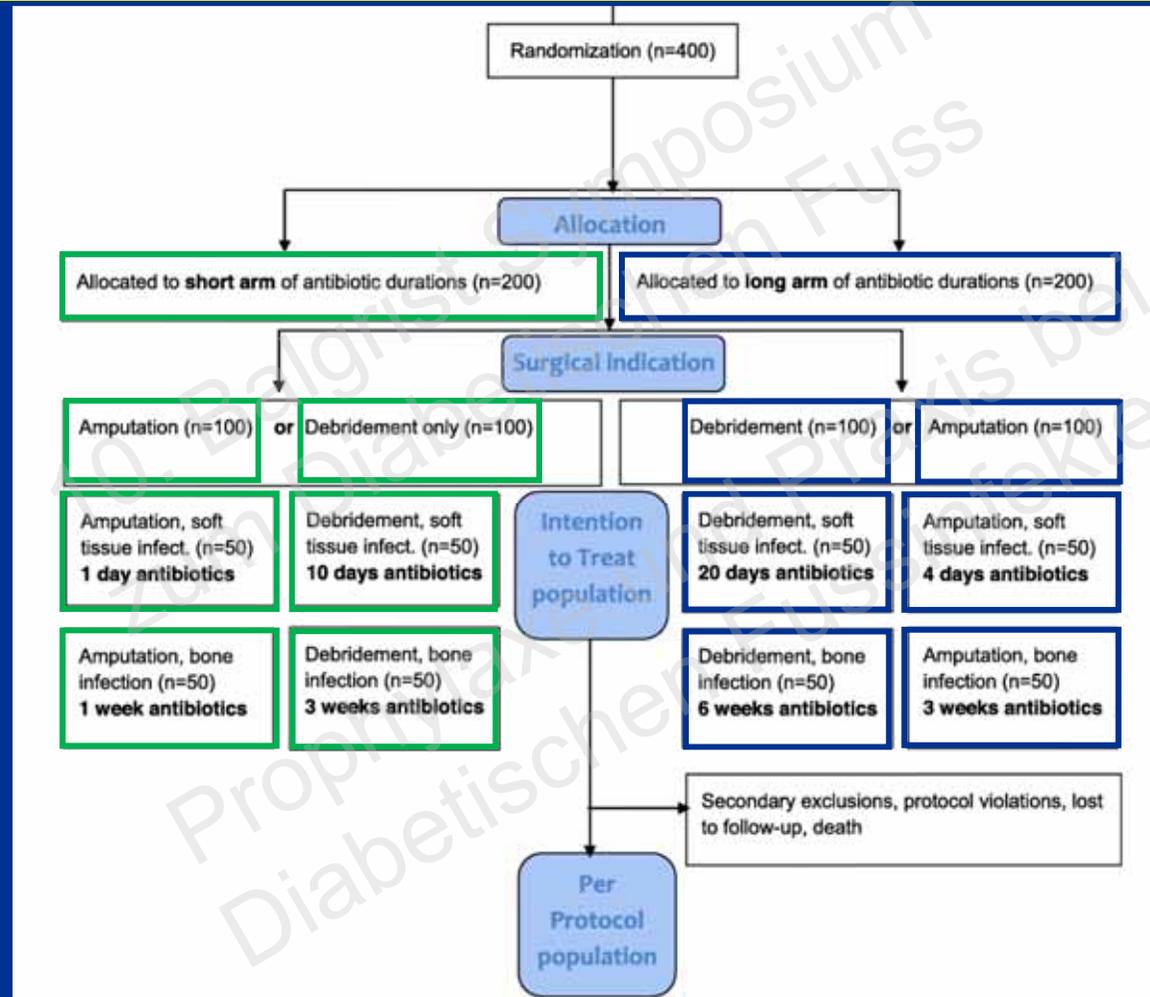


Kann in der Behandlung von Diabetischen Fussinfektionen (DFI)

1. die Dauer der systemischen Antibiotikatherapie gekürzt werden bei residuellem Weichteilinfekt oder residueller Stumpf-Osteomyelitis postoperativ nach chirurgischer Therapie
2. die Dauer der systemischen Antibiotikatherapie gekürzt werden bei konservativer Therapie von Weichteilinfekten oder Osteomyelitis

ohne Nachteile auf das klinische und mikrobiologische Outcome?

STUDIENPROTOKOLL



(nicht verblindet, 1:1)

METHODIK

1. Primärer Endpunkt:

Remission 2 Monate nach Behandlung

(Recurrence Rezidiv oder neue Infektion im Bereich des ursprünglichen Infektes)

2. Sekundäre Endpunkte:

Risiko auf Nebenwirkungen der Antibiotikatherapie

Behandlungskosten

RESULTATE INTERIMSANALYSE

- Einschussrate: 81% (318 von 394 DFIs von 09/2019 bis 12/2021)
- 237/318 absolvierten bereits die “Test-of-Cure visit”
- 40/237 (17%): klinisches Versagen
- Kurze Antibiotikatherapie: nicht signifikant assoziiert mit einem erhöhten Risiko auf Behandlungsversagen (7/110 vs. 23/127 Versagen; $p=0.59$)
- 5/237 (2%): mikrobiologisches Versagen

RESULTATE (N = 237)

Studiendesign			Resultate		
RCT	Short arm	Long arm	Failure Rate (n, %) Short arm	Failure rate (n, %) Long arm	p-value
Debridement, soft tissue	10 days	20 days	5/42 (12%)	7/21 (33%)	0.04

10. Balgrist Symposium
zum Diabetischen Fuss
Prophylaxe und Praxis bei
Diabetischen Fussinfekten

RESULTATE (N = 237)

Studiendesign			Resultate		
RCT	Short arm	Long arm	Failure Rate (n, %) Short arm	Failure rate (n, %) Long arm	p-value
Debridement, soft tissue	10 days	20 days	5/42 (12%)	7/21 (33%)	0.04
Debridement, bone infection	3 weeks	6 weeks	9/26 (35%)	10/42 (29%)	0.72

RESULTE (N = 237)

Studiendesign			Resultate		
RCT	Short arm	Long arm	Failure Rate (n, %) Short arm	Failure rate (n, %) Long arm	p-value
Debridement, soft tissue	10 days	20 days	5/42 (12%)	7/21 (33%)	0.04
Debridement, bone infection	3 weeks	6 weeks	9/26 (35%)	10/42 (29%)	0.72
Amputation, residual soft tissue infection	1 day	4 days	1/15 (7%)	1/28 (3.6%)	0.1

RESULTE (N = 237)

Studiendesign			Resultate		
RCT	Short arm	Long arm	Failure Rate (n, %) Short arm	Failure rate (n, %) Long arm	p-value
Debridement, soft tissue	10 days	20 days	5/42 (12%)	7/21 (33%)	0.04
Debridement, bone infection	3 weeks	6 weeks	9/26 (35%)	10/42 (29%)	0.72
Amputation, residual soft tissue infection	1 day	4 days	1/15 (7%)	1/28 (3.6%)	0.1
Amputation, residual bone infection	1 week	3 weeks	2/27 (7%)	4/35 (11%)	0.69

Multivariate regression analysis: Clinical failure short arms: Odds ratio 0.8 (95%CI 0.4-1.7)

TAKE HOME MESSAGES

- Antibiotikatherapie bei DFI mit hohem Anteil an relevanten Nebenwirkungen assoziiert
- Bisherige Resultate: kürzere (postoperative) Antibiotikatherapien nicht mit höherer Versagensrate assoziiert
- Initial nicht korrekt liegende postoperative empirische Therapie scheint keinen Einfluss auf das Outcome zu haben, wenn danach resistenzgerecht umgestellt wird
- Resultate der prospektiven Studie folgen

VIELEN DANK FÜR DIE AUFMERKSAMKEIT!

