

A szisztémás és lokális antibiotikus terápia dilemmái a diabeteses láb kezelésében

Dr. Hlavács Tünde, Dr. Süle András, Dr. Szokoly Miklós,
Péterfy Sándor Utcai Kórház-Rendelőintézet és Baleseti Központ

A diabetesben szenvedő betegeknek az egyik legnagyobb terápiás kihívást a „diabeteses láb szindróma” kezelése jelenti. A kezelés eredményességét meghatározza a megfelelő antibiotikum választás. A fő probléma, ha célzott, szűk spektrumú kezelés mellett dönt a klinikus, akkor a polimikrobás flóra miatt előfordul, hogy nem ér el megfelelő eredményt, viszont a széles spektrumú antibiotikum használt hozzájárul a világméretű problémát okozó rezisztencia terjedéséhez.

Ismernie kell az antibiotikumok farmakokinetikáját, ezen ismeret alapján határozható meg a dozírozás, a kezelés időtartama és az adagolás gyakorisága. A választott kezelésnél figyelembe kell venni a beteg vese- és máj paramétereit, valamint gyógyszer metabolizmusát és eliminációját. Mindezek figyelembe vételével a választott antibiotikum hatásosságának vizsgálatakor felmerül a kérdés milyen szöveti koncentráció érhető el egy artériás okkluzív betegségben szenvedő gyulladt, iszkémiás fekélyének kezelésekor illetve a választott terápia részét képezheti-e a sokat vitatott lokális terápia?

In patients with diabetes one of the greatest challenges is in the treatment of "diabetic foot syndrome" which is generally based on the appropriate antibiotic selection. The main problem is that because of the polymicrobial flora, targeted, narrow-spectrum treatment options often fail to yield proper results, while choosing a broad-spectrum approach might easily contribute to the already serious issue of antimicrobial resistance.

Extensive knowledge of pharmacokinetics is needed to determine the appropriate dosage, duration and frequency of antimicrobial treatment. Therapeutic decisions should also take notice of the patients' kidney and liver function parameters, as drug metabolism and elimination seriously depend on these values. Taking all these variables into consideration, the efficacy of a certain antibiotic regimen still depends largely on the achievable effective tissue concentration of the active drug compound. In complicated cases, arterial occlusion, inflammatory and/or ischemic disease might further hinder tissue concentration levels underscoring the much-discussed issue of topical antimicrobial therapies.

BEVEZETÉS

„A diabeteses láb szindróma” mind az 1-es, mind a 2-es típusú cukorbetegeket érintő idült szövődmény. Összetett patomechanizmusú tünetegyüttes, melynek alapja a hosszú betegségtartam és a kóros szénhidrát-anyagcsere. A betegek 15%-

ánál [1] megjelennek a sebek, melyek kialakulását a neuropátia (motoros, autonóm, szenzoros) és a mikro- és makroangiopátia együttes előfordulása okozza [2]. A diabeteses láb ellátása során egyik legfőbb problémát a csökkent celluláris immunvédekezés miatt kialakult infekciók kezelése jelenti. Az elsődleges klinikai képet a lokalizált ödéma, erythema, fájdalom és purulens váladékozás jellemzi. A kórkép súlyosabb megjelenési formája a felületes ulceratio, majd a fekély áttöri a bőr összes rétegét és involválja a mélyebb rétegeket, ízületeket, izmot és érintheti a csontot is, legsúlyosabb szövődmények a nekrotizáló fasciitis, osteomyelitis, gangréna és a szepszissel kísért, életet veszélyeztető állapot.

A KÓROKOZÓK

Számos vizsgálat szerint a fő oki patogén a *Staphylococcus aureus* [3-5], de Gram-negatív aerobok predominanciájáról is közöl a szakirodalom eredményeket [6-7]. Egy multicentrikus vizsgálat alkalmával nagyszámú mintákat vizsgáltak, melyeket cukorbeteg infekciódott sebváladékából vettek, beválasztási kritérium volt a sebhez társuló középsúlyos, súlyos szisztémás infekció [8]. A mintákban 83,8%-ban polimikrobás, 48% csak aerob 43,7%-ban anerob és anaerob és 1,3%-ban csak anaerob kolonizációt észleltek. Átlagosan 2,7 aerob és 2,3 anaerob mikroorganizmus volt azonosítható leoltásonként. A baktériumok százalékos megoszlását az 1. táblázat mutatja.

<i>Staphylococcus aureus</i>	14,3%
koaguláz negatív <i>Staphylococcus</i> spp.	15,3%
<i>Streptococcus</i> spp.	15,5%
<i>Enterococcus</i> spp.	13,5%
<i>Corynebacterium</i> spp.	10,1%
<i>Enterobacteriaceae</i>	12,8%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3,5%
<i>Prevotella</i> spp.	13,6%
<i>Porphyromonas</i> spp.	11,3%
<i>Bacteroides fragilis</i>	10,2%

1. ábrázat
A bakteriális felülfertőzések megoszlása

Egy másik vizsgálat során 100 beteg krónikus lábszárfekélyéből vett mintát elemezték, 62 mintában kettő vagy több különböző mikroorganizmust azonosítottak [9]. Legnagyobb számban előforduló baktérium *Staphylococcus aureus*, majd *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *E.coli*, *Enterobacter cloacae*, *Streptococci* G, B, *Enterococcus faecalis*, *Morganella morganii*. Érdekes ellentét az előbbi vizsgálatban közölt eredményhez képest, ahol *Pseudomonas aeruginosa* infekció előfordulásának gyakoriságát főként meleg klíma mellett, nyitott, áztatott sebek esetén írja le a szakirodalom [11].

A fentiekben hivatkozott vizsgálatok rámutatnak, hogy a problémakör mikrobiológiai háttere rendkívül heterogén, így a diabeteses láb sebének **mikroorganizmus flórája nehezen becsülhető meg empirikus úton**. Egyértelműen kijelenthető ugyanakkor, hogy a fekélyeket polimikróbás infekció jellemzi. A baktériumok összetételét befolyásolja a seb megjelenésétől eltelt idő, Yates és mtsai összehasonlították a 6 hétnél korábbi, illetve a 6 hétnél hosszabb ideje nem gyógyuló, infektálódott diabeteses lábsebeket [10]. A 6 hétnél újabb sebeken 77%-ban aerob Gram-pozitív organizmusok (*Staphylococcus* 43%, *Streptococcus* 13%), ezzel ellentétben a 6 hétnél hosszabb ideje fennálló sebeken esetében Gram-negatív baktériumok kerülnek túlsúlyba. Általában az infekció súlyosságával, így a seb megjelenésétől eltelt idővel is egyenes arányosságban növekszik a mikrobák száma és diverzitása is [11].

A nozokomiális infekciók, valamint a hosszú ideig tartó, széles spektrumú antibiotikum használat következménye a rezisztens törzsek, diabeteses láb infekciójának esetén az ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacteriaceae*) patogének elterjedése. Mivel a diabeteses lábinfekció egyik fő kórokozója a *Staphylococcus aureus*, ezért talán nem meglepő, hogy az említett betegpopulációban az MRSA (methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus*) az egyik leggyakoribb rezisztens törzs, prevalenciája megközelítőleg 5-30%, az incidenciája pedig folyamatosan növekszik [13]. Az MRSA infekcióra hajlamosító tényezők a korábbi kolonizáció vagy infekció, az egy háztartásban élő kontaktok, hemodialízis, komorbiditás, hospitalizáció, műtét, intenzív osztályos ellátás, korábbi antibiotikum használat (különösen fluorokinolonok), valamint olyan közösségekben való tartózkodás, ahol az MRSA prevalenciája meghaladja 10-15%-ot. [14-16].

2002-ben jelentették először a VRSA (vancomycin rezisztens *Staphylococcus aureus*) törzsek megjelenését. E tekintetben a diabeteses láb infekciók jelentőségére hívja fel a figyelmet, hogy az első két eset ebből a betegpopulációból mutatták ki [19]. Az ESBL (Extended-Spectrum Beta-lactamase) termelő *Enterobacteriaceae* jelenti a másik nemzetközi rezisztencia problémát. Az ESBL megjelenése az esetek nagy százalékában összefüggésbe hozható a higiénias, szociális viszonyokkal, ezzel magyarázható, hogy előfordulását leggyakrabban a fejlődő országokból jelentik. Egy tanulmány szerint Újdelhiben a diabeteses lábinfekció tenyésztésének 44,7%-a ESBL-termelő volt [17]. A multidrug rezisztens MDR *Pseudomonas aeruginosa* előfordulása szintén gyakoribb ázsiai országokban, de megjelenése összefüggésbe hozható olyan invazív infekciókkal is, mint az osteomyelitis [18].

AZ ANTIBIOTIKUS KEZELÉS ELVEI

Az optimális antibiotikum kiválasztásánál a klinikusnak gondosan mérlegelnie kell:

- az infekció súlyosságát,
- seb megjelenésétől eltelt időt,
- a korábbi antibiotikum expozíciót.

Széles spektrumú antibiotikumok első csoportját alkotják a penicillin-származékok, ide tartozik az amoxicillin, kombinálva klavulánsavval, béta-laktamáz gátlóval, ampicillin-sulbactammal valamint a piperacillin-tazobactammal. A penicillin-származékokhoz hozzáadott béta-laktamáz gátlók bővíti az antibiotikumok spektrumát, a methicillin-szenzitív *Staphylococcus aureus* (MSSA) mellett hatnak bizonyos béta-laktamáz termelő Gram-negatív baktériumokra és az anaerobokra is, mint a *B. fragilis*. Az amoxicillin-klavulánsav és ampicillin-sulbactam majdnem azonos hatásspektrummal bír a Gram-pozitív organizmusok, *Enterobacteriaceae* és az obligát anaerobok ellen, de fontos információ, hogy az *E. coli* rezisztens az említett antibiotikumokkal szemben, különösen abban az esetben, ha a beteget előzőleg már kezelték penicillin-származékkal [20].

Összehasonlítva az ampicillin-sulbactamot és a piperacillin-tazobactamot, hasonló aktivitással rendelkezik a Gram-pozitív és anaerob baktériumokkal szemben, a piperacillin-tazobactam azonban megnövekedett hatással bír a nem-fermentáló Gram-negatív mikroorganizmusok, a *P. aeruginosa* ellen [21].

A diabeteses láb infekciók kezelésére alkalmazott másik széles spektrumú semiszintetikus béta-laktám típusú antibiotikumok a cefalosporinok. A cefalosporinok generációk szerint osztályozhatóak, általánosságban elmondható minél magasabb a generáció, annál erősebb az aktivitás a Gram-negatív, viszont változó az aktivitás a Gram-pozitív kórokozók ellen. Az első generáció képviselői főként a Gram-pozitív baktériumok ellen hatásosak, a cefalexin, amely egy per os alkalmazható antibiotikum, hatásos MSSA és *Streptococcus* spp., valamint *E. coli* ellen. A cefalexin alkalmazása Magyarországon nem szerepel a napi klinikai rutinban, ezzel szemben a nemzetközi klinikum alkalmazza, mint költséghatékony alternatívát nem komplikált alsó végtagi infekciók kezelésére diabeteses betegek esetén [5]. A diabeteses láb infekciók kezelésére alkalmazott cefalosporinok közül mindenképpen meg kell említeni a ceftriaxont. A ceftriaxon harmadik generációs intravénásan alkalmazható antibiotikum, széles spektrumú hatékony Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok ellen, *Bacteroides* spp.-vel szemben klinikailag hatástalan, kombinálni szükséges metronidazollal abban az esetben, ha anaerob patogén feltételezhető [22]. Alkalmazásánál előnyt jelent napi egyszeri adagolása, valamint 10 ml/perc glomeruláris filtrációs ráta (GRF) alatt is biztonsággal alkalmazható napi egyszeri két grammnyi mennyiségben.

A fluorokinolonok (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin) a diabeteses láb infekciók empirikus terápiájának potenciális kezelési lehetőségei [11]. A három hatóanyag különböző antibakteriális hatásspektrummal rendelkezik: míg a ciprofloxacin kombinálni kell clindamycinnel a viszonylag szegényes Gram-pozitív baktériumok elleni aktivitása végett, addig a levofloxacin hatékony a Gram-pozitív patogének ellen, de kevésbé potens *P. aeruginosa* ellen. A moxifloxacin effektív az obligát anaerobok ellen, de nem alkalmas *Pseudomonas* infekció kezelésére [23]. Két vizsgálatban is összehasonlították a moxifloxacin és piperacillin-tazobactamot kapó súlyos diabeteses lábinfekcióban szenvedő betegek klinikai végpontjait, mindkét esetben a szekvenciális kezelés szerint per os antibiotikumra váltottak, piperacillin-tazobactam esetén amoxicillin-klavulánsavra. Mindkét

vizsgálat azzal az eredménnyel zárult, hogy moxifloxacin noninferior (legalább egyenértékű) az említett penicillin származékokkal szemben [24-25]. A vizsgálatok végső konklúziója az lett, hogy mivel klinikailag nem superior (hatékonyabb) a moxifloxacin az említett kezeléssel összehasonlítva, így az empirikus fluorkinolon terápiát béta-laktám érzékenység esetére kellene fenntartani.

Béta-laktám típusú, széles spektrumú (Gram-pozitív, Gram-negatív és anaerob patogének ellen hatásos) parenterálisan adható antibiotikumok a karbapenemek. Imipenem, meropenem és doripenem hasonló antibakteriális spektrummal rendelkeznek, hatásosak ESBL termelő Gram-negatív patogének és *P.aeruginosa* ellen. Az ertapenem az egyedüli karbapenem, amely napi egyszeri adagolású, viszont terápiás spektruma nem terjed ki *Enterococcus* spp.-re és *P.aeruginosa*-ra [26]. A karbapenemek alkalmazását korlátozza, hogy összefüggésbe hozható a multidrog rezisztens *P.aeruginosa* és *K. pneumoniae* terjedésével [27-29].

A diabeteses láb infekciók kezelésének részét képezheti néhány újszerű hatóanyag is, mint a linezolid, amely egy szintetikus oxazolidinon antibiotikum. Jellemző rá, hogy superior (hatékonyabb) az amoxicillin-klavulánsav és az ampicillin-sulbactammal szemben a diabeteses láb infekciók (beleértve az osteomyelitist is) kezelésében [30]. A linezolid elérhető parenterális és tablettá formában is, mellékhatásai általában jól tolerálhatóak és reverzibilisek. Mindezek ellenére hosszú időtartamú (> 28 nap) alkalmazása kerülendő, mivel megnő az incidenciája a vér dyscrasia (leukopénia, neutropénia, thrombocytopénia) és az optikai neuropátia kialakulására [31]. A rezisztencia lassan alakul ki, egy közelmúltban készített, 16 nemzetet érintő 4 éves periódust és 4000 Gram-pozitív izolátumot elemző surveillance szerint nem azonosítottak linezolid rezisztenciát [32].

A daptomycin is a viszonylag új hatóanyagú antibiotikum, ciklikus lipopeptid, amely a *Streptomyces roseosporus* fermentációs terméke [33]. Akárcsak a linezolid, a daptomycin is hatásos a Gram-pozitív patogének ellen. Rybak és mtsai, Eisenstein és mtsai in vitro tanulmányai szerint, vancomycinnel és a quinupristin/dalfopristinnel összehasonlítva, a daptomycin superior a baktericid aktivitását tekintve [33-34]. Parenterálisan alkalmazható, viszonylag hosszú felezési idővel rendelkezik (~8 h) [35], és hosszan elnyújtott, koncentrációfüggő post antibiotikus hatása van. Ennek köszönhetően napi egyszeri adagolású antibiotikum, így csökkenthető a miopátia (emelkedett CPK és transzamináz értékek) incidenciája, amely a leg súlyosabb mellékhatása volt a daptomycinnek a korai fázisú vizsgálatokban [36]. Normál dózisa 4 mg/kg/nap [33], de jól tolerálható a 12 mg/kg/napi dózis is komplikált infekció kezelésekor [35].

A quinupristin/dalfopristin (arány 30:70) volt az első új hatóanyag kombináció, amely hatásos multirezisztens Gram-pozitív baktériumok ellen [37]. Az indikációja szerint *S. aureus* és *Streptococcus pyogenes* okozta bőr- és lágyrész fertőzések kezelésére alkalmazható, de főként vancomycin rezisztens *Enterococcus faecium* kezelésére használják.

A dalbavancin egy új szemisztetikus lipoglikopeptid, hatékony Gram-pozitív patogének ellen, beleértve a multirezisztens törzseket is [38]. A dalbavancin extrém hosszú eliminációs fél-

idővel rendelkezik (9-12 nap!), melynek köszönhetően heti egyszeri adagolású [39]. Jól tolerálható, leggyakoribb mellékhatása a fejfájás és a láz [40]. Nem alkalmas vancomycin rezisztens Gram-pozitív baktériumok ellen, ezzel szemben a telavancin hatékony glycopeptid-rezisztens törzsekkel szemben is. A telavancin, szintén lipoglikopeptid, amely potens, gyors aktivitással és elhúzódó post antibiotikus hatással rendelkezik Gram-pozitív patogének ellen [41-42]. Rövidebb eliminációs félidővel rendelkezik, mint a dalbavancin. Így napi egyszeri adagolású. A csoport másik képviselője az oritavancin, amely Mercier és mtsai vizsgálatai szerint bőr- és lágyrész infekciók kezelésében noninferior a vancomycinnel és cefalexinnel szemben [43].

ÖSSZEFOGLALÁS

A diabeteses láb infekciók kezelése számos problémát vet fel még abban az esetben is, ha sikerül megtalálni az eddig felsorolt antibiotikumok közül a megfelelőt, figyelembe véve:

- az infekció súlyosságát, a kórokozó jellegét (Gram-pozitív, Gram-negatív stb.),
- a seb megjelenésétől eltelt időt,
- a beteg általános állapotát,
- az adagolás gyakoriságát,
- a terápia hosszát.

A jól megválasztott hatóanyag esetében sem bizonyos azonban, hogy sikerül megfelelő szöveti antibiotikum-koncentrációt elérni egy artériás okkluzív betegségben szenvedő beteg, gyulladt, iszkémiás fekélyének a kezelésekor. Számos tanulmány bizonyítja, hogy a szérumszinthez képest csak lényegesen kisebb koncentráció érhető el a diabeteses láb infektálódott sebének szöveteiben. Ez az érték nem ritkán kisebb, mint 25% [44-47].

Az innovatív megoldásokkal (antibiotikummal impregnált kalcium-szulfát pelleték, kalcium-hidroxipatit kerámia-implantátum) erőteljesen összpontosítanak a hatóanyagok lokális célba juttatására, melynek kapcsán joggal vetődik fel a lokálisan alkalmazott antibiotikum-terápia létjogosultságának kérdése a diabeteses láb infekciók kezelésében. Jól jellemzi a probléma összetettségét, hogy a nemzetközi irodalomban sem lelhető fel egyértelmű evidencia a lokális terápiák mellett, vagy ellen.

Vitatható a módszer alkalmazása, hiszen az amúgy is világ-méretű rezisztencia terjedése fokozódhat a használatával, továbbá a gyulladt, eritemás sebeket óvni szükséges az antibiotikum-tartalmú készítmények esetleges allergizáló hatásától.

Másrészt viszont, több lokális antibiotikum is szerves részét képezi a napi klinikai gyakorlatnak, főként a szemészet, a bőrgyógyászat, illetve a fül-orr-gégészet területén. Logikusan következő felvetés tehát a lokális kezelés eredményessége a diabeteses, infektálódott lábsebek gyógyításának részeként.

Célszerűnek tűnhet, a megfelelő protokollok alkalmazása mellett, ha a betegellátó team a klinikai képnek és a tapasztalatoknak megfelelően mérlegeli az antimikrobiális terápia célszerű, lokális kiterjesztését, a szóba jöhető farmakológiai és gyógyszeres technológiai lehetőségek ismeretében.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Bakker K, Foster AVM, van Houtoum WH, et al. editors: International Diabetes Federation and International Working Group of the Diabetic Foot 2005, Time to Act, The Netherlands
- [2] Lipsky BA: Infectious problems of the foot in diabetic patients. In *The Diabetic Foot* (6th edn), Bowker JH, Pfeifer MA (eds). Mosby: St. Louis, 2001; 467-480
- [3] Dang, CN, Prasad YD, Boulton AJ, and Jude EB.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the diabetic foot clinic: a worsening problem, *Diabet. Med.*, 2003, 20:159-161. [PubMed]
- [4] Lipsky, BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, LeFrock JL, Lew DP, Mader JT, Norden C, and Tan JS: 2004. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections, *Clin. Infect. Dis.*, 39:885-910. [PubMed]
- [5] Lipsky, BA, Pecoraro RE, Larson SA, Hanley ME, and Ahroni JH: Outpatient management of uncomplicated lower-extremity infections in diabetic patients, *Arch. Intern. Med.*, 1990, 150:790-797. [PubMed]
- [6] Gadepalli R. Dhawan B., Sreenivas V., Kapil A., Ammini A. C., and Chaudhry R.: A clinico-microbiological study of diabetic foot ulcers in an Indian tertiary care hospital, *Diabetes Care* 29 2006, 1727-1732. [PubMed]
- [7] Shankar E. M., Mohan V., Premalatha G., Srinivasan R. S., and Usha A. R.: Bacterial etiology of diabetic foot infections in South India, *Eur. J. Intern. Med.*, 2005, 16:567-570. [PubMed]
- [8] Citron D.M., Goldstein E.J.C., Merriam C.V., B.A. Lipsky, Abramson M.A.: Bacteriology of Moderate-to-Severe Diabetic Foot Infections and In Vitro Activity of Antimicrobial Agents, *J Clin Microbiol.*, 2007, Sep; 45(9): 2819–2828.
- [9] Körber A, Schmid EN, Buer J, Klode J, Schadendorf D, Dissemond J: Bacterial colonization leg ulcers: current results compared with data 5 years ago in a specialized dermatology department, *JEADV* 2010, 24, 1017-1025
- [10] Yates C, May K, Hale T, Allard B, Rowlings N, Freeman A, Harrison J, McCann J, Wraight P: Wound chronicity, inpatient care, and chronic kidney disease predispose to MRSA infection in diabetic foot ulcers, *Diabetes Care*, 2009, 32:1907-1909
- [11] Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, Pinzur MS, Senneville E: Executive summary: Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections, *Clin Infect Dis.*, 2012, 54:1679-1684,
- [12] Wagner A, Reike H, Angelkort B: Highly resistant pathogens in patients with diabetic foot syndrome with special reference to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections, *Dtsch Med Wochenschr.*, 2001, 126(48):1353-6.
- [13] Alavi A, Bader MS, Sibbald RG: Management of Diabetic Foot Infections with Appropriate Use of Antimicrobial Therapy, *Clin. Res. Foot Ankle*, 2014
- [14] Mendes JJ, Marques-Costa A, Viela C, Neves J, Candeias N, et al.: Clinical and bacteriological survey of diabetic foot infections in Lisbon, *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2012, 95: 153-161.
- [15] Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK et al.: Clinical practice guidelines by infectious diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children executive summary, *Clinical infectious diseases: an official publication of Infectious Diseases Society of America*, 2011, 52:285-292
- [16] Gurusamy KS, Koti R, Toon CD, Wilson P, Davidson BR: Antimicrobial therapy for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in non-surgical wounds, 2013, *Cochrane Database Syst Rev*, 11.
- [17] Gadepalli R, Dhawan B, Sreenivas V, Kapil A, Ammini AC, Chaudhry R: A clinico-microbiological study of diabetic foot ulcers in an indian tertiary care hospital, *Diabetes Care*, 2006, 19:1727-32
- [18] Hartemann-Heutier A, Robert J, Jacqueminet S, Ha Van G, Golmard JL, Jarlier V et al.: Diabetic foot ulcer and multidrug-resistant organisms: risk factors and impact, *Diabet Med.*, 2004, 21:710-5.
- [19] MMWR Morb. Mortal Wkly Rep: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*-Pennsylvania, 2002, 51:902
- [20] Kaye KS, Harris AD, Gold H, Carmeli Y: Risk factors for recovery of ampicillin-sulbactam-resistant *Escherichia coli* in hospitalized patients, 2000 *Antimicrob Agents Chemother.*, 2000, 44:1004-1009
- [21] Harkless L, Boghossian J, Pollak R, Caputo W, Dana A, Gray S, Wu D: An open-label, randomized study comparing efficacy and safety of intravenous piperacillin/tazobactam and ampicillin/sulbactam for infected diabetic foot ulcers, *Surg Infect (Larchmt)*, 2005, 6:27-40
- [22] Marshall WF, Blair JE: The cephalosporins, *Mayo Clinic Proc.*, 74:187-195, 1999.
- [23] Matsuura GT, Barg N: Update on the antimicrobial management of foot infections in patients with diabetes, *Clinical Diabetes*, Volume 31, Number 2, 2013
- [24] Lipsky BA, Giordano P, Choudhri S, Song J: Treating diabetic foot infections with sequential intravenous to oral moxifloxacin compared with piperacillin-tazobactam/amoxicillin-clavulanate, *J Antimicrob Chemother.*, 2007, 60:370-376
- [25] Gysenns IC, Dryden M, Kujath P, Nathwani D, Schaper N, Hampel B, Reimnitz P, Alder J, Arvis P: A randomized trial of the efficacy and safety of sequential intravenous/oral moxifloxacin monotherapy versus intravenous piperacillin/tazobactam followed by oral amoxicillin/clavula-

- nate for complicated skin and skin structure infections, *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66: 2632-2642
- [26] Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ, Noreddin AM, Karlowsky JA: Comparative review of the carbapenems, *Drugs*, 2007, 67:1027-1052,
- [27] Kwak YG, Choi SH, Choo EJ, Chung JW, Jeong JY, Kim NJ, Woo JH, Ryu J, Kim YS: Risk factors for the acquisition of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among hospitalized patients, *Microb Drug Resist*, 2005, 11:165-169
- [28] Hussein K, Sprecher H, Mashiach T, Oren I, Kassir I, Finkelstein R: Carbapenem resistance among *Klebsiella pneumoniae* isolates: risk factors, molecular characteristics and susceptibility patterns, *Infect Control Epidemiol*, 2009, 30:666-671
- [29] Lautenbach E, Synnestvedt M, Weiner M.G, Bilker WB, Vo L, Schein J, Kim M: Imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: emergence, epidemiology and impact on clinical and economic outcomes, *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2010, 31:47-53
- [30] Lipsky BA, Itani K, Norden C: Linezolid Diabetic Foot Infection 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
- [31] Omar NS, Mamdouh R, El-Nahas, Jim G.: Novel antibiotics for the management of diabetic foot infections, *International Journal of Antimicrobial Agents* 31, 2008, 411-419
- [32] Ross JE, Fritsche TR, Sader HS, Jones RN: Oxazolidinone susceptibility patterns for 2005: International Report from the Zyvox Annual Appraisal of Potency and Spectrum Study, *Int J Antimicrob Agent*, 2007, 29:295-301
- [33] Rybak MJ: The efficacy and safety of daptomycin: first in a new class of antibiotics for Gram-positive bacteria, *Clin Microb Infect*, 2006, 12 (Suppl.1):24-32
- [34] Eisenstein BI: Lipopeptides, focusing on daptomycin, for the treatment of Gram-positive infections, *Expert Opin Investig Drugs*, 2004, 13: 1159-69
- [35] Benvenuti M, Benziger DP, Yankelev S, Vigilani G: Pharmacokinetics and tolerability of daptomycin at doses up to 12 milligrams per kilogram body weight once daily in healthy volunteers, *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50: 3245-9
- [36] Veligandla SR, Louie KR, Malesker MA, Smith PW: Muscle pain associated with daptomycin, *Ann Pharmacother*, 2004, 38:1860-2.
- [37] Gurk-Turner C: Quinupristin/dalfopristin: the first available macrolide-lincosamide-streptogramin antibiotic, *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2000, 13:83-6
- [38] Decousser JW, Bourgeois-Nicolaos N, Doucet-Populaire F: Dalbavancin, a long-acting lipoglycopeptide for the treatment of multidrug-resistant Gram-positive bacteria, *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2007, 5:557-71
- [39] Pope SD, Roecker AM: Dalbavancin: a novel lipoglycopeptide antibacterial, *Pharmacotherapy*, 2006, 26: 908-18
- [40] Scheinfeld N: Dalbavancin: a review for dermatologists, *Dermatol Online J*, 2006, 12:6
- [41] Laohavaleeson S, Kuti JL, Nicolau DP: Telavancin: a novel lipoglycopeptide for serious Gram-positive infections, *Expert Opin Investig Drugs*, 2007, 16:347-57
- [42] Kanafani ZA: Telavancin: a new lipoglycopeptide with multiple mechanism of action, *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2006, 4:743-9
- [43] Mercier RC, Hrebockova L: Oritavancin: a new avenue for resistant Gram-positive bacteria, *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2005, 3:325-32
- [44] Duckworth C, Fischer JF, Carter SA et al: Tissue penetration of clindamycin in diabetic foot infections, *J Antimicrob Chemother*, 1993, 31:581-584
- [45] Seabrook G.R., Edmiston C.E., Schmitt D.D., et al: Comparison of serum and tissue antibiotic levels in diabetes-related foot infections, *Surgery*, 1991, 110:671-676
- [46] Müller-Bühl U, Diehm C, Gutzler F et al.: Tissue concentrations of ofloxacin in necrotic foot lesions of diabetic and non-diabetic patients with peripheral arterial occlusive disease, *Vasa*, 1991, 20:17-21
- [47] Raymarkers JTFJ, Heyden vd, JJ, Nelissen HR, Daemen MJAP, Kitslaar PJEHM, Tordoir JHM and Schaper NC: Penetration of ceftazidime in ischemic tissues. Proceeding of the Second International Symposium on the Diabetic Foot, Noordwijkerhout, May 1995. Abstract P-50.

A SZERZŐ BEMUTATÁSA



Dr. Hlavács Tünde 2011-ben gyógyszerészként diplomázott a Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Karán, majd a Gyógyszerésztudományi Kar Klinikai Intézetében szerzett klinikai gyógyszerész szakvizsgát.

2014 júniusától a Péterfy Sándor Utcai Kórház-Rendelőintézet és Baleseti Központ klinikai gyógyszerésze. Osztályos gyógyszerészi feladatait, mint a gyógyszerterápiás döntéstámogatás és a gyógyszerészi beteggondozás az onkológiai és diabetológiai osztályokon látja el.

Dr. Süle András és Dr. Szokoly Miklós bemutatása lapunk XV. évfolyamának 7. számában olvasható.