

A diabeteszes láb szindróma infektológiai vonatkozásai

Infectious aspects of the Diabetic Foot Syndrome

RÉDLING MARIANNA DR., TELKES MÁRTA DR.
Dél-pesti Centrumkórház – Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet,
II.sz. Krónikus Belgyógyászat, Lymphoedema Részleg,
Bőrgyógyászat Szakrendelő és Gondozó, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

Magyarországon az alsó végtagi major amputációk incidenciája jelenleg többszöröse az európai átlagnak. A csonkolás a legfiatalabb életkorban történik és a kórházi halálozás is magas. Az amputációra kerülő betegek kb. 55%-a diabeteszes. Cukorbetegéknél az amputációt az esetek jelentős részében megelőzi a diabeteszes idegkárosodás miatt észrevétlen lábsérülés. A következményes lábseb majd ennek felülfertőződése vezet sürgősségi állapot (tipikus „foot attack”) kialakulásához. Az esetek többségében a helyesen megválasztott antibiotikus kezeléssel, az időben és megfelelő technikával elvégzett feltárással és tehermentesítéssel a végtag csonkolása elkerülhető. A betegek kisebb hányadánál a végtagmentés érdekében revaszkularizációra is szükség van. Az eredményes kezelés alapja a diabeteszes láb fertőzés időben történő felismerése és a megfelelő tárgyi és személyi feltételekkel rendelkező helyszínen történő ellátása. A cikkben összefoglaljuk a diabeteszes láb fertőzések kialakulásában szerepet játszó, a diabeteszes beteghez és kórokozókhoz köthető faktorokat, a diabeteszes láb fertőzés kivizsgálását és klaszifikációját és a sürgősségi elvek szerint felépülő multidiszciplináris szemléletű kezelés elemeit.

Kulcsszavak:
diabeteszes láb szindróma – fertőzés
– multidiszciplináris ellátás
– diabeteszes láb sürgősségi állapot

SUMMARY

In Hungary, the incidence of major lower extremity amputations is currently several times higher than the European average. The amputation occurs at the youngest age, and hospital mortality is high. The rate of diabetic patients among amputees is approximately 55%. In most of the diabetic patients, amputation is preceded by neuropathy associated unnoticed foot injury, with foot ulcer and infection, resulting in emergency (typical foot attack). At a higher proportion of the patients, major amputation can be avoided by the proper use of antibiotics, by timely and correctly performed surgery and offloading. In the minority of the cases, revascularisation is also necessary for limb's salvage. Effective treatment of diabetic foot infection is based on early detection of the infection and on patient care, with appropriate personal and technical conditions. In this article, we summarise host and pathogen-related factors in the development of diabetic foot infection, work up, and classification of diabetic foot infection and the stepwise approach to the multidisciplinary treatment.

Key words:
diabetic foot syndrom – infection
– multidisciplinary care
– diabetic foot attack

A diabeteszes láb szindróma talaján kialakuló lábseb a cukorbeteg 19–34%-t érinti életük során, végkimenetele major vagy minor amputáció lehet. A nem traumás alsó végtagi amputációk legalább 50%-t előzi meg diabeteszes fekély. Egy 2004–2012-között végzett kutatás szerint Magyarországon az alsó végtagi major amputációk számaránya a nemzetközi közölt adatok átlagának több mint háromszorosa (41,4/100.000 vs.18/100.000). A major amputáción átesett

betegek több mint 50%-a cukorbeteg, akiknek amputációs kockázata tizenöt-szöröse a nem cukorbetegének (1, 2, 3).

A diabeteszes láb szindróma önmagában agresszív állapotnak tekinthető. Az amputációra azonban leggyakrabban a diabeteszes láb akut szövődményeinek kapcsán kerül sor. A diabeteszes láb krízisállapotának súlyát hangsúlyozza „diabetic foot attack” (4). Ez a súlyos, akár életet is veszélyeztető állapot a többi akut (kardiovaszkuláris) szövődményhez (szí-

Levelező szerző: Rédling Marianna dr.
e-mail: redling.marianna@gmail.com

vinfarktus, stroke) hasonló szervezetségű sürgősségi kezelést igényel (5, 6).

A típusos „diabetic foot attack” olyan rapidan progrediáló bőr és lágyrészekrózis a diabéteszes lábon, Kialakulhat előzmények nélkül, vagy egy ismert diabéteszes neuropátiás és/vagy ischeamiás lábseb talaján akut fertőzésként. A késedelmes felismerés és/vagy kezelés szignifikánsan emeli az alsó végtagi amputációt.

A késedelmes felismerés egyik oka az, hogy a betegek a fertőzés kialakulását jelző korai tüneteket nem észlelik. Gyakori, hogy enyhe megfázásszerű rossz közérzetet panasznak, melynek háttérben a diabétesz szövödményiként kialakult neuropátia (autonom és szenzoros) és a „bénult” (paralizált) immunrendszer áll. Mindezek a lábon jelentkező lokális és szisztémás fertőzés jellegzetes tüneteit tompítják. Tovább nehezíti a felismerést, hogy az érszűkületes betegeknél az első tünet a szövetelhalás lehet. A késedelmes kezelés oka az ellátórendszer oldaláról általában az, hogy a diabéteszes láb ellátásban járatlan klinikus alul becsüli a tünetek súlyosságát és már csak a nyilvánvalóan széptikus állapotban kerül a beteg kezelésre (4).

Lábfertőzések kialakulása

A diabéteszes lábfekélyek leggyakoribb szövödménye a fertőzés. Az EUODIALE vizsgálat 14 vezető európai diabéteszes láb centrum részvételével végzett prospektív vizsgálat több mint 1100 lábsebbel kezelésbe vett beteg adatait elemezte. Az első vizsgálatkor a betegek közel 60%-nál kísérté fertőzés a lábsebet (7). A fertőzés negatív hatásai széles spektrumot ölelnek fel: a lokális fertőzés a sebgyógyulási esélyeit, míg a súlyos fertőzés életet veszélyeztető állapot. Az infekció előfordulását és súlyosságát a gazdaszervezet védekezőképessége és kórokozóhoz köthető faktorok (virulencia, antibiotikum rezisztencia, mikrobiális terhelés) befolyásolják.

Típusos esetben az érzéketlen deformált neuropátiás lábon, leggyakrabban a nem megfelelő lábbeli, vagy a mezítláb járás során hám sérülés alakul ki, mely észrevétlen és így kezeletlen marad. A subcutan szöveteket (fascia, in, izom, ízület, csont) a baktériumok gyorsan kolonizálják. Fertőzésről beszélünk amikor a sebben az elszaporodó baktériumok a szövetkárosító gyulladást okoznak. A fertőzés jellegzetes helyi tünetek (pír, melegség, érzékenység, beszűrttség) vezetnek be, melyek kezelés hiányában a mély szövetek felé terjednek. A láb anatómiai sajátosságai (több zárt, de egymással összeköttetésben lévő rekesz) elősegítik a fertőzés proximális irányú gyors terjedését. A rekeszekben a gyulladással reakció következtében az intersticiális nyomás meghaladhatja a kapillaris perfúziós nyomást, ami ischaemiás szöveti elhalást okoz és elősegíti a fertőzés rapid progresszióját (az inak mentén a folyamat a nagyobb nyomású terület felől a kisebb nyomású felé halad). Az infekció terjedését jelezheti a szervezet szisztémás gyulladással reakciója (láz, hidegrázás, vérnyomásesés, tachycardia, leukocitózis, tudatzavar). Ezek a jelek a neuropátia, az immunopátia és az angiopátia miatt általában a fertőzés súlyosságához képest mérsékeltek és megjelenésük végtagot /életet veszélyeztető fertőzést jelez (8). A krónikus sebek esetén a csökkent reakciókészség miatt fon-

tos a „másodlagos” sebfertőzésre utaló tünetek észlelése: odor, törékeny vagy elszíneződött granulációs szövet, alávájt sebszél, sebváladék viszkózussá válása és mennyiségének megnövekedése.

Diabéteszes lábfertőzés: kórokozók

Az akut diabéteszes lábfertőzések elsődleges kórokozói az aerob Gram pozitív coccusok, leggyakrabban a *Staphylococcus aureus*. A krónikus sebek talján kialakult fertőzések, különösen, ha már megelőzően antibiotikus kezelés történt gyakrabban polimikrobásak (5–7 kórokozó): az aerob Gram pozitív coccusok mellett aerob Gram negatív bacillusok és obligát anaerob baktériumok. Új vizsgálatok a meleg, nedves klímájú fejlődő országokban *Pseudomonas aeruginosa* hangsúlyosabb szerepére utalnak a diabéteszes láb fertőzések kialakulásában (9, 10). A kórokozók bizonyos virulencia faktorai (hemolizin, proteázok, kollagenázok, rövid láncú zsírsavak) gyulladást okozva hozzájárulnak a sebek krónikussá válásához. További patogén faktor a baktériumok biofilm képző képessége. A biofilmben kötött baktériumkolóniák az antibiotikumokkal szemben ellenállóak, a virulencia faktorokat egymásnak géntranszfer útján átadják, így azok expressziója fokozott és a szervezet védekező képességével szemben ellenállóak. A diabéteszes lábfertőzésekre jellemző súlyos, gyakran krónikus és fellángolásokkal kísért lefolyás háttérben a csontokon megtapadó baktériumokból képző biofilmek szerepe feltételezhető. A Dowl és mts-i által kidolgozott FEP hipotézis szerint a krónikus sebekben a nem patogénként számon tartott és önállóan krónikus fertőzést nem okozó baktériumok szimbiotikus aggregátumai krónikus fertőzést tartanak fenn. A diabéteszes sebekben kialakult biofilmeket új biomolekuláris módszerekkel vizsgálva az tapasztalták, hogy a biofilm felső rétegében található *Staphylococcus aureus* törzsek, míg a *Pseudomonas aeruginosa* és az anaerob törzsek a seb felszínétől szignifikánsan mélyebben helyezkednek el (11). A diabéteszes láb fertőzések kórokozójának pontosabb megismeréséhez nagyban hozzájárulhatnak az új molekulárgenetikai vizsgálatok. A *Staphylococcus aureus* virulencia gének PCR assay és DNS microarray technikával történő meghatározása már a közeli jövőben segítséget jelenthet a betegágy mellett a potenciálisan rossz prognózisú kórokozó törzsek azonosításában. További átfogó információt nyújtanak a kifejlesztés alatt álló metagenomikai vizsgálatok. A baktériumok hipervariábilis 16SrRNA régiójának PCR alapú meghatározásán alapuló ún. „community profiling” módszer, az adott minta eredményét nagy adatbázissal összehasonlítva a minta filogenetikai diverzitását (organizmusok tipizálása és azok gyakorisága) határozza meg. A funkcionális metagenomikai vizsgálatok az adott minta teljes DNS analízisével a potenciális kórokozók (teljes mikrobiom) azonosításra alkalmasak. A vizsgálatok eredményei szerint a jelenleg rutinszerűen használt tenyésztési módszerekkel a teljes bakteriális diverzitás alig 1%-a kerül azonosításra. Az új módszerekkel a eredmények szerint a kórokozók azonosításán túl, azok virulenciájának, valamint antibiotikum érzékenységének néhány órán belüli meghatározására és a célzott antibiotikus kezelés megkezdése is lehetővé válik (12).

A diabéteszes immunparalízis

A cukorbetegséget kísérő immunológia károsodások háttere összetett. 11 mmol/l éhomi vércukorszint és 8% hemogloblin A1c (HbA1c) érték felett vannak adatok az immunrendszer károsodott működésére. A hiperglikémia következtében kialakuló immun diszfunkció oka egyik oldalról a védekező feladatokban részt vevő sejtek károsodott működése. A polimorfonukleáris leukociták csökkent kemotaxisa, fagocitózisa, killing funkciója és fokozott apoptózisa ismert. A károsodott fagocita funkció hátterében pl. hiperglikémiához társuló intracelluláris kalcium szint emelkedése következtében gátolt ATP szintézise áll (13). Kimutatták a limfociták csökkent proliferációs képességét is. A mononukleáris sejtek, monociták, valamint myeloid sejtek károsodott citokin termelése (Interleukin -1, -6, gamma interferon és tumor nekrosis faktor alfa), valamint a neuropátia miatt csökkent neuropeptidek és antioxidáns rendszer károsodása is hozzájárul a védekezőképesség bénulásához. A hiperglikémia ugyanakkor a mikroorganizmusok virulenciáját is fokozza (14).

A diabéteszes lábfertőzések osztályozása

A fertőzéseket súlyosságuk alapján terápiás és prognosztikai szempontból három kategóriába soroljuk. A diabéteszes láb fertőzés klasszifikációja az Amerikai Infektológiai Társaság (ISDA) meghatározása szerint (1).

Nem fertőzött: nincs fertőzésre utaló tünet.

Fertőzés akkor állapítható meg amennyiben az alábbi tünetek közül legalább kettő észlelhető:

- lokális duzzanat vagy beszűrttség,
- erythema,
- lokális feszülés vagy fájdalom,
- lokális melegség,
- purulens váladékozás (sűrű, opálos-fehér vagy sanguinosus váladékozás).

A diabéteszes lábon kialakuló fertőzések súlyosságuk alapján három kategóriába sorolhatók.

- *Enyhe fertőzés*: a bőrt és a subcutan szöveteket érintő lokális fertőzés: erythema (ha van) 0,5–2 cm és más ok kizárható (trauma, köszvény, diabéteszes osteoarthropathia, törés, trombózis, vénás pangás) (1. ábra).
- *Közepesen súlyos fertőzés (végtagot veszélyeztető)*: a bőrt és a subcutan szöveteket érintő lokális fertőzés > 2 cm erythemával, vagy mélyebb szöveteket érintő fertőzés (tályog, csont, szepikus arthritis, fasciitis) és szisztémás tünet nincsen (2.a, b ábra).
- *Súlyos fertőzés (életet veszélyeztető)*: lokális gyulladás és legalább 2 szisztémás gyulladási reakció (SIRS). (3. ábra).
 - Hőmérséklet >38 °C vagy <36 °C,
 - Pulzus: >90/min,
 - Légzésszám: >20/min vagy PaCO₂<35 Hgmm,
 - Fehérvérszám >12 vagy <4 G/l, vagy ≥10% éretlen alak.



1. ábra
Enyhe diabéteszes láb

A neuropátia és/vagy ischaemia a gyulladási tüneteket mérsékelheti. Mély szöveti fertőzésre utalhat a korábban érzéketlen láb fájdalmassá válása, a sebtől távoli kialakuló gyulladási tünetek, a jó anyagcserekontrollú betegnél indokolatlan vércukorszint emelkedés. Az ischaemiás lábon fellépő fertőzés lefolyása súlyosabb, prognózisa kedvezőtlen. A súlyos fertőzést kísérheti ketoacidózis, azotémia, tudatzavar, hányás, vérnyomásesés.



2. ábra
Közepesen súlyos diabéteszes lábfertőzés:
debridement előtt (a) és debridement után (b)



3. ábra

Súlyos diabéteszes osteoarthropathiás deformált láb: csontig szondázható fekély szisztémás tünetekkel

A bőrgyógyászati gyakorlatban nem ritkán a klasszikus orbánc képében jelentkezik a diabéteszes beteg alsó végtagi fertőzése. A behatolási kapu gyakorta a kóros nyomáspontokon kialakuló krónikus seb vagy a száraz bőr, a lábujjközök berepedései. A diabéteszes betegek körében az erysipelas kórokozója gyakorta a *Staphylococcus aureus*. A lefolyás súlyosabb, számítani kell szövödmények (tályog) kialakulására (15) (4. a, b ábra).

Kivizsgálás

A diabéteszes lábfertőzés esetén vizsgálat három szinten történik:

- a beteg általános állapotának felmérése,
- a végtag állapotának felmérése,
- a seb állapotának felmérése.

A vizsgálat célja a fertőzés súlyosságának meghatározása (lokális/szisztémás), a kórokozó azonosítása, a seb okát és a fertőzés kimenetelét (pl. érszűkület, neuropátia) valamint a kezelést (szociális helyzet, együttműködő készség) befolyásoló tényezők feltárása.



4. ábra

Krónikus csontgyulladással szövődött malum perforans pedis (a) és ennek talaján kialakult orbánc (b)

A klinikai vizsgálattal a fertőzés diagnózisa általában felállítható, a súlyosság meghatározásához laboratóriumi és képalkotó vizsgálatok is szükségesek. A javasolt vizsgálatokat a 1. táblázat összegzi.

A kórokozó azonosítására mikrobiológiai mintavétel a fertőzések többségénél javasolt. Akut, enyhe fertőzés esetén nem szükséges a mintavétel akkor, ha a beteg a közelmúltban nem kapott antibiotikus kezelést és nem valószínű antibiotikum rezisztens kórokozó szerepe a fertőzés kialakulásában. A curetage vagy biopszia (lágyrész, csont) útján nyert szövetmintából végzett tenyésztés specificitása és szenzitivitása meghaladja a sebfelület letörlése útján nyert váladékból végzett tenyésztését (16). Klinikai relevanciával csak a helyes technikájával (*Levine módszer*) vett felületi mintából nyert mikrobiológiai eredmény bír. A helyesen megválasztott antibiotikus kezelésre nem reagáló betegeknél ismételt mintavétel javasolt.

Osteomyelitis

Osteomyelitis a közepesen súlyos fertőzések több mint 20%-ban és a súlyos fertőzések 50–60%-ban mutatható ki. Ezeknél a betegeknél gyakrabban történik amputáció. A diabéteszes lábön kialakuló csontgyulladás jellemzően az előlábát érinti, a lokális lágyrészfertőzés közvetlenül terjed a csont corticalis, majd medullaris állományára. Osteomyelitis bármely seb esetén kialakulhat, de elsősorban a több hete fennálló, nagy felületű, mély, csontkiemelkedésen fekvő sebeknél gyakori. Csontérintettség utal a seb az alján látható csont,

Vizsgálat típusa	Vizsgálat elemei
Fizikális vizsgálat	Vitális paraméterek Lokális és szisztémás gyulladáso jelek Seb: debridement után: mélység (sebalap szondázása), sebváladék jellege Perifériás erek: tapintás, amennyiben nem tapintható: CW Doppler vizsgálat - nyomásmérés, duplex UH, TcPO ₂ , sz.e. angiográfia Neuropátia vizsgálat
Laborvizsgálat	t. vérkép, CRP, Procalcitonin, vörösvértest süllyedés, vércukor, ionok, májfunkció, vesefunkció, laktát, HbA1c
Képalkotó vizsgálat	Natív röntgenfelvétel: csontérintettség, deformitás, lágyrész levegőárnyék, idegen test azonosítására MR vizsgálat: lágyrész tályog, osteomyelitis gyanú
Mikrobiológiai vizsgálat	Mély szöveti minta (curretage, biopszia, műtéti szövetminta), felületi minta szisztémás tünetek esetén hemokultúra <ul style="list-style-type: none"> • kenet, aerob és anaerob vizsgálat

1. táblázat

Diabéteszes lábfertőzés esetén javasolt vizsgálatok

erythémás, duzzadt ún. kolbász ujj és a tartás nélküli, krónikus gyulladás jeleit mutató ujj (5. ábra). A sebes diabéteszes lábon az osteomyelitisre diagnosztikus értékű vizsgálat, amennyiben tompa végű szondával áttapintva a sebet,



5. ábra

Krónikus csontgyulladásos társuló idült gyulladáso tünetek: halvány erythéma, tömött ödéma mély bőrredőkkel, papillomatosis, hámmegvastagodás

annak alján csont koppan („probe-to-bone teszt”). A vizsgálat a beteg számára nem megterhelő, minden rendelőben elérhető, eszközigénye alacsony. Az osteomyelitis szempontjából magas rizikójú betegeknel (2. táblázat) a vizsgálat szenzitivitása és specificitása (60% és 91%) jó, pozitív prediktív értéke (89%) magas (17). A nagy rizikójú betegeknel amennyiben csontszonda próba negatív, natív röntgenfelvétel elvégzése javasolt. A csontérintettséget a negatív natív röntgenfelvétel nem zárja ki, mivel a radiológiai jelek 2–3 héttel később azonosíthatók, ezért csontérintettség klinikai gyanúja esetén, illetve az állapot követésére sorozat röntgenfelvétel javasolt (minimum 2 hetente). A diagnózist megerősíti a krónikus csontfolyamatoknál jellemzően erősen emelkedett süllyedés (>70 mm/h). Amennyiben a klinikai tünetek, a natív csontfelvétel és a laboratóriumi eredmények a feltételezett csontérintettséget alátámasztják további vizsgálat nem szükséges. Amennyiben az eredmények nem esnek egybe, az osteomyelitis korai kimutatására mágneses rezonancia (MR) vizsgálat alkalmas, ami nagy sensitivitással (90%) és specificitással (79%) jelzi a csontvelő ödémát. Az MR vizsgálat segítséget jelent sebészi beavatkozás tervezésében lágyrészgyulladás esetén is (letokolt folyadék, fasciitis). MR vizsgálat ellenjavallata vagy elérhetlensége esetén radionucleotiddal jelzett fehérsejtekkel végzett szcintigráfia (lehetőség szerint csontszcintigráfiával kombinálva), esetleg ¹⁸F-FDG PET/CT segítheti a diagnózis felállítását. A csontérintettség biztos diagnózist a csontdebridement során nyert csont szövettani vizsgálata és tenyésztése állíthatja fel. Amennyiben csontdebridementre nem kerül sor, és a terápia döntéshez szükséges a csontgyulladás igazolása, csontbiopszia elvégzése javasolt (1, 8, 18, 19).

Nagy felületű és/vagy mély fekélyek
Csontkiemelkedés felett kialakult fekélyek
Elhúzódóan gyógyuló fekélyek
Szabad csontfelület, pozitív csontszonda vizsgálat (probe-to-bone teszt)
Visszatérő lágyrészfertőzések
Csontdestructio radiológiai jelei

2. táblázat

Osteomyelitis kialakulása szempontjából magas rizikójú diabéteszes láb szindrómás betegek

Differenciáldiagnosztika

Diabéteszes osteoarthropatia

Az akut diabéteszes osteoarthropatia (DOAP) klinikai tüneteit a klasszikus gyulladásos tünetek (duzzanat, erythema, meleg tapintat, fájdalom, a gyulladásos laborparaméterek mérsékelt emelkedése) jellemzik, így nem ritka, hogy mint nem gyógyuló orbánc több kúra antibiotikus kezelést követően kerül csak diagnosztizálásra (6. ábra). A DOAP egy nem fertőzőes eredetű, progresszív állapot, ami ízület diszlokációval, patológiás törésekkel, a láb szerkezetének destruktívójával jár és szoros kapcsolatban áll a neuropátiával. Az elkülönítést nehezíti, hogy a korai stádiumokban a röntgen nem informatív, a diagnózist MR vizsgálat erősítheti meg. Neuropátiás beteg fél oldali lábduzzanata esetén mindig gondolni kell erre, elsősorban akkor, ha nincs seb a lábon, a perifériás pulzusok jól tapinthatók és valamilyen (apró) traumáról számol be a beteg. Amíg ortopéd szakorvosi konzílium nem zárja ki vagy erősíti meg a diagnózist az érintett végtag teljes tehermentesítése szükséges a tartós deformitás megelőzése érdekében. Másik differenciáldiagnosztikai nehézség a krónikus osteomyelitis és DOAP elkülönítése, ami ugyancsak ortopéd szakorvosi konzultációt igényel (19, 20).

Ischaemiás diabéteszes láb

A láb lógatásakor az ischaemiás végtagon (halvány) livid erythema felvetheti fertőzés gyanúját (7. ábra). A nem tapintható pulzusok, a végtag szövetének hiánya, a hűvös tapintat, az esetlegesen társuló kerek nekrotikus sebek, ujj gangréna érzékületre utal. A neuropátia miatt az érzékületre jellemző fájdalom hiányozhat. Az akut fertőzés kizárását laboratóriumi és képalkotó vizsgálatok segíthetik, a diagnózist az érstatus pontos felmérése (Doppler index, Duplex UH, angiográfia) erősítheti meg.

A fenti két akut diabéteszes láb szövődményt atípusos foot attack-ként említi az irodalom.

Prognózis, amputációs rizikó meghatározás

A diabéteszes lábon kialakuló fertőzések prognózisát a fertőzés súlyossága mellett döntően befolyásolja perifériás érbetegség fennállása, annak súlyossága. A EURODIALE



6. ábra

Akut diabéteszes osteoarthropathia: erythema, ödéma, deformitás

vizsgálat azon kevés vizsgálatok egyike, melyben fertőzéssel szövődött nem érzékületes és érzékületes lábsebes betegek gyógyulási esélyeit is vizsgálták. A tanulmány eredményei szerint a nem érzékületes betegek sebének éves gyógyulási esélye fertőzés esetén nem volt rosszabb, mint a nem fertőzött sebeké. Az érzékületes végtagokon a fertőzés a nem gyógyulás esélyét jelentősen emelte a fertőzéssel nem kísért sebekéhez képest (a nem gyógyulás esélyhányadosa 2,82 vs. 1,87). Mindezt azzal magyarázták, hogy a jelenleg alkalmazott antibiotikus kezelési módok és sebészi



7. ábra

Kritikus végtagi ischaemia diabéteszes alsó végtagon

technikák elégségesek a megfelelő perfúziójú végtagok megmentéséhez (7).

A végtagvesztés (egy éves) rizikójának becslését segíti Society for Vascular Surgery klasszifikációs rendszere. A seb kiterjedését, az ischaemia és lábfertőzés súlyosságát (WIFI: wound, ischemia, and foot infection) komplexen figyelembe véve az adott beteget amputációs rizikó szempontjából nagyon alacsony, alacsony, közepes vagy nagy kockázati csoportba sorolja (21).

Kezelés

A diabéteszes láb akut szövödményeinek ellátása sürgősségi feladat, hasonlóan az egyéb akut kardiovaszkuláris vagy sebészi megbetegedésekhez. A diabéteszes lábon a szövethalás (a betegek egy részénél véletlenszerűen, előre nem kiszámíthatóan) órák alatt (jelentősen és visszafordíthatatlanul) progredial. Az „idő szövet” („time is tissue”) koncepció azt a rövid, de a beteg szállítását is lehetővé tévő időkeretet hangsúlyozza, ami rendelkezésre áll a megfelelő szintű ellátási helyszín biztosítására.

A diabéteszes láb fertőzések kezelése akkor lehet eredményes, amennyiben sikerül az adott beteg ellátásához szükséges több szakmacsoport szervezett együttműködését biztosítani. A nemzetközi ajánlások és az végtagmentésben eredményeket felmutató nemzetközi gyakorlat az akut lábeseeményeket önálló sürgősségi esetként kezelő progresszív ellátási lánc kialakítását helyezi előtérbe, ahol a multidiszciplináris diabéteszes láb teamek személyi és tárgyi feltételei biztosítottak (1, 4). Jelenleg hazánkban ez a szemlélet még nem honosodott meg, ezért a kezelést elsődlegesen vezető szakembernek (orvosnak) kell biztosítani a társzakták képviselőinek időbeni bevonását a kezelésbe a beteg szükségleteinek megfelelően. Ha a kezelést nem sebész (belgyógyász, bőrgyógyász) vezeti, javasolt minden súlyos és nekrotissal kísért közepes fertőzéssel jelentkező betegnél sebészeti vizsgálatot kérni. Ischaemia gyanúja esetén vaszkuláris konzultáció szükséges. Súlyos érszűkület, kritikus végtagi esetén az angiográfia és sz.sz. a revaszkularizáció elvégzése

se az első 24–48 órán belül nagyban javítja a végtagmentés esélyeit. Infektológus bevonása (legalább) a súlyos és komplikált (pl. csontérintettség) fertőzések menedzselésébe javasolt.

A fertőzések kezelését haladéktalanul meg kell kezdeni, ezért van kiemelkedő szerepe az első észlelőnek, aki a fertőzés diagnózisának felállítását követően dönt arról, hogy milyen ellátási helyszínen kaphatja meg a beteg számára szükséges ellátást.

A nemzetközi irányelvek egyértelműen meghatározzák azon tüneteket, melyek a súlyos állapotot jellemzik és azt, hogy a fertőzés súlyossága alapján milyen kezelés szükséges (1, 22, 23). Az azonnali hospitalizáció indikációit a 3. táblázat foglalja össze.

A diabéteszes lábon kialakult akut súlyos fertőzések szövödmények (típusos foot attack) kezelése az beteg állapotának stabilizálását, infekció terjedésének gyors megállítását célozza (1–2. szakasz), ezt követően a seb ideális gyógyulási körülményeit biztosítja (3. szakasz) (4).

1. szakasz: Kezdeti lépések

- kórházi felvétel,
- folyadékpótlás, metabolikus kontrol és egyéb belgyógyászati szövödmények (pl. veseelégtelenség) kezelése,
- a helyi szepszis protokollnak megfelelően empirikus széles spektrumú antibiotikus kezelés,
- képalkotó vizsgálatok,
- sürgős sebészeti konzultáció,
- az artériás status felmérése (amennyiben elérhető Duplex ultrahang vizsgálat).

2. szakasz: Korai sebészi ellátás

- az összes fertőzött szövet radikális eltávolítása,
- sz.sz. 48 órán belül sebészeti revízió és vaszkuláris status pontos felmérésének biztosítása.

3. szakasz: Intenzív sebellátás:

- ágynyugalom és az érintett végtag teljes tehermentesítése, az állapot stabilizálása után mobilizálás tehermentesítő eszközben (kötözőcipő, ortézis),
- napi rendszerességű sebkezelés (sebtisztítás, a nekrotikus szövetek szikével végzett eltávolítása),

Súlyos fertőzés	Minden esetben
Közepesen súlyos fertőzés	Súlyos érszűkület
	Sebészi beavatkozás szükséges
	Parenterális antibiotikus kezelés szükséges
	Anyagcsere kisiklás, dehidráció, egyéb belgyógyászati komplikáció
Bármely súlyosság	A kezelés (gyógyszerelés, sebellátás, tehermentesítés) otthon nem biztosított
	Pszichésen, vagy szociálisan nem biztosított az együttműködés, a szükséges kontrollokon a megjelenés
	A kezelés ellenére állapotromlás

3. táblázat

Kórházi kezelés indikációi diabéteszes láb esetén

- sz.sz. negatív nyomás kezelés, ödémakontrol, később bőrtranszplantáció,
- c) szükség szerint a *revaszkularizáció* (elsősorban intervenciós radiológia módszerekkel),
- d) célzott az antibiotikus kezelés,
- e) belgyógyászati kezelések optimalizálása.

Enyhe és közepesen súlyos fertőzések bizonyos esetei ambulánsan kezelhetők amennyiben az optimális kezelés feltételei (per os megfelelő antibiotikus kezelés, stabil általános és anyagcsere állapot, napi rendszerességű sebkezelés, ágynyugalom, az adott végtag tehermentesítése és a kontrolon megjelenés) biztosítottak.

Antibiotikus kezelés

Az antibiotikus kezelést minden diabéteszes lábfertőzés esetén haladéktalanul (a mikrobiológiai mintavételt követően) meg kell kezdeni. A fertőzés jeleit nem mutató diabéteszes láb fekélyek antibiotikus kezelése ellenjavallt, a seb gyógyulási esélyeit nem javítja. Az antibiotikum választást a fertőzés súlyossága, a feltételezett kórokozó(k) és azok (helyi rezisztencia viszonyokat figyelembe vevő) antibiotikum érzékenysége, a kezelés módja (oralis/parenteralis), az érintett szövetek (pl. csontérintettség), az anamnézis (gyógyszerallergia, vese-, májbetegség), a mellékhatás spektrum, az elérhetőség és az ár határozzák meg. Nem ismert olyan antibiotikum osztály, vagy szer, ami a többi antibiotikumhoz képest jobb gyógyulási eredményeket mutatna.

Enyhe diabéteszes láb fertőzés esetén a mérsékelt éghajlatú területeken amennyiben a beteg a közelmúltban nem kapott antibiotikus kezelést az empirikus terápiát *Staphylococcus aureus* és *Streptococcus pyogenes* ellen javasolt indítani. Orálisan jól felszívódó antibiotikum, többek között első generációs cephalosporin vagy amoxicillin/clavulanat megfelelő választás lehet.

Súlyos fertőzés, mély seb, megelőző antibiotikus kezelés esetén a polimikrobás fertőzés valószínű Gram pozitív (*S. aureus* és *Str. pyogenes*, *Enterococcus*), Gram negatív (*E. Coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*) és anaerob (*Bacteroides*, *Peptostreptococcus* és *Clostridium*) törzsek. A nosocomialis (MRSA, ESBL termelő törzsek, más multirezisztens kórokozók) fertőzések jelentősége egyre nő.

A közepesen súlyos esetekben moxifloxacin vagy levofloxacin metronidazollal adható, egyebek mellett. Amennyiben az anamnesztikus adatok MRSA fertőzés lehetőségére utalnak vancomycin kiegészítés javasolt. Súlyos fertőzés esetén megfelelő választás a piperacillin/tazobactam, a carbapenemek, cefepime vagy ceftazidime metronidazollal együtt (9). Tigecillin alkalmazása nem javasolt (24).

Enyhe és közepesen súlyos fertőzések esetén 7–14 napos orális antibiotikus kezelés szükséges. A lokális antimikrobiális készítmények (lokális antibiotikum, antiszeptikumok, ezüsttartalmú externák, orvosi méz) alkalmazása a fertőzés kezelésére még enyhe fertőzés esetén sem javasolt (8).

A súlyos és közepesen súlyos fertőzések bizonyos eseteiben a parenteralisan megkezdett, majd egyértelmű klinikai javulást esetén, amennyiben annak nincs ellenjavallata és megfelelő antibiotikum rendelkezésre áll, szájon át adható

antibiotikus kezelés javasolt. A kezelést ezekben az esetekben összesen 14–21 napig indokolt folytatni. A kezelés meghosszabbítása maximum 28 napig súlyos érszűkület esetén, vagy a gyulladáshoz tartozó tünetek lassú javulása esetén megfontolható. Az antibiotikus kezelés befejezhető a gyulladás klinikai tüneteinek lezajlását követően, abban az esetben is, ha a seb nem gyógyult.

Csontérintettség esetén, ha fertőzött csont eltávolításra került (és nincs lágyrészfertőzés) 1 hetes, amennyiben a csont nem, vagy nem teljesen került eltávolításra, maximum 6 hetes, *Staphylococcus aureus* ellen ható, vagy célzott antibiotikus kezelés javasolt. Az antibiotikus kezelés (rövid parenteralis kezelést követően) per os jól felszívódó, csontba jól penetráló készítményekkel eredményes. Amennyiben 2–4 hét alatt nincs klinikai javulás, megfontolandó (ismételt) csontmintavétel mikrobiológiai vizsgálata, vagy a csont eltávolítása, vagy alternatív antibiotikus kezelés választása (esetleg rifampicinnel kombinálva) (1, 8, 24).

Gondosan választott betegeknél (csontérintettség az előlábban, stabil általános állapot, nincs egyéb okból szükség sebészi beavatkozásra, megfelelő antibiotikum rendelkezésre áll) több vizsgálat eredményei szerint is a csontgyulladás sebészeti kezelés nélkül, csak antibiotikummal sikeresen kezelhető (25).

Sebészi kezelés

Az antibiotikus kezelés alapvető a diabéteszes láb fertőzéseinek kezelésében, azonban gyakran nem elegendő. A betegek többségénél szükséges valamilyen sebészeti beavatkozás.

Azonnali sebészi feltárás szükséges rekesz (compartment) szindróma, mély tályoggal, gázképződéssel és gyakorlatilag minden mélyre terjedő, szövetelhalással kísért fertőzés esetén. A beavatkozás során az érintett rekesz teljes feltárását (dekompresszióját) el kell végezni a láb hossz tengelyével párhuzamosan vezetett metszéssel. Javasolt az összes fertőzött devitalizált szövet eltávolítása (bőr, izom, ín). Kivételt csak a súlyosan ischaemiás lábon kialakult száraz gangréna képezi, melynek autoamputációja megvárható.

Sebészeti beavatkozás általában szükséges, amennyiben a terjedő fertőzés háttérében csontgyulladás áll, a seb alapján csont előemelkedik. A sugár reszekció, vagy részleges amputáció gyakran elkerülhetetlen a nagy kiterjedésű súlyos fertőzések esetén. A csontsequesterek és a megnyílt ízületek porcfelszínének eltávolítása javasolt, mert ezek felett a seb záródása nem várható. Javasolt az eltávolított csontvég mikrobiológiai és szövettani vizsgálata. Stabil állapotú beteg osteomyelitis miatti operációja tervezett műtét keretében végezhető (18). A komplex, vagy rekonstrukciót igénylő esetek kezelésébe lehetőség szerint diabéteszes láb ellátásban jártas szakembert (ortopéd sebészt) javasolt bevonni.

Kiegészítő kezelések

Negatív nyomás terápia a súlyos diabéteszes lábfertőzések sebészi ellátását követően kialakult sebek kiegészítő kezeléseként biztonságosan alkalmazható, a gyakorlati ta-

pasztalatok kedvezőek (26, 27). A diabéteszes lábon nem javasolt hiperbárikus vagy lokális oxigén kezelés, amennyiben az indikáció önmagában a fertőzés lenne (8).

Gyógyulás vagy remisszió

A bőr és lágyrész fertőzések lezajlása klinikai tünetek alapján megítélhető, a gyulladással járó markerek normalizálódása és a sebzáródás esetén valószínűsíthető. Gyakori azonban, hogy a tünetek hullámzóan perzisztálnak, a sebgyógyulás elhúzódó, a gyulladással járó paraméterek nem rendeződnek (8.a, b ábra). Ennek hátterében csontérintettség felmerül. Egy 1000 közepes vagy súlyos (osteomyelitist is magába foglaló) diabéteszes lábfertőzéses eseményt feldolgozó vizsgálat eredménye szerint a betegek 25%-nál újult ki az infekció 3 éven belül.

A jelenlegi álláspont szerint, ha a képalkotó és laboratóriumi vizsgálatok a diabéteszes csontgyulladás esetén javulást mutatnak „remisszióról” beszélhetünk: akkor tekinthető „gyógyultnak”, amennyiben kezelés befejezését követően 1 éven belül nincs kiújulás (8).

Azok a betegek, akiknél már zajlott láb fertőzéses epizód, volt sebük, történt feltárás, vagy amputáció mindig a legvesélyeztetettebb kategóriába sorolhatók ismételt seb, vagy szövődmény kialakulása szempontjából. Ezért rendkívül fontos ezen betegeket, mint remisszióban lévő betegeket 1–3 havonta gondozni. A gondozás elemei: a szoros anyagcserevezetés, a sebmegelőző állapotok, körömdeformitások kezelése orvosi pedikúrral, a megfelelő lábbeli biztosítása, az esetleges mycotikus bőr- és körömfertőzések kezelése, a betegek és hozzátartozóik oktatása a helyes lábápolásra, a napenkénti lábvizsgálatra, a szövődmények jeleire. Fontos tudatosítani, hogy fertőzés tüneteinek észlelése, vagy seb kialakulás esetén haladéktalanul orvoshoz kell fordulniuk (28, 29).

Összefoglalás

A diabéteszes láb szindróma leggyakoribb súlyos szövődménye a fertőzés, mely késedelmes és nem megfelelő kezelés esetén a végtag amputációjához vezethet. A láb fertőzés a cukorbetegség kórházi felvételének leggyakoribb oka. A bőr és lágyrész fertőzés gyorsan és gyakran a környező ízületekre és csontokra is ráterjed. A diabéteszes láb fertőzés, mint önálló kórforma a végtagot, vagy akár az életet veszélyeztető (szepszis) sürgősségi állapot. A súlyos állapot kialakulásában szerepet játszik a beteg csökkent védekezőképessége (krónikus diabéteszes szövődmények: neuropátia, érszűkület, immunparalízis), a láb anatómia felépítése, a baktériumok kórokozó képessége (mennyiség, virulencia, biofilm képzés) és az ellátórendszer nem megfelelő hatékonysága. A diabéteszes láb fertőzések eredményes kezelésének kulcsa az infekció korai felismerése és a beteg aktuális állapotának megfelelő, multidiszciplináris szemléletű kezelést biztosító helyszínen a hazai és a nemzetközi irányelvek útmutatásait követő kezelés biztosítása (30).

Hazánkban a diabéteszes láb szindróma és szövődményeinek (fertőzés) a kezelése nem megoldott. Nincsenek meghatározott betegutak és nevesített ellátóhelyek. A betegek vé-



8. ábra

Diabéteszes osteoarthropathia, biofilmmel szövődött 7 éve nem gyógyuló seb (a) akut gyulladással járó tünetekkel, súlyos szisztémás tünetek nélkül (b)

letlenszerűen, vagy ismeretség útján jutnak, legtöbbször későn ellátáshoz, melynek színvonala nem egységes. A megfelelő antibiotikus és szakszerű sebészeti kezeléssel a többségében neuropátiás lábon kialakuló fertőzések (típusos foot attack) major amputáció nélkül gyógyíthatók. A rendszerszintű hiányosságok miatt a kor lehetőségeinek megfelelő kezelés elmaradása feltételezhetően nagyban hozzájárul ahhoz, hogy ma Magyarországon az európai átlag több mint háromszorosa a major amputációk száma. Az ország területét lefedő, többszintű ellátórendszer felállítása, a betegutak meg-

határozása, a szakemberek képzése, a tárgyi és személyi feltételek biztosítása teremthet esélyegyenlőséget a diabéteszes lábfertőzések sikeres kezelésében.

IRODALOM

1. *Lipsky B. A., Berendi A. R., Cornia P. B. és mtsai.*: 2012 infectious diseases society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.* (2012) *54*(12), 132-73.
2. *Kolossváry E., Ferenci T., Kovács T. és mtsai.*: Trends in Major Lower Limb Amputation Related to Peripheral Arterial Disease in Hungary: A Nationwide Study (2004–2012). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* (2015) *50*(1), 78–85.
3. *Kolossváry E., Bánsághi Z., Szabó G. V. és mtsai.*: A diabéteszes láb ischaemiás eredete. Epidemiológia, a diagnózis nehézségei, prevenció és revascularisatiós lehetőségek. *Orv Hetil* (2017) *158*(6), 203–11.
4. *Vas P. R. J., Edmonds M., Kavarthapu V. és mtsai.*: The Diabetic Foot Attack: “‘Tis Too Late to Retreat!” *Int J Low Extrem Wounds.* (2018) *17*(1), 7–13.
5. *Vig S., Alchikhal T., Turner B.*: The foot attack: Where are the defence mechanisms?. *Br J Diabetes.* (2014) *14*(2), 72.
6. *Rayman G., Mcinnes A., Burston S.*: Putting feet first: fast track for a foot attack: reducing amputations [Internet]. London, England, Diabetes UK; 2013 [cited 2019 Jul 6]. Available from: www.diabetes.org.uk
7. *Prompers L., Schaper N., Apelqvist J. és mtsai.*: Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: Focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODALE Study. *Diabetologia.* (2008) *51*(5), 747–55.
8. *Lipsky B. A. és mtsai.*: IWGDF Guideline on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes [Internet]. 2019 [cited 2019 Jun 29]. Available from: www.iwgdfguidelines.org
9. *Kovács Á.*: Diabéteszes láb ellátása infektológus szemmel: Mit és miért kell átértékelni a magyarországi diabéteszes láb ellátásban? *IME.* (2018) *17*(2), 25–9.
10. *Kajetán M., Konkoly Thege M., Jermendy Gy.*: A “diabéteszes láb” mikrobiológiai vizsgálatával szerzett tapasztalatok. *Orv. Hetil.* (1995) *36* (40), 2161-2164
11. *Richard J. L., Lavigne J. P., Sotto A.*: Diabetes and foot infection: More than double trouble. *Diabetes Metab Res Rev.* (2012) *28*, 46–53.
12. *Spichler A., Hurwitz B. L., Armstrong D. G., Lipsky B. A.*: Microbiology of diabetic foot infections: from Louis Pasteur to ‘crime scene investigation’. *BMC Med.* (2015) *13*(1), 2.3.
13. *Robinson K.*: Diabetes Mellitus and Infectious Diseases: Controlling Chronic Hyperglycemia. *Diabetes in Control.* (2012) *654*, 1-6.
14. *Alves C., Casqueiro J., Casqueiro J.*: Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab.* (2012) *16*(1), 62-76.
15. *Daróczy J., Rédling M.*: Diabéteszes lábon neuropátia következtében kialakult sebek kezelése. *Metabolizmus* (2011) *9*(2), 85-89.
16. *Nelson A., Wright-Hughes A., Backhouse M. R. és mtsai.*: CODIFI (Concordance in Diabetic Foot Ulcer Infection): A cross-sectional study of wound swab versus tissue sampling in infected diabetic foot ulcers in England. *BMJ Open.* (2018) *8*(1), 019437.
17. *Grayson M. L., Levin E., Gibbons G. W. és mtsai.*: Probing to Bone in Infected Pedal Ulcers: A Clinical Sign of Underlying Osteomyelitis in Diabetic Patients. *JAMA J Am Med Assoc.* (1995) *273*(9), 721–3.
18. *Giurato L., Meloni M., Izzo V., Uccioli L.*: Osteomyelitis in diabetic foot: A comprehensive overview. *World J Diabetes.* (2017) *8*(4), 135–142.
19. International Diabetes Federation: Clinical Practice Recommendations on the Diabetic Foot: A guide for healthcare professionals. International Diabetes Federation, 2017
20. *Rédling M., Telkes M.*: A diabéteszes láb szindróma kialakulása és komplex ellátása. *BVSZ.* 2018 (94)2, 100–9.
21. *Mills J. L., Conte M. S., Armstrong D. G. és mtsai.*: The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *J Vasc Surg.* (2014) *59*(1), 220-34.1-2.
22. *Lipsky B. A., Aragón-Sánchez J., Diggle M. és mtsai.*: IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* (2016) *32*, 45–74.
23. *Hingorani A., LaMuraglia G. M., Henke P. és mtsai.*: The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg.* (2016) *63*, 3-21.
24. *Lauf L., Ozsvár Z., Mitha I., és mtsai.*: Phase 3 study comparing tigecycline and ertapenem in patients with diabetic foot infections with and without osteomyelitis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* (2014) *78*(4), 469–80.
25. *Lipsky B. A.*: Treating Diabetic Foot Osteomyelitis Primarily With Surgery or Antibiotics: Have We Answered the Question? *Diabetes Care.* (2014) *37*(3), 593–5.
26. *Kim P. J., Attinger C. E., Crist B. D. és mtsai.*: Negative Pressure Wound Therapy With Instillation: Review of Evidence and Recommendations. *Wounds a Compend Clin Res Pract.* (2015) *27*(12), 2–19.
27. *Vadász G., Rozsos I., Mecsek L.*: A ME-RO-VA módszer lényeges eleme a végtagmentésben: a hosszanti feltárás és a negatív nyomásterápia kombinációja. *Sebkezelés-Sebgyógyulás.* (2018) *21*(1), 12–21.
28. *Bakker K., Apelqvist J., Lipsky B. A. és mtsai.*: The 2015 IWGDF guidance documents on prevention and management of foot problems in diabetes: Development of an evidence-based global consensus. *Diabetes Metab Res Rev.* (2016) *32*, 2–6.
29. *Armstrong D. G., Mills J. L.*: Toward a change in syntax in diabetic foot care: prevention equals remission. *J Am Podiatr Med Assoc.* (2013) *103*(2), 161–2.
30. Emberi Erőforrások Minisztériuma Egészségügyért Felelős Államtitkárság EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI KOLLÉGIUM: Egészségügyi szakmai irányelv – A diabéteszes láb szindrómában szenvedő cukorbetegség ellátása felnőttkorban (klinikai kép, diagnosztika, terápia, megelőzés) Egészségügyi Közlöny, 2018. 03. 05., *Diabetologica Hungarica* (2018) *26*(2), 79-116.

Érkezett: 2019. 09. 23.

Közlésre elfogadva: 2019. 10. 02.