

CASE REPORT

Dalbavancina per il trattamento dei pazienti con infezione da Gram-positivo in piede diabetico: caso clinico

Dalbavancin in the treatment of patients with Gram-positive diabetic foot infection: a case report

G. Stroffolini¹, A. Barco¹, V. Pirriatore¹, P.L. Guidi¹, G.M. Boffano¹, A. D'Avolio¹, G. Cariti¹, G. Di Perri¹

¹Ospedale Amedeo di Savoia, Dipartimento di scienze mediche, Unità di Malattie Infettive, Università di Torino. ²SC Ortopedia e Traumatologia 1U – Presidio CTO, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino. ³Centro per la Cura del Piede Diabetico – Presidio CTO, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino. ⁴Ospedale Amedeo di Savoia, Laboratorio di Farmacologia clinica e Farmacogenetica, Università di Torino.

Corresponding author: giacomo.stroffolini@unito.it



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation G. Stroffolini, A. Barco, V. Pirriatore, P.L. Guidi, G.M. Boffano, A. D'Avolio, G. Cariti, G. Di Perri (2020). Dalbavancina per il trattamento dei pazienti con infezione da Gram-positivo in piede diabetico: caso clinico. JAMD Vol. 23/2

DOI 10.36171/jamd.20.23.2.8

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received May, 2020

Accepted June, 2020

Published July, 2020

Copyright © 2020 Stroffolini et al. This is an open access article edited by AMD, published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

Abstract

Dalbavancin is a potent lipoglycopeptide active against Gram+ bacteria with a favorable pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) and safety profile, suitable for numerous challenging infections. Dalbavancin has been approved for ABSSSIs, but its range of application and the relative posology is still debated. Diabetic foot infections are a major challenge and a leading source of complications, involving high direct and indirect costs for healthcare systems and for patients in terms of morbidity and disability. Gram+ bacteria are often causative agents in diabetic foot infections. We discuss here the case of a 43 years old patient with complicated diabetic foot infection and the successful application of a dalbavancin secondary monotherapy treatment protocol. The patient, after suffering a two months complex hospitalisation gained wound healing and limb rescue without any complication. We were also able to measure dalbavancin plasma levels determining its long half-life and high microbial killing ability.

KEY WORDS dalbavancin, diabetic foot, gram-positive.

Riassunto

Dalbavancina è un potente lipoglycopeptide attivo su batteri Gram+ con un profilo farmacocinetico e farmacodinamico favorevole, scarsi eventi avversi, idoneo per il trattamento di diverse infezioni complesse. Dalbavancina è stata approvata come indicazione per il trattamento delle infezioni della cute e dei tessuti molli ma il suo ventaglio di applicazione è tuttora fonte di discussione. Le infezioni del piede diabetico mettono alla prova i clinici e portano spesso a complicanze maggiori, rappresentando una fonte di costi diretti e indiretti in termini sanitari, di morbilità e disabilità per i pazienti. I batteri Gram+ sono spesso agenti eziologici di questo tipo di infezione. Riportiamo il caso di un paziente di 43 anni con infezione complicata del

piede diabetico trattato con buon esito utilizzando dalbavancina in monoterapia di seconda linea. Il paziente, dopo due mesi di ricovero gravato da diverse complicanze, ha ottenuto piena guarigione della ferita e salvataggio dell'arto. Abbiamo inoltre misurato i livelli plasmatici di dalbavancina mettendo in luce la sua lunga emivita e la sua elevata capacità di killing microbologico.

PAROLE CHIAVE: dalbavancina; piede diabetico; gram-positivo.

Introduzione

La dalbavancina è un lipoglicopeptide di nuova generazione con attività specifica sui batteri gram-positivi aerobi e anaerobi^(1,2). Il suo profilo farmacocinetico e farmacodinamico risulta favorevole in numerose tipologie di infezioni difficili da trattare, nonostante sia ad oggi approvato unicamente per le infezioni della cute e dei tessuti molli. L'antibiotico è stato, infatti, largamente utilizzato off-label e con successo, in osteomielite, infezioni di protesi, infezioni del sito chirurgico mettendo in luce un'elevata attività battericida e la possibilità di utilizzo per outpatients data la sua lunga emivita, con un conseguente risparmio sui costi di ospedalizzazione. La dalbavancina mostra, inoltre, un buon profilo di tollerabilità e una buona penetrazione nei siti tissutali complessi di infezione, in particolare a livello osseo, oltre che un'importante attività contro i batteri produttori di biofilm^(2,3).

Il piede diabetico è ad oggi una delle complicanze più invalidanti del diabete e la prima causa di ricovero come patologia direttamente correlata alla malattia diabetica. Infatti, se il 9% dei ricoveri in pazienti con diabete sono legati strettamente alla patologia diabetica, si stima che circa il 50% di questi ricoveri sia dovuto a un problema di piede diabetico^(4,5). Durante la loro vita i pazienti con diabete andranno incontro ad ulcera del piede dal 5 al 22% dei casi a seconda della letteratura presa in esame⁽⁶⁾. Ulteriori dati da coorti europee mettono in evidenza come dopo 1 anno di follow-up le ulcere con pregressa infezione erano guarite solo nel 46%, ed erano recidivate nel 10%⁽⁷⁾. Questa complicanza porta a importanti costi diretti e indiretti, soprattutto legati all'ospedalizzazione⁽⁸⁾, ed è a rischio di progressione con sovrinfezione, osteomielite, amputazione e disabilità: in una recente review su più di 150,000 pazienti ospedalizzati per un piede diabetico infetto negli USA, più di un terzo ha subito un'amputazione all'arto inferiore e circa l'8% è stato sottoposto a una procedura di rivascularizzazione⁽⁹⁾. Questa complicanza è, infatti, spesso legata a malattia vasale periferica che,

oltre ad aumentare la possibilità di infezione, riduce la probabilità di guarigione e la penetrazione degli antibiotici, complicandone il trattamento⁽¹⁰⁾. Nello specifico, le infezioni sono legate alla profondità dell'ulcera, alla sua durata, alle sue ricorrenze, ai traumi associati e all'arteriopatia periferica associata⁽¹¹⁾. I patogeni gram-positivi sono largamente rappresentati in questo tipo di complicanze con una prevalenza che varia dal 20 al 60% circa, seppur in presenza di un'ampia complessità microbica^(6,12). In particolare la possibilità di un isolamento da gram-positivi aumenta per i carrier nasali positivi, le pregresse ospedalizzazioni, l'uso precedente di antibiotici, la presenza di osteomielite, le maggiori dimensioni dell'ulcera e la prolungata presenza della stessa. Oltre all'isolamento di patogeni gram-positivi a livello dell'ulcera spesso è possibile ritrovare batteri anaerobi, a seconda delle casistiche^(6,12). A oggi sono scarsi i dati sul possibile utilizzo di dalbavancina nei pazienti con infezione del piede diabetico, riportiamo di seguito un caso clinico in cui l'utilizzo di dalbavancina nel piede diabetico ha rappresentato una efficace alternativa terapeutica in questo difficile setting di pazienti.

Descrizione caso clinico

Presentiamo il caso di un paziente di 43 anni con diabete mellito tipo 1 noto dall'età di 13 anni con grave polineuropatia sensitivo-motoria diabetica, senza altre patologie di rilievo; in terapia insulinica con schema basal-bolus e con ultima glicata di 8%. Già noto da anni all'ambulatorio del Piede diabetico per ulcere neuropatiche bilaterali recidivanti, da gennaio 2019 presenza di ulcere al III e IV spazio interdigitale del piede dx, lesioni inizialmente trascurate dal paziente ed evolute durante i mesi successivi. Il 29/10/2019 giunge in PS per flemmone del piede dx. Da circa 1 settimana era comparsa febbre, edema e arrossamento del piede destro, su note lesioni complicate; il paziente era in terapia con doxiciclina 100 mg 2cp/die. Alcuni dati all'ingresso: temperatura 38.1 °C, WBC 10.16 10⁹/L, PCR 160 mg/L, glicemia 485 mg/dL, creatininemia 0.99 mg/dL. In urgenza, la sera stessa, veniva eseguita un'ampia incisione dei compartimenti plantare e dorsale a partenza dal IV spazio interdigitale con fasciotomia, rimozione dei tendini flessori del IV dito ormai necrotici, drenaggio di abbondante materiale purulento su cui venivano effettuati due colturali su biopsia che evidenziavano uno *Streptococcus Agalactiae* (gr. B). Avviata sulla base dell'antibiogramma la terapia con meropenem 3g/die e daptomicina 700mg/die ed effettuato ciclo

di vacuum terapia per 15 giorni con parziale miglioramento della lesione. Gli esami ematochimici del 5/11 evidenziavano: WBC $6.16 \cdot 10^9/L$, PCR 12.6 mg/L, procalcitonina 0.03 ng/mL. La RMN del piede dx del 22/11 era compatibile con un processo flogistico infettivo a carico dei tessuti molli e del tessuto osseo (“alterazione osteostrutturale a carico di III e IV metatarso e rispettive falangi prossimali e medie come da edema della spongiosa ossea”). Alla luce di questo reperto, con l’interessamento di due raggi metatarsali centrali adiacenti in un piede con pregresse lesioni, la ricerca di una radicalità chirurgica avrebbe reso necessario il sacrificio anatomico dell’avampiede con una amputazione transmetatarsale; pur considerando il coinvolgimento osteomielitico esteso e i relativi sequestri ossei, valutando l’età del paziente e dell’impossibilità di procedere ad una revisione chirurgica conservativa, dopo consulto collegiale veniva scelta una strategia conservativa, riservandosi di procedere ad una amputazione transmetatarsale in caso di mancata risoluzione o di recidiva dell’infazio-

ne. Veniva pertanto eseguito un nuovo prelievo per colturale dal fondo dell’ulcera residua che risultava questa volta positivo per *Staphylococcus Aureus* Meticillino-Resistente (MRSA). Il paziente veniva rivalutato dall’infettivologo che prescriveva la terapia con dalbavancina per infezione della cute e dei tessuti molli; eseguita la prima somministrazione l’11/12 il giorno della dimissione. In data 23/12, dopo due settimane, con indicazione off-label, seguiva una seconda somministrazione di dalbavancina 1500 mg in regime di DH. Il paziente tornava a visita il 21 febbraio 2020 presso il DH infettivologico, con controllo radiologico, evidenziando la completa risoluzione della lesione, superficiale e profonda. I livelli di farmaco sono stati seguiti tramite monitoraggio terapeutico del farmaco con evidenza di un dosaggio plasmatico al prelievo di picco del 23/12 di 284147 ng/ml, e di 6657 ng/ml alla data del 21/02 2020, valore di circa cinquanta volte la MIC del patogeno isolato (0.06-0.12 mg/L), misurato dopo tre mesi dalla prima somministrazione (Figura 1).

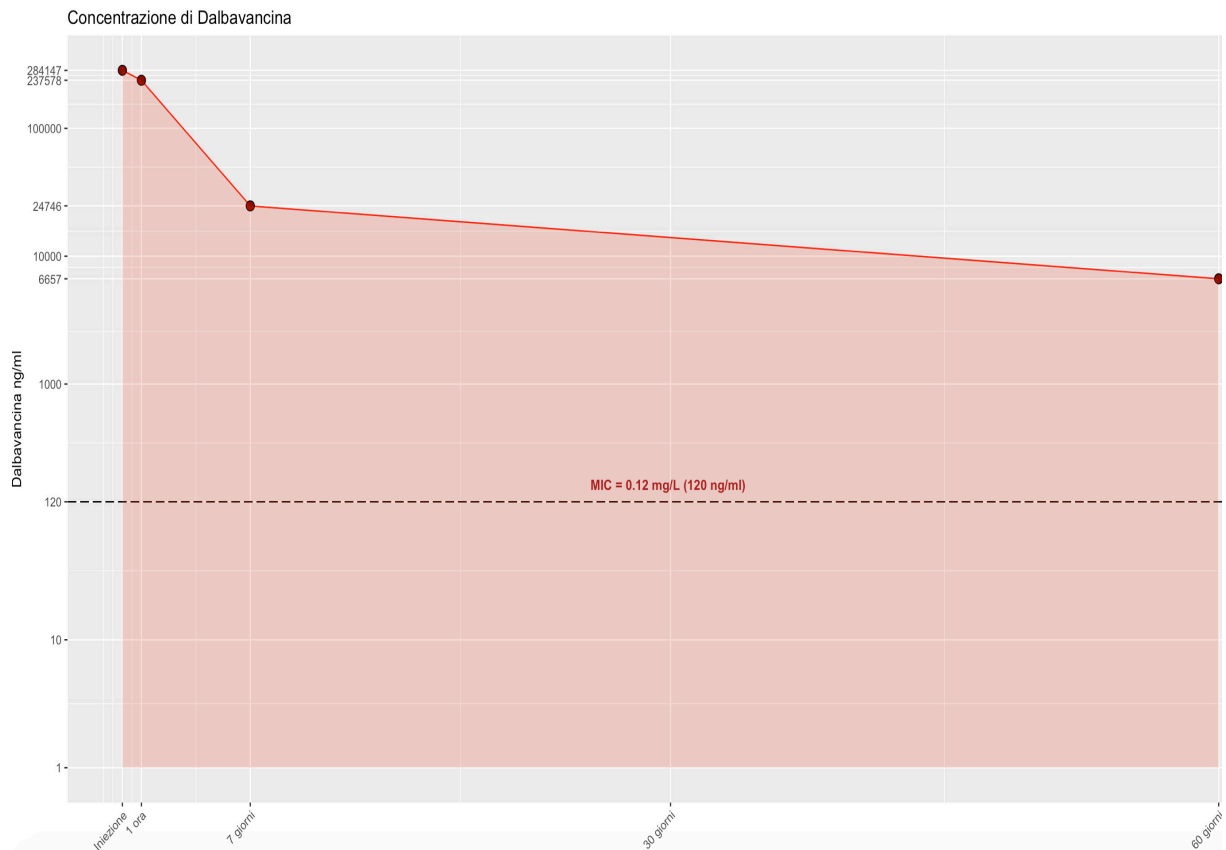


Figura 1 | La figura mostra i livelli plasmatici di dalbavancina (ordinata, valori in ng/ml, scala logaritmica) ai diversi timepoint (ascissa). I valori plasmatici sono superiori di 50 volte la MIC del patogeno isolato dopo tre mesi dalla prima somministrazione. To (prelievo di fine infusione, iniezione nella figura), T1 (prelievo a un’ora da fine infusione, 1ora nella figura) che mostra la distribuzione del farmaco a livello plasmatico.

Discussione

Abbiamo presentato il case report di un paziente con infezione complessa del piede diabetico con plurime criticità di trattamento: mancata risposta alla terapia antibiotica di prima linea, necessità di intervento di toeletta chirurgica, applicazione di VAC therapy e prolungato ricovero in ambiente ospedaliero. Erano state escluse sovrainfezioni da GRAM negativi. Con la somministrazione di Dalbavancina si è ottenuta una buona risposta clinica, delle condizioni locali e profonde della lesione, e laboratoristica con risoluzione dell'infezione che ha consentito la dimissione e la mobilitazione precoce. Riassumendo i vantaggi principali della dalbavancina in questi pazienti sono l'attività microbiologica dimostrata in vitro verso i principali patogeni gram-positivi, in particolare *Staphylococcus aureus*, ivi compreso MRSA (MIC 0.6-0.125 mg/L) (che in Italia raggiunge fino al 35-60% del totale)⁽¹²⁾; efficacia nei principali test clinici sulle ABSSSI (Acute Bacterial Skin and Skin Structures Infections) come cellulite/erisipela, ascessi e ferite infette, infezioni della cute clinicamente severe, che spesso si associano alla patologia dismetabolica^(2,6,11); lunga emivita plasmatica e buona penetrazione nel tessuto osseo, con possibilità di efficacia in una complicanza come osteomielite^(2,6); nessun aggiustamento terapeutico fino a una riduzione della funzione renale di eGFR<30ml/min, particolarmente importante in pazienti con nefropatia diabetica⁽⁶⁾; buoni risultati in termini di guarigione evitando trattamenti prolungati con spreco di farmaci nell'ottica della stewardship; semplificazione radicale della gestione della terapia con minore necessità di accessi venosi centrali, riduzione dell'assistenza infermieristica e medica, eliminazione della necessità di somministrazioni ripetute durante la giornata; conseguente facilitazione dei percorsi e dei setting di dimissione con diminuzione della permanenza in ospedale, maggiore turn-over dei ricoveri, riduzione dei costi di degenza e del rischio di infezioni nosocomiali; riduzione dei costi sanitari e assistenziali legati alla necessità di antibioticoterapia a domicilio con somministrazione parenterale giornaliera; maggiore soddisfazione del paziente con precoci rientro a domicilio e mobilitazione. Nel complesso, opzioni potenzialmente capaci di modificare l'andamento di infezioni anche complicate. Non ci sono dati definitivi circa l'uso di dalbavancina in questi pazienti, ma questo case report come i dati preliminari provenienti dalla real life suggeriscono un potenziale utilizzo di questa molecola anche nel contesto della patologia del piede diabetico associato a infezione, una volta esclusa sovrapposizione di batteri gram-negativi. Di grande interesse è inoltre il valore registrato come dosaggio terapeutico del farmaco: infatti è risultato a quasi tre mesi dalla prima somministrazione di dalbavancina un valore di circa 50 volte la MIC per il patogeno isolato. Que-

sto testimonia non solo l'efficacia del farmaco in termini di killing microbiologico ma anche di durata prolungata. Una durata che, nel contesto della patologia del piede diabetico, potrebbe aprire le porte ad interessanti applicazioni. Ulteriori dati sono necessari per confermare queste osservazioni iniziali.

Si ringrazia il Dr. Alessandro Lazzaro per il supporto fornito anche a grande distanza.

The Authors declare no competing interest.

Bibliografia

1. Kosinski MA, Joseph WS. Update on the treatment of diabetic foot infections. *Clin Podiatr Med Surg* 24:383-87, 2007.
2. Dunne MW, Puttagunta S, Sprenger CR, Rubino C, Van Wart S, Baldassarre J. Extended-Duration Dosing and Distribution of Dalbavancin into Bone and Articular Tissue. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 59:1849-55, 2015.
3. Knafel D, Tobudic S, Cheng SC, Bellamy DR, Thalhammer F. Dalbavancin reduces biofilms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 36:677, 2017.
4. The 2011 National Diabetes Inpatient Audit (NaDIA) National Report. <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/national-diabetes-inpatient-audit/national-diabetes-inpatient-audit-nadia-2011>. Accessed 25 April 2020.
5. Monge L, Comaschi M, Santini A, Enrichens F. Reti per la gestione multidisciplinare della cronicità. Il piede diabetico come esempio metodologico di gestione della complessità. *Monitor* 34:53-62, 2013.
6. Eleftheriadou I, Tentolouris N, Argiana V, Jude E, Boulton AJ. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in diabetic foot infections. *Drugs* 70:1785-1797, 2010.
7. Ndosi M, Wright-Hughes A. et al. Prognosis of the infected diabetic foot ulcer: a 12 month prospective observational study. *Diabetic Medicine* 35:78-88, 2018.
8. Prompers, L., Huijberts, M., Schaper, N. et al. Resource utilisation and costs associated with the treatment of diabetic foot ulcers. Prospective data from the Eurodiale Study. *Diabetologia* 51:1826, 2008.
9. Tan TW, Shih CD, Concha-Moore KC, et al. Disparities in outcomes of patients admitted with diabetic foot infections. *PLoS One* 11:14, 2019.
10. Prompers, L., Huijberts, M., Apelqvist, J. et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia* 50:18-25, 2007.
11. Lavery LA, Armstrong D, Wunderlich RP, Mohler MJ, Wendel CS, Lipsky BA. Risk Factors for Foot Infections in Individuals With Diabetes. *Diabetes Care* 29:1288-93, 2006
12. Esposito, S., Leone, S., Noviello, S., Fiore, M., Ianniello, F., Felaco, F.M., Romagnoli, F. and Sarli, E. Foot infections in diabetes (DFIs) in the out-patient setting: an Italian multicentre observational survey. *Diabetic Medicine* 25:979-84, 2008.