

Colite ricorrente da *Clostridium difficile* in un grande anziano: il ruolo di fidaxomicina

Caso clinico

Francesco Artom¹, Valerio Del Bono¹

Abstract

Clostridium difficile colitis is a substantial cause of in-hospital morbidity. Since the mortality attributable may be as high as 10%, a prompt and effective treatment is advisable. Fidaxomicin is a well-documented effective drug for the treatment of *C. difficile colitis* and it is particularly effective in the treatment of recurrences. We report a case of a 92-year-old woman with prolonged hospitalization and recurrent episodes (three in a three-month period) of *C. difficile* diarrhea. Each episode initially responded to vancomycin. However, after the third episode fidaxomicin was given, with a sustained response (5 months without further episodes). In this patient fidaxomicin was safe and effective in treating recurrence of *C. difficile colitis*. The use of fidaxomicin as a therapy of first episode of *C. difficile colitis* should be considered for those patients with a predictable high risk of recurrent *C. difficile colitis*.

Keywords: *Clostridium*; Vancomycin; Fidaxomicin; Recurrence; Colitis
Recurrent *Clostridium difficile colitis* in elderly: the role of fidaxomicin
CMI 2014; 8(Suppl 1): 13-16
<http://dx.doi.org/10.7175/cmi.v8i1s.954>

¹ Clinica Malattie infettive, IRCCS San Martino IST, Genova

INTRODUZIONE

Il *Clostridium difficile* è un batterio sporigeno anaerobio Gram positivo presente nella flora batterica del colon di circa il 3% degli adulti sani. Di interesse clinico risultano i ceppi produttori di enterotossina "A" e citotossina "B". L'infezione da *Clostridium difficile* si trasmette per via oro-fecale ed è tipicamente correlata all'assistenza clinica in quanto rientra tra le infezioni nosocomiali [1].

La sintomatologia può variare da una sindrome diarroica lieve sino a forme più gravi come la colite pseudomembranosa (caratterizzata da necrosi epiteliale, ulcerazioni della parete intestinale e formazione di "pseudomembrane") o la colite fulminante con megacolon tossico e perforazione (rappresentanti circa 1-3% dei pazienti con infezione sintomatica). Lo sviluppo di patologie da *Clostridium difficile* può essere influenzato da fattori predisponenti, quali:

- l'alterazione della flora batterica intestinale a seguito della terapia antibiotica;
- l'esposizione a *Clostridium difficile* e la colonizzazione (ad esempio nei pazienti adulti dopo la degenza ospedaliera e la terapia antibiotica);
- l'assenza di un'efficace risposta immune da parte dell'organismo colonizzato.

La corretta gestione dell'uso degli antibiotici rappresenta il cardine della prevenzione delle infezioni da *Clostridium difficile* (CDI). In caso

Perché descriviamo questo caso

Questo caso riguarda una situazione clinica ormai molto frequente, che occorre saper gestire correttamente, dal momento che è anche gravata da un notevole carico assistenziale: un grande anziano affetto da colite da Clostridium ricorrente

Corresponding author
Dottor Francesco Artom
francesco.artom@gmail.com

Disclosure
Il presente supplemento è stato realizzato con il supporto di Astellas Pharma S.p.A.

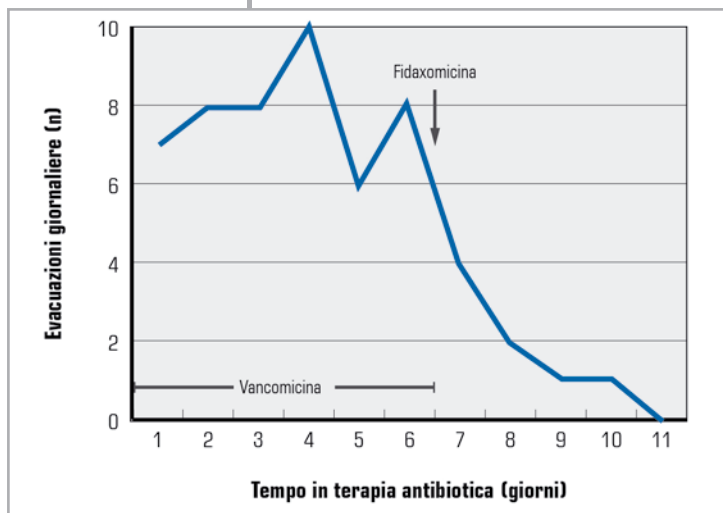


Figura 1. Andamento della diarrea della paziente nella sua seconda recidiva da *Clostridium difficile* rispetto alle terapie somministrate

di infezione, la terapia consiste, se possibile, nella sospensione della terapia antibiotica in corso e nel trattamento con antibiotici attivi nei confronti del *Clostridium difficile*. Le linee guida sul trattamento delle infezioni da *Clostridium difficile* concordano nel raccomandare metronidazolo (500 mg × 3vv/die per 10-14 giorni) come farmaco di prima scelta nelle infezioni lievi-moderate e vancomicina nelle forme più gravi (125 mg × 4vv/die per 10-14 giorni) o complicate (500 mg 4vv/die) [2].

Nel 20-30% dei casi il paziente presenta delle recidive, che in genere si verificano entro un mese dal termine della terapia specifica [3]. Le recidive devono essere trattate analogamente a quanto fatto per il primo episodio, tenendo conto della loro gravità. Metronidazolo non deve essere usato oltre la prima recidiva (tossicità); quando si utilizza vancomicina, dopo il secondo trattamento è da preferire un regime a titolazione e/o pulsato.

Fidaxomicina è un antibiotico appartenente alla famiglia degli antibatterici macrociclici. Inibisce la sintesi dell'RNA da parte di una RNA-polimerasi batterica e la sporulazione *in vitro* di *C. difficile*. Si tratta di una molecola ad azione locale che non può essere utilizzata per trattare infezioni sistemiche e che presenta un'azione battericida e tempo-dipendente (almeno *in vitro*).

Inoltre, numerosi studi hanno dimostrato che il trattamento con fidaxomicina non altera le concentrazioni di *Bacteroides* o degli altri maggiori componenti dell'ambiente microbico nelle feci di pazienti affetti da CDI.

CASO CLINICO

Descriviamo il caso di una donna di 92 anni ricoverata presso la nostra Unità Ope-

rativa per la sua seconda recidiva di colite da *Clostridium difficile*.

Dall'anamnesi emerge la presenza di comorbilità multiple: diabete mellito di tipo 2, insufficienza renale cronica, scompenso cardiaco cronico con valvulopatia mitro-aortica, allettamento cronico, diverticolosi del sigma. A Novembre del 2013 veniva ricoverata per sindrome coronarica acuta e polmonite. La degenza si complicava a causa di un episodio di colite da *Clostridium difficile* (diagnosticata con riscontro della tossina su materiale fecale), che veniva trattata con vancomicina *per os* (500 mg × 4) per 10 giorni, con risoluzione del quadro flogistico e della sindrome diarroica. Dopo 7 giorni si verificava la prima recidiva di colite da *Clostridium difficile* (nuovo riscontro di positività della ricerca della tossina su feci) e veniva effettuato un nuovo ciclo di terapia con vancomicina per 10 giorni, a cui seguiva la risoluzione del quadro clinico.

Il giorno seguente la dimissione, la paziente ripresentava, sin da subito, a 4 giorni dalla risoluzione dei sintomi, alvo diarroico (10 scariche di feci liquide al giorno), febbre e meteorismo addominale.

All'ingresso in reparto viene impostata una terapia reidratante, monitorando il bilancio idrico, e viene eseguita una nuova ricerca della tossina del *Clostridium difficile*: per il riscontro di positività, si comincia inizialmente una terapia con vancomicina *per os* 500 mg ogni 6 ore. Dopo 6 giorni, data la storia clinica della paziente (seconda recidiva e presenza di plurime comorbilità) e l'indicazione all'utilizzo, viene quindi iniziata una terapia con fidaxomicina 200 mg ogni 12 ore per 10 giorni, con risoluzione completa dalla sintomatologia diarroica dopo 4 giorni di impiego (Figura 1).

È da sottolineare come la paziente durante il ciclo di terapia con fidaxomicina debba eseguire una terapia concomitante con meropenem e.v. a causa di una polmonite nosocomiale. La terapia viene ben tollerata e non si riscontrano effetti collaterali o tossicità. La paziente rimane degente in reparto per ulteriori 40 giorni, per ragioni indipendenti dalla colite da *Clostridium*. Nonostante ciò, non presenta alcuna ricorrenza di diarrea. Anche dopo la dimissione, sino a maggio 2014 la paziente non ha più presentato recidive di infezione da *Clostridium difficile*.

In data 27 maggio, dopo essere stata sottoposta a terapia con ciprofloxacina per infezione urinaria, la paziente presenta nuovamente sindrome diarroica per cui viene ricoverata presso un reparto di Medicina

Domande da porsi di fronte a questo caso

- Dal momento che la paziente aveva presentato già tre episodi di colite da *Clostridium* in meno di tre mesi, sarebbe stato più opportuno insistere con le terapie tradizionali (metronidazolo, vancomicina) oppure effettuare uno shift a un altro farmaco?
- Un regime con vancomicina pulsata avrebbe potuto avere efficacia clinica?

interna del nostro ospedale. La tossina del *Clostridium* risulta positiva e inizia una terapia con vancomicina 500 mg qid. Dopo 6 giorni la sintomatologia non recede e quindi viene deciso di iniziare un nuovo ciclo di terapia con fidaxomicina per 10 giorni, con rapida risposta clinica a 4 giorni dall'inizio della somministrazione. La paziente risulta degente sino ad agosto, senza evidenza di recidiva diarroica. Il 27 agosto la paziente decede per cause non correlate alla pregressa colite da *Clostridium* (scompenso cardiaco).

Nella Tabella I è stato riportato schematicamente il decorso clinico della paziente, unitamente alle terapie utilizzate.

DISCUSSIONE

Il caso descritto rappresenta un'evenienza piuttosto frequente nei reparti ospedalieri: un paziente grande anziano con diarrea da *Clostridium* ricorrente. Tale evenienza comporta, non considerando la mortalità, sicuramente un notevole allungamento dei tempi di degenza, determinando un incremento della spesa sanitaria. Fidaxomicina è stata valutata nell'ambito di studi registrativi di fase III multicentrici, in doppio cieco, di non inferiorità *versus* vancomicina. I risultati hanno dimostrato la non inferiorità di fidaxomicina rispetto a vancomicina. Inoltre, ha determinato, a livello di percentuale, una riduzione delle recidive e un aumento delle guarigioni durature (intese come risoluzione della diarrea e assenza di recidive) [4,5].

La paziente in questione ha presentato 3 episodi ricorrenti di diarrea con risposta progressivamente minore a vancomicina. Fidaxomicina ha rappresentato, in questo caso, una terapia efficace e duratura (5 mesi senza altri episodi). L'ultimo episodio (maggio 2014) è da considerare una reinfezione e non una recidiva; la paziente ha quindi manifestato i sintomi di una nuova infezione, dipendente presumibilmente da un diverso ceppo di *C. difficile*. Anche nell'ultimo episodio fidaxomicina ha mostrato maggior efficacia rispetto a vancomicina, consentendo una risoluzione completa e, anche in questo caso

Farmaco usato	Tempo in terapia	Risoluzione diarrea
Prima infezione		
Vancomicina	10 giorni	Sì, dopo 2-3 giorni
Prima recidiva (dopo 6-7 giorni)		
Vancomicina	10 giorni	Sì, dopo 4 giorni
Seconda recidiva (dopo 4 giorni)		
Vancomicina	6 giorni	No
Fidaxomicina	10 giorni	Sì, dopo 4 giorni
Reinfezione (dopo 5 mesi)		
Vancomicina	6 giorni	No
Fidaxomicina	10 giorni	Sì, dopo 4-5 giorni

sostenuta, del quadro clinico. La paziente nel corso dei due ricoveri non ha presentato alcuna colonizzazione intestinale da patogeni *multidrug-resistant* (MDR), evidenziando la minore propensione di fidaxomicina ad alterare il microbioma intestinale. Infatti vi sono segnalazioni di gravi infezioni sistemiche da *Klebsiella MDR* o *Candida spp* successivi a un episodio di colite da *C. difficile* trattato con vancomicina o metronidazolo [6,7]. La terapia con fidaxomicina è stata ben tollerata e avrebbe consentito, qualora non fossero state presenti altre patologie concomitanti, la dimissione precoce della paziente. L'efficacia di fidaxomicina è anche amplificata dal fatto che durante il primo ciclo terapeutico la paziente era sottoposta a terapia con antibiotici sistemici. Il maggior costo di fidaxomicina è stato sicuramente compensato dall'assenza di ricorrenza di colite da *Clostridium*. Solo la presenza di fattori estranei alla patologia di base (fattori prevalentemente socio-familiari) ha impedito una dimissione più precoce. La tipologia della paziente (età, ospedalizzazione, comorbilità) poteva già indicare *ab initio* la rilevante probabilità di ricorrenza di diarrea da *Clostridium*. In questo senso avrebbe potuto essere iniziata la terapia con fidaxomicina già a partire dal primo episodio, così come suggerito recentemente [8] e indicato nelle linee guida ESCMID [2].

La terapia con fidaxomicina ha dimostrato nel caso in questione un'eccellente attività antibatterica e un'ottima tollerabili-

Tabella I. Riassunto schematico delle risposte cliniche della paziente alle terapie somministrate

tà. È degno di nota il fatto che la paziente, nonostante una lunga degenza, non abbia manifestato malattie invasive da patogeni intestinali né colonizzazioni intestinali da batteri MDR, confermando quindi il verosimile limitato effetto di fidaxomicina sulla flora batterica intestinale.

CONCLUSIONI

In situazioni del genere è fondamentale preservare per quanto possibile la flora

intestinale, evitando, qualora ve ne fosse lo spazio, terapie antibiotiche concomitanti o, in alternativa, utilizzare un farmaco anti-*Clostridium* con ridotta attività sul microbioma. Questo tipo di patologia rimane la più comune causa di diarrea associata all'utilizzo di terapie antibiotiche (in regime di ricovero) causando aumento di mortalità, morbilità e costi relativi alla degenza [9]. Il paziente grande anziano risulta estremamente fragile e particolarmente esposto alla patologia da *C. difficile*, in particolare se sottoposto a terapie antibiotiche concomitanti [10].

Punti chiave

- Occorre individuare i pazienti a rischio per ricorrenza da *Clostridium difficile* (es. grande anziano, terapia antibiotica sistemica prolungata, patologie intestinali di base, ecc.)
- È necessario assicurare a tali pazienti la terapia più efficace e con minor rischio di ricorrenza
- Fidaxomicina ha un minor effetto sulla flora intestinale (in quanto non è attivo su *Bacteroides*), consentendo una minor alterazione del microbioma
- Fidaxomicina comporta minor rischio di patologie infettive da patogeni multi-resistenti (ad esempio *Enterococcus vancomicina-resistenti* – VRE, *K. pneumoniae* resistenti ai carbapenemi – KPC)
- Fidaxomicina può ridurre il numero e la durata delle ospedalizzazioni

BIBLIOGRAFIA

1. To KB, Napolitano LM. *Clostridium difficile* infection: update on diagnosis, epidemiology, and treatment strategy. *Surg Infect (Larchmt)* 2014; 15: 490-502; <http://dx.doi.org/10.1089/sur.2013.186>
2. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 Suppl 2: 1-26; <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12418>
3. Eyre DW, Walker AS, Wyllie D, et al; Infections in Oxfordshire Research Database. Predictors of first recurrence of *Clostridium difficile* infection: implications of initial management. *Clin Infect Dis* 2012; 55 Suppl 2: S77-S87; <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cis356>
4. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al; OPT-80-003 Clinical Study Group. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 422-31; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0910812>
5. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, et al; for the OPT-80-004 Clinical Study Group. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the U.S.A.: a double blind, non inferiority, randomized and controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 281-9; [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70374-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70374-7)
6. Giuliano S, Guastalegname M, Jenco M, et al. Severe community onset healthcare-associated *Clostridium difficile* infection complicated by carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 475; <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-14-475>
7. Guastalegname M, Russo A, Falcone M, et al. Candidemia subsequent infection due to *Clostridium difficile*: is there a link? *Clin Infect Dis* 2013; 57: 772-4; <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cit362>
8. Chilton CH, Crowther GS, Freeman J, et al. Successful treatment of simulated *Clostridium difficile* infection in a human gut model by fidaxomicin first line and after vancomycin or metronidazole failure. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 451-62; <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkt347>
9. Khan FY, Elzouki AN. *Clostridium difficile* infection: a review of literature. *Asian Pac J Trop Med* 2014; 7S1: S6-S13; [http://dx.doi.org/10.1016/S1995-7645\(14\)60197-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1995-7645(14)60197-8)
10. Daniel A, Rapose A. The evaluation of *Clostridium difficile* infection (CDI) in a community hospital. *J Infect Public Health* 2014. pii: S1876-0341(14)00140-3 [Epub ahead of print]; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2014.08.002>