

Fidaxomicina nel trattamento delle coliti da *Clostridium difficile*: risultati preliminari

Case series

Francesco Cortese^{1,2}, Marcello Meledandri³, Milva Ballardini³, Anna Ferrari^{2,4}

Abstract

The incidence of Clostridium difficile infections (CDI) and Clostridium difficile-Associated Diarrhea (CDAD) is increasing in Canada, USA, and Europe and represents a considerable clinical problem. Both naïve and hypervirulent strains can be considered as opportunistic bacteria affecting immunocompromised, antibiotic-treated, critical, or subcritical patients with a microbiota disruption. CDI arising is strictly related to antibiotic, single or combined, and/or proton pump inhibitor treatment. CDI can cause a syndrome with systemic involvement and complex treatment, sometimes requiring surgical interventions (e.g. colectomy in fulminant colitis). Antibiotic treatment with metronidazole by mouth is the first choice and generally vancomycin is administered in case of lack of effectiveness. Fidaxomicin is a new macrocyclic antibiotic for C. difficile with microflora-sparing properties. This paper reports our initial experience in 11 patients with non-responder or relapsing CDIs. Fidaxomicin was effective in 10 cases (91%). Only one patient with an active ulcerative colitis did not respond and was treated with fecal-microbiota transplantation. In two patients diarrhea persisted, but just the ulcerative colitis one was C. difficile-related. No adverse events were experienced.

Keywords: *Clostridium difficile*; Fidaxomicin; Microbiota; Diarrhea; Nosocomial infections
Fidaxomicin in the treatment of colitis due to Clostridium difficile: preliminary results
CMI 2014; 8(Suppl 1): 5-12
<http://dx.doi.org/10.7175/cmi.v8i1s.956>

¹ U.O.C. di Chirurgia d'urgenza (Dir. f.f. Ugo Alonzo), A.C.O. San Filippo Neri, Roma

² Team infettivologico aziendale, A.C.O. San Filippo Neri, Roma

³ U.O.C. di Microbiologia e Virologia clinica (Dir. M. Meledandri), A.C.O. San Filippo Neri, Roma

⁴ U.O.S.D. Terapia Intensiva Post-Operatoria (Dir. Carlo Monaco), A.C.O. San Filippo Neri, Roma

INTRODUZIONE

Clostridium difficile è un bacillo Gram-positivo, anaerobio e sporigeno. La sua azione patogena si esplica nel 99% dei casi nella colite [1], che configura la *Clostridium difficile Infection* (CDI) [2-4]. Questa condizione rappresenta una vera e propria sindrome in costante e importante incremento in tutto il mondo occidentale [5-9]. Le CDI sono:

- nella stragrande maggioranza dei casi infezioni nosocomiali di pazienti complessi nei quali aumentano morbilità e mortalità [10-15];
- causa di sindromi differenti con coefficienti di gravità diversi [16-20];

- sostenute, anche nello stesso ambito ospedaliero, da ceppi batterici differenti anche con diversa virulenza [21-25];
- complicanze di percorsi clinici intensivi, chirurgici, internistici spesso combinati tra loro [26-32];
- caratterizzate dalla necessità di intraprendere misure ospedaliere logistiche articolate come l'isolamento dei pazienti [33,34];
- causa di incremento dei costi di ricovero [35,36].

La CDI non è quasi mai un'infezione *de novo*, ma colpisce soggetti con patologie attive o nel decorso di procedure diagnostico-operative spesso articolate. Sono stati indi-

Corresponding author
 Francesco Cortese
 U.O.C. di Chirurgia d'urgenza
 A.C.O. San Filippo Neri
 via G. Martinotti 20
 00135 Roma
 Tel +39 06 33062218-2270-2593
 Fax +39 06 33062487
 f.cortese@sanfilippone.roma.it

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

ID pz	Sesso	Età (anni)	Reparto	Comorbidità	Persistenza/ Ripresa	Stop diarrea (giorni)	Guarigione
1	M	67	U	Morbo di Parkinson	P	3	Sì
2*	M	71	CR	BPCO, malnutrizione, PMK, DMNID	P	5	Sì/exitus
3	M	63	RNM	Amputazione della coscia	R	5	Sì
4*	F	83	CU	Infezione intestinale, DMID, cardiopatia	P	No	Sì/exitus
5	M	71	G	Miocardipatia	P	3	Sì
6	F	65	MI	Polivasculopatia, cardiopatia	P	5	Sì
7	M	88	MI	Polivasculopatia, cardiopatia	R	6	Sì
8*	M	29	G	RCU	P	4	No
9	F	74	MU	FAC, PMK	R	4	Sì
10	F	92	RNM	Anemia, chirurgia ortopedica	P	6	Sì
11*	F	86	RNM	Cardiopatia, FAC, chirurgia ortopedica	P	10	Sì

Tabella I.
Caratteristiche dei pazienti trattati con fidaxomicina per infezione da C. difficile

BPCO = broncopneumopatia cronica ostruttiva;
CR = Centro di riabilitazione;
CU = Chirurgia d'urgenza;
DMID = diabete mellito insulino-dipendente;
DMNID = diabete mellito non insulino-dipendente;
FAC = fibrillazione atriale cronica;
G = Gastroenterologia;
MI = Medicina interna;
MU = Medicina d'urgenza;
P = persistenza;
PMK = pacemaker;
R = ripresa;
RCU = rettocolite ulcerosa;
RNM = Riabilitazione neuromotoria;
U = Urologia

*Per questi pazienti l'infezione è stata considerata più grave e quindi il dosaggio di vancomicina somministrato, anziché di 125 mg per 4 volte al giorno, è stato di 250 mg per 4 volte al giorno

viduati numerosi fattori di rischio quali età [37,38], impegno clinico [2,4,10,38,39], durata del ricovero [40,41], assetto nutrizionale e soprattutto terapia antibiotica [42-46], impiego degli inibitori di pompa protonica [47-50] (*Proton Pump Inhibitors* – PPI), ricovero in strutture sanitarie riabilitative o per lungodegenti [51].

La storia naturale dell'infezione intestinale da *C. difficile* è ben conosciuta [52-54]. *C. difficile* sotto forma di spore è saprofita umano, diventa virulento in condizioni particolari (riduzione delle difese immunitarie, patologie attive, traumi) con la trasformazione delle spore in forme batteriche attive che producono tossine capaci di determinare il quadro clinico, determinato da:

- status immunitario del paziente [55,56];
- microbiota intestinale del paziente [2,4,14,57].

I pazienti portatori anche di forma attiva del *C. difficile* con assetto immunitario competente e normale microbiota intestinale non sviluppano la malattia, ma rimangono nello stato di colonizzati [31,38,39].

Malgrado la conoscenza di tale percorso fisiopatologico, le CDI rappresentano oggi un'infezione emergente sia per frequenza sia per gravità insieme a *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ed *Enterococcus faecium*. Peterson [58] suggerisce quindi di modificare il celebre acronimo ESKAPE, creato da Boucher e collaboratori nel 2009 [59], in ESCAPE.

Il trattamento della CDI è complesso e strettamente correlato al quadro clinico. L'infezione "semplice" nel paziente immunocompetente si avvale di una terapia

"semplice" con metronidazolo. Le CDI sono però caratterizzate da quadri clinici articolati e differenti [54,60] in rapporto a fattori quali la primitività o meno dell'infezione, le condizioni fisiche e cliniche del paziente, il tipo di ceppo batterico. Ogni paziente quindi presenta una propria sindrome [60-69] per la quale esiste un trattamento che può consistere in:

- modifica e/o reiterazione delle terapie mediche antibatteriche [60-69];
- immunoglobuline;
- trapianto di feci [70,71];
- opzioni chirurgiche [67,68].

Ultima nata, inserita nella farmacopea italiana nel novembre 2013, fidaxomicina [61,72-78] rappresenta la molecola antibatterica oggi più avanzata e moderna. La sua farmacodinamica è caratterizzata da un'azione diretta e mirata sul *C. difficile* con un ridotto impianto sul resto del microbiota intestinale, che pertanto ne risulta risparmiato e protetto. Questa azione rappresenta un grande vantaggio rispetto a metronidazolo e a vancomicina [61], che invece presentano una farmacodinamica più aggressiva nei confronti del microbiota intestinale, importantissimo sistema del nostro organismo, vero momento biologico fondamentale per una corretta omeostasi nell'uomo in generale e nel paziente in particolare.

METODOLOGIA E RISULTATI

Nel periodo gennaio/settembre 2014 presso l'Azienda Complesso Ospedaliero San Filippo Neri (Presidio ospedale San Filippo Neri per acuti, presidio riabilitativo *Salus In-*

firmorum) abbiamo trattato con fidaxomicina secondo lo schema classico 200 mg bis/die *per os* per 10 giorni 11 pazienti (6 M/5 F) (Tabella I), pari al 9,73% di tutti (n = 113) quelli trattati per un'infezione da *C. difficile*.

L'età media è risultata di 79,3 anni, 64,8 per gli uomini, 80 anni per le donne. Il paziente tracheostomizzato (paziente 2) ha assunto la terapia previa chiusura della cannula. La classificazione delle infezioni nel nostro ospedale è stata attuata secondo il seguente schema:

- primitiva: infezione *de novo* da *C. difficile* con diarrea (*Bristol Stool Grade* 7-5);
- persistenza: nessuna soluzione di continuità sintomatologica, né clinica, né microbiologica;
- ripresa o riattivazione: ripresa della sintomatologia e della positività dopo soluzione di continuità nelle otto settimane seguenti alla diagnosi primitiva;
- recidiva: ripresa della sintomatologia e della positività microbiologica dopo otto settimane dalla guarigione.

La nostra indicazione al trattamento con fidaxomicina è stata persistenza della malattia in 8 pazienti (72,7%) e ripresa in 3 (27,3%). Non abbiamo trattato pazienti con recidiva perché non giunti alla nostra osservazione.

Le infezioni da *Clostridium difficile* sono state trattate con i seguenti antibiotici in successione:

- metronidazolo 500 mg *per os* ter/die per 10 giorni per le infezioni primitive;
- vancomicina per altri 10 giorni, dal momento che in nessuno di questi pazienti il trattamento con metronidazolo è stato efficace per persistenza o ripresa di malattia; vancomicina è stata somministrata al dosaggio di 125 mg *per os/quarter/die* nelle infezioni lievi e 250 mg *per os/quarter/die* nelle forme cliniche più gravi (nei 4 pazienti contrassegnati dall'asterisco nella Tabella I);
- fidaxomicina 200 mg bis/die per ulteriori 10 giorni, poiché in nessuno di questi pazienti vancomicina ha avuto successo (a causa sempre di persistenza o ripresa di malattia).

I reparti di provenienza sono stati nella maggior parte dei casi la Riabilitazione neuromotoria, la Medicina interna e la Gastroenterologia (Tabella I). Sei pazienti (54,5%) erano stati sottoposti a interventi chirurgici (1 paziente è stata sottoposta a 2 interventi addominali, 2 pazienti hanno subito l'ampu-

tazione della coscia, 1 paziente la resezione endoscopica vescicale e 2 pazienti l'impianto della protesi d'anca) nei trenta giorni precedenti l'insorgenza della CDI. Solo in tre pazienti è stato ricercato il ribotipo ipervirulento 027, con risultato negativo. Tutti i pazienti nei 45 giorni precedenti l'insorgenza *de novo* della CDI erano stati in trattamento antifettivo, antibatterico e/o antifungino; in particolare erano stati utilizzati: amoxicillina clavulanato (6 pazienti), tigeciclina (1 paziente), fluconazolo (5 pazienti), chinoloni (6 pazienti), piperacillina-tazobactam (6 pazienti), aminoglicoside (2 pazienti). Tutti i pazienti erano in trattamento continuato da > 35 giorni con inibitori di pompa protonica.

La guarigione dall'infezione è avvenuta in 10 pazienti, cioè nel 91% dei soggetti in esame. La diarrea è stata controllata in 9 casi su 11 (81,8%) in 5,1 giorni (range = 3-10 giorni). Dei due pazienti con diarrea persistente al termine del ciclo standard di terapia (10 giorni) una è risultata comunque negativa per *C. difficile*. L'altro, affetto da rettocolite ulcerosa in fase attiva in trattamento steroideo e successivamente con infliximab, ha sviluppato l'infezione dopo 4 giorni dalla fine di tale terapia. Trattato con doppio ciclo di terapia a dosaggio pieno (10 gg + 10 gg) non ha risposto ed è stato pertanto avviato a un centro specializzato in trapianto di feci, dove è stato trattato con successo e riavviato al trattamento biologico. Questo paziente è stato anche valutato, visto il trattamento biologico, per HIV, HCV, HBV e tubercolosi con risultati negativi. È risultata anche negativa la ricerca del ribotipo 027.

Si sono verificati due decessi (18,2%). La paziente 4 è deceduta per sindrome da insufficienza multiorgano a 25 giorni dalla risoluzione dell'infezione, mentre il paziente 2, affetto da broncopneumopatia cronica ostruttiva, diabete mellito non insulino-dipendente, gravemente malnutrito, tracheostomizzato e con insufficienza cardiaca cronica è andato incontro a *exitus* a sei giorni dalla risoluzione della diarrea. Nessuno dei due pazienti è deceduto per cause correlabili alla CDI o all'impiego del farmaco.

DISCUSSIONE

La colite da *C. difficile* nei vari quadri clinici [79-82] costituisce, insieme alla colecistite acuta e all'ischemia intestinale acuta, una vera catastrofe addominale [5,7,83] nel paziente critico. La sua insorgenza in qualsiasi

forma o gravità è in ogni caso un problema clinico cui prestare la massima attenzione per la potenziale evoluzione. Costituisce un danno per il paziente, spesso critico prima dell'insorgenza della CDI, nel quale incrementa morbilità e mortalità. Rappresenta un problema clinico per la struttura di ricovero, che deve occuparsi della gestione di spazi e dell'ubicazione di un paziente complesso. Infine è di fatto anche un problema economico per l'incremento dei costi e per il protrarsi del periodo di ricovero.

La letteratura è univoca nel considerare le CDI sequele del trattamento antibiotico [2,4,10,38,39,42-46,52-54] e antisecretivo gastrico [47-50,52-54], singoli o associati, e dello *status* nutrizionale-immunologico del paziente [55,56].

Per quanto concerne l'antibiotico terapia, il problema mondiale delle resistenze agli antibiotici ha spinto l'Organizzazione Mondiale della Sanità e la stessa Casa Bianca a pubblicare due documenti [84,85] di avvertimento e quantificazione del problema. Tale problema si evidenzia in due dati: il 50% delle terapie antibiotiche non ha indicazione clinica [86] e circa il 40% delle stesse terapie nelle aree critiche è inadeguato [87]. Queste percentuali originano dalle prescrizioni di terapie con più di un antibiotico, con molecole "non routinarie", per periodi prolungati e quasi sempre associate agli inibitori di pompa protonica. La metanalisi di Kwok e collaboratori [47] quantifica un odds ratio di 1,98 per CDI nel paziente trattato con soli PPI a fronte di un odds ratio di 3,87 in caso di associazione di PPI e antibiotici.

Le CDI sono infezioni nosocomiali a evoluzione non univoca. Possono rispondere subito alla terapia specifica oppure possono persistere, riprendere o recidivare. Possono passare da forme lievi a forme moderate fino ai quadri più gravi, dove può persino essere necessario ricorrere a un intervento chirurgico demolitivo come la colectomia totale. In questa patologia c'è un'assoluta necessità di trattare i pazienti in tempi rapidi e nella maniera adeguata per evitare la progressione clinica: si consideri la pericolosità della sindrome diarroica da *C. difficile* nei pazienti in aree intensive con *device* esterni quali drenaggi, stabilizzatori ossei esterni, cateteri endovascolari, ecc. Sono quindi importanti, oltre alle terapie mediche, quelle igieniche (diversore fecale, informazione del paziente e dei familiari, attuazione delle procedure medico-infermieristiche previste dalle linee guida) finalizzate alla delimitazione dell'area di contagio da disseminazione delle spore presenti nelle feci, il veicolo dell'infezione.

In quest'ottica l'introduzione nella pratica clinica di fidaxomicina rappresenta un'interessante novità per il trattamento nei casi di mancata risposta alla terapia iniziale con metronidazolo e/o vancomicina. Nella nostra esperienza, pur limitata e preliminare, fidaxomicina ha risolto il problema di CDI che non hanno risposto alla terapia con metronidazolo e vancomicina nel 91% dei casi. L'unico caso di non risoluzione si è verificato in un paziente caratterizzato da una rettocolite ulcerosa in fase attiva trattato con metronidazolo e vancomicina subito dopo infliximab. Rappresenta quindi un "modello biologico" del tutto particolare con un microbiota coinvolto in una patologia cronica completamente sovrapposto e sofferente per una sovrapposizione di patologia acuta.

Fidaxomicina costituisce un'importante opzione terapeutica anche alla luce della sua farmacodinamica molto meno impattante sul microbiota rispetto alle molecole standard. È stata ben accettata dai pazienti, in rapporto al dosaggio e alla somministrazione, in modo decisamente migliore rispetto a metronidazolo e vancomicina. Non abbiamo avuto in nessun caso nausea o eruttazioni. Sarà necessario valutarne la possibilità e l'impatto via sondino nasogastrico per quei pazienti in aree intensive o comunque non in grado di deglutire. Fidaxomicina rappresenta oggi un'opzione terapeutica di assoluta importanza anche in termini economici. A fronte di un costo in assoluto non ridotto permette comun-

Punti chiave

- L'infezione da *Clostridium difficile* (CDI) causa principalmente colite ed è in aumento nei Paesi Occidentali
- Nella maggior parte dei casi la CDI si acquisisce in ospedale e colpisce pazienti critici, aumentandone morbilità e mortalità
- L'uso di antibiotici e di inibitori di pompa protonica costituisce un fattore di rischio per l'insorgenza della CDI
- La CDI si cura con:
 - antibiotici;
 - immunoglobuline;
 - trapianto di feci;
 - opzioni chirurgiche
- L'antibiotico di più recente introduzione sul mercato è fidaxomicina, che agisce su *C. difficile* preservando il microbiota intestinale in misura maggiore rispetto a metronidazolo e vancomicina
- Fidaxomicina in questo caso si è rivelata utile in pazienti che non avevano risposto al trattamento iniziale con metronidazolo e vancomicina

que un grande risparmio perché è in grado di risolvere quelle CDI che altrimenti porrebbero indicazioni terapeutiche molto più complesse, traumatizzanti e costose sia

in termini economici sia sociali, come il trapianto di feci o una chirurgia aggressiva con esiti anatomici e funzionali talvolta definitivi e di difficilissima gestione.

BIBLIOGRAFIA

1. Mattila E, Akkila P, Mattila PS, et al. Extraintestinal *Clostridium difficile* Infections. *Clin Infect Dis* 2013; 57: e148-e153
2. Johnson S. Recurrent *Clostridium difficile* infection: A review of risk factors, treatments, and outcomes. *J Infect* 2009; 58: 403-10; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2009.03.010>
3. Freeman J, Bauer MP, Baines SD, et al. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. *Clin Microb Rev* 2010; 23: 529-49; <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00082-09>
4. Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7: 529-34; <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro2164>
5. Zilberberg MD, Shorr AF. Preventing *Clostridium difficile* infection in the Intensive Care Unit. *Crit Care Clin* 2013; 29: 11-8; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2012.10.006>
6. Morris AM, Jobe BA, Stoney M et al. *Clostridium difficile* colitis. *Arch Surg* 2002; 137: 1096-100; <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.137.10.1096>
7. Kelly CP, LaMont T. *Clostridium difficile* – more difficult than ever. *N Engl J Med* 2008; 359: 1932-40; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0707500>
8. Pépin J, Alary M-E, Valiquette L, et al. Increasing risk of relapse after treatment of *Clostridium difficile* colitis in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1591-7; <http://dx.doi.org/10.1086/430315>
9. Di Bella S, Musso M, Cataldo MA, et al. *Clostridium difficile* infection in Italian urban hospitals: data from 2006 through 2011. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 146-52; <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-13-146>
10. Foulke GE, Silva J. *Clostridium difficile* in the intensive care unit: Management problems and prevention issues. *Crit Care Med* 1989; 17: 822-6; <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-198908000-00020>
11. Jones AM, Kuijper EJ, Wilcox MH. *Clostridium difficile*: A European perspective. *J Infect* 2013; 66: 115-28; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2012.10.019>
12. Owens RC Jr, Donskey CJ, Gaynes RP, et al. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 2008; 46: S19-S31; <http://dx.doi.org/10.1086/521859>
13. Ricciardi R, Rothenberger DA, Madoff RD, et al. Increasing prevalence and severity of *Clostridium difficile* colitis in hospitalized patients in the United States. *Arch Surg* 2007; 142: 624-31; <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.142.7.624>
14. Kachrimanidou M, Malisiovas N. *Clostridium difficile* infection: a comprehensive review. *Clin Rev Microbiol* 2011; 37: 178-87
15. Leekha S, Aronhalt KC, Sloan LM, et al. Asymptomatic *Clostridium difficile* colonization in a tertiary care hospital: Admission prevalence and risk factors. *Am J Infect Control* 2013; 41: 390-3; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2012.09.023>
16. Lungulescu OA, Cao W, Gatskevich E, et al. CSI: a severity index for *Clostridium difficile* infection at the time of admission. *J Hosp Infect* 2011; 79: 151-4; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2011.04.017>
17. Belmares J, Gerding DN, Parada JP, et al. Outcome of metronidazole therapy for *Clostridium difficile* disease and correlation with a scoring system. *J Infect* 2007; 55: 495-501; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2007.09.015>
18. Hu MY, Katchar K, Kyne L, et al. Prospective derivation and validation of a clinical prediction rule for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* 2009; 136: 1206-14; <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2008.12.038>
19. Dudukgian H, Sie E, Gonzalez-Riuz C, et al. *C. difficile* colitis-predictors of fatal outcome. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 315-22; <http://dx.doi.org/10.1007/s11605-009-1093-2>
20. Chakra CNA, Pepin J, Valiquette L. Prediction tools for unfavourable outcomes in *Clostridium difficile* infection: A systematic review. *PlosOne* 2012; 7: 1-8

21. Efron PA, Lottenberg L, Cuenca AG, et al. A genomic analysis of *Clostridium difficile* infections in blunt trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2013; 74: 334-8; <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e3182789426>
22. Lim SK, Stuart RL, Mackin KE, et al. Emergence of a ribotype 244 strain of *Clostridium difficile* associated with severe disease and related to the epidemic ribotype 027 strain. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 1723-30; <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu203>
23. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005; 353: 2433-41; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa051590>
24. Loo VG, Poirier L, Miller MA, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005; 353: 2442-9; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa051639>
25. Corbellini S, Piccinelli G, De Francesco MA, et al. Molecular epidemiology of *Clostridium difficile* strains from nosocomial-acquired infections. *Folia Microbiol* 2013; 59: 173-9; <http://dx.doi.org/10.1007/s12223-013-0281-3>
26. Garey KW, Sehti S, Yadav Y, et al. Meta-analysis to assess risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 2008; 70: 298-304; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2008.08.012>
27. Byrn JC, Maun DC, Gingold DS, et al. Predictors of mortality after colectomy for fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Arch Surg* 2008; 143: 150-4; <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.2007.46>
28. Sailhamer EA, Carson K, Chang Y, et al. Fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Arch Surg* 2009; 144: 433-9; <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.2009.51>
29. Miller MA. Clinical management of *Clostridium difficile*-associated disease. *Clin Infect Dis* 2007; 45: S122-S128; <http://dx.doi.org/10.1086/519257>
30. Eaton SR, Mazuski JE. Overview of severe *Clostridium difficile* infection. *Crit Care Clin* 2013; 29: 827-39; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2013.06.004>
31. Ananthakrishnan AN. *Clostridium difficile* infection: epidemiology, risk factors and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8:17-26; <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2010.190>
32. Poutanen SM, Simor AE. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *CMAJ* 2004; 171: 51-8; <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.1031189>
33. Dubberke ER, Carling P, Carrico R, et al. Strategies to prevent *Clostridium difficile* infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35: 628-45; <http://dx.doi.org/10.1086/676023>
34. Vonberg RP, Kuijper EJ, Wilcox MH, et al. Infection control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: S2-S20; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.01992.x>
35. Konijeti GG, Sauk J, Shrimel MG, et al. Cost-effectiveness of competing strategies for management of recurrent *Clostridium difficile* infection: A decision analysis. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 1507-14; <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu128>
36. Ghantaji SS, Sail K, Lairson DR, et al. Economic healthcare costs of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Hosp Infect* 2010; 74: 309-18; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2009.10.016>
37. Sunenshine RH, McDonald LC. *Clostridium difficile*-associated disease: New challenges from an established pathogen. *Clev Clin J Med* 2006; 73: 187-97; <http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.73.2.187>
38. Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, et al. Host and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and colonization. *N Engl J Med* 2011; 365: 1693-703; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1012413>
39. Alasmari F, Seiler SM, Hink T, et al. Prevalence and risk factors for asymptomatic *Clostridium difficile* carriage. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 216-22; <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu258>
40. Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J Hospital Infect* 1998; 40: 1-15; [http://dx.doi.org/10.1016/S0195-6701\(98\)90019-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0195-6701(98)90019-6)
41. Kelly CP. Can we identify patients at high risk of recurrent *Clostridium difficile* infection? *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: S21-S27; <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12046>
42. Brown KA, Fisman DN, Moineddin R, et al. The magnitude and duration of *Clostridium difficile* infection risk associated with antibiotic therapy: A hospital cohort study. *PlosOne* 2014; 9: 1-9
43. Stevens V, Dumyati G, Fine LS, et al. Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 42-8; <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir301>
44. Borgmann S, Jakobiak T, Gruber H, et al. Association of ciprofloxacin prescriptions to outpatients to *Clostridium difficile* infections. *Euro Surveill* 2010; 15: pii 19479
45. Wren SM, Ahmed N, Jamal A, et al. Preoperative oral antibiotics in colorectal surgery increase the rate of *Clostridium difficile* colitis. *Arch Surg* 2005; 140: 752-6; <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.140.8.752>

46. Shah K, Pass LA, Cox M, et al. Evaluating contemporary antibiotics as a risk factor for *Clostridium difficile* infection in surgical trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 72: 691-5; <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e31823c5637>
47. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, et al. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1011-9; <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.108>
48. Linsky A, Gupta K, Lawler EV, et al. Proton Pump Inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Arch Int Med* 2010; 170: 772-8; <http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2010.73>
49. Rashid S, Rajan D, Iqbal J, et al. Inappropriate use of gastric acid suppression therapy in hospitalized patients with *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea: A ten-year retrospective analysis. *ISRN Gastroenterology* 2012; 2012: 902320; <http://dx.doi.org/10.5402/2012/902320>
50. Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, et al. *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea and Proton Pump Inhibitor therapy: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1001-10; <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.179>
51. Simor AE, Bradley SF, Strausbaugh LJ, et al. *Clostridium difficile* in long-term-care facilities for the elderly. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23: 696-703; <http://dx.doi.org/10.1086/501997>
52. Hensgens MPM, Keessen EC, Squire MM, et al. *Clostridium difficile* infection in the community: a zoonotic disease? *Clin Microbiol Dis* 2012; 18: 635-45; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03853.x>
53. Vendatam G, Clark A, Chu M, et al. *Clostridium difficile* infection. *Gut Microbes* 2012; 3: 121-34; <http://dx.doi.org/10.4161/gmic.19399>
54. Karas JA, Enoch DA, Aliyu SH. A review of mortality due to *Clostridium difficile* infection. *J Infect* 2010; 61: 1-8; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2010.03.025>
55. Olson A, Diebel LN, Liberati DM. Effect on host defenses on *Clostridium difficile* toxin-induced intestinal barrier injury. *J Trauma Acute Care Surg* 2013; 74: 983-90; <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e3182858477>
56. Kelly CP, Lyne L. The host immune response to *Clostridium difficile*. *J Med Microbiol* 2011; 60: 1070-9; <http://dx.doi.org/10.1099/jmm.0.030015-0>
57. De La Cochetière MF, Durand T, Lalande V, et al. Effect of antibiotic therapy on human fecal microbiota and the relation to the development of *Clostridium difficile*. *Microbiol Ecol* 2008; 56: 395-402; <http://dx.doi.org/10.1007/s00248-007-9356-5>
58. Peterson LR. Bad bugs, no drugs: No ESCAPE revisited. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 902
59. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al. Bad bugs, no drugs: No ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1-12; <http://dx.doi.org/10.1086/595011>
60. Valiquette L, Pépin J, Do XV, et al. Prediction of complicated *Clostridium difficile* infection by pleural effusion and increased wall thickness on Computed Tomography. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 554-60; <http://dx.doi.org/10.1086/600879>
61. Cornely OA, Miller MA, Fantin B, et al. Resolution of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea in patients with cancer treated with fidaxomicin or vancomycin. *Clin Oncol* 2013; 31: 2493-9; <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2012.45.5899>
62. El Feghaly RE, Stauber JL, Deych E, et al. Markers of intestinal inflammation, not bacterial burden, correlate with clinical outcomes in *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1713-21; <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cit147>
63. Apisarnthanarak A, Razavi B, Mundy LM. Adjunctive intracolonic vancomycin for severe *Clostridium difficile* colitis: case series and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 690-6; <http://dx.doi.org/10.1086/342334>
64. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (Suppl 2): 1-26; <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12418>
65. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol* 2014; 108: 478-98; <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2013.4>
66. Pepin J. Vancomycin for the treatment of *Clostridium difficile* infection: for whom is this expensive bullet really magic? *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1493-8; <http://dx.doi.org/10.1086/587656>
67. Longo WE, Mazuski JE, Virgo KS, et al. Outcome after colectomy for *Clostridium difficile* colitis. *Dis Col Rect* 2003; 47: 1620-6; <http://dx.doi.org/10.1007/s10350-004-0672-2>

68. Carchman EH, Peitzman AB, Simmins RL, et al. The role of acute care surgery in the treatment of severe, complicated *Clostridium difficile*-associated disease. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 73: 789-800; <http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e318265d19f>
69. Gerding DN, Muto CA, Owens RC. Treatment of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46: S32-S42; <http://dx.doi.org/10.1086/521861>; <http://dx.doi.org/10.1086/521860>
70. Rubin TA, Gessert CE, Aas J, et al. Fecal microbiome transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: Report on a case series. *Anaerobe* 2013; 19: 22-6; <http://dx.doi.org/10.1016/j.anaerobe.2012.11.004>
71. Youngster I, Russell GH, Pindar G, et al. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. *JAMA* 2014 Oct 11 [Epub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.13875>
72. Louie TJ, Cannon K, Byrne B, et al. Fidaxomicin preserves the intestinal microbiome during and after treatment of *Clostridium difficile* infection (CDI) and reduces both toxin reexpression and recurrence of CDI. *Clin Infect Dis* 2012; 55: S132-S142; <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cis338>
73. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised 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)
74. Tannock GW, Munro K, Taylor C, et al. A new macrocyclic antibiotic, fidaxomicin (OPT-80) causes less alteration to the bowel microbiota of *Clostridium difficile*-infected patients than does vancomycin. *Microbiology* 2010; 156: 3354-9; <http://dx.doi.org/10.1099/mic.0.042010-0>
75. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 422-31; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0910812>
76. AA.VV. Fidaxomicin. *Drugs R D* 2010; 10: 37-45; <http://dx.doi.org/10.2165/11537730-000000000-00000>
77. Artsimovitch I, Seddon J, Sears P. Fidaxomicin is an inhibitor of the initiation of bacterial RNA synthesis. *Clin Infect Dis* 2012; 55: S127-S131; <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cis358>
78. Eyre DW, Babakhani F, Griffiths D, et al. Whole-genome sequencing demonstrates that fidaxomicin is superior to vancomycin for preventing reinfection and relapse of infection with *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 2014; 209: 1446-51
79. Planche TD, Davies KA, Coen PG, et al. Differences in outcome according to *Clostridium difficile* testing method: a prospective multicentre diagnostic validation study of *C. difficile* infection. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 936-45; [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70200-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70200-7)
80. Marinella MA, Burdette SD, Bedimo R, et al. Leukemoid reactions complicating colitis due to *Clostridium difficile*. *South Med J* 2004; 97: 959-63; <http://dx.doi.org/10.1097/01.SMJ.0000054537.20978.D4>
81. Aldape MJ, Bryant AE, Ma Y, et al. The leukemoid reaction in *Clostridium sordellii* infection: neuraminidase induction of promyelocytic cell proliferation. *J Infect Dis* 2007; 195: 1838-45; <http://dx.doi.org/10.1086/518004>
82. Soong G, Muir A, Gomez MI, et al. Bacterial neuraminidase facilitates mucosal infection by participating in biofilm production. *J Clin Invest* 2006; 116: 2297-305; <http://dx.doi.org/10.1172/JCI27920>; <http://dx.doi.org/10.1172/JCI27920C1>
83. Rezende-Neto JB, Rotstein OD. Abdominal catastrophes in the intensive care unit setting. *Crit Care Clin* 2013; 29: 1017-44; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2013.06.005>
84. WHO. Library Cataloguing-in-Publication Data – Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. Disponibile all'indirizzo <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/> (ultimo accesso novembre 2014)
85. Executive Office of the President, President's Council of Advisors on Science and Technology. National Strategy for Combating Antibiotic-resistant bacteria. Settembre 2014. Disponibile all'indirizzo http://www.whitehouse.gov/sites/default/files/microsites/ostp/PCAST/pcast_carb_report_sept2014.pdf (ultimo accesso novembre 2014)
86. Davey P, Brown E, Fenelon L, et al. Systematic review of antimicrobial drug prescribing in hospitals. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 211-6; <http://dx.doi.org/10.3201/eid1202.050145>; <http://dx.doi.org/10.3201/eid1202.05145>
87. Micek ST, Heard KM, Gowan M, et al. Identifying critically ill patients at risk for inappropriate antibiotic therapy: a pilot study of a point-of-care decision support alert. *Crit Care Med* 2014; 42: 1832-8; <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000000337>