

Le infezioni da *Clostridium difficile* e il trattamento con fidaxomicina

Editoriale

Laura Fascio Pecetto¹

Clostridium difficile infections and fidaxomicin treatment
CMI 2014; 8(Suppl 1): 3-4
<http://dx.doi.org/10.7175/cmi.v8i1s.967>

¹ Coordinamento editoriale
Rivista CMI, SEEd
Medical Publishers

L'INFEZIONE DA *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

Il *Clostridium difficile* è un bacillo anaerobio Gram positivo in grado di formare spore, la cui ingestione è all'origine dell'insorgenza dell'infezione. Oltre ad altri fattori che probabilmente contribuiscono a determinarne la virulenza, *C. difficile* è in grado di produrre le tossine A e B, che sono le principali responsabili dei sintomi più importanti dell'infezione: infiammazione della mucosa e diarrea [1]. Secondo il più recente aggiornamento delle linee guida ESCMID [2], un episodio di CDI si definisce come «un quadro clinico compatibile con CDI ed evidenza microbiologica di tossine libere e presenza di *C. difficile* nelle feci senza evidenza ragionevole di un'altra causa di diarrea oppure colite pseudomembranosa diagnosticata durante l'endoscopia, dopo la colectomia o durante l'autopsia».

L'incidenza e la mortalità dell'infezione da *C. difficile* (CDI) sono aumentate in modo considerevole (di 2-4 volte nei Paesi occidentali) negli ultimi 20 anni a seguito principalmente della diffusione di ceppi ipervirulenti e della somministrazione impropria di antibiotici. L'infezione viene frequentemente acquisita in contesti ospedalieri ed è grandemente favorita dall'uso di antibiotici e di inibitori di pompa protonica [1]. Si tratta di un problema che sta acquisendo una notevole rilevanza sia clinica, sia economica per il Servizio sanitario nazionale.

FIDAXOMICINA

Fidaxomicina è un antibiotico battericida appartenente alla nuova classe di antibiotici macrociclici che possiede un'attività specifica diretta contro le RNA-polimerasi del *Clostridium* [3].

Si tratta della più recente arma di cui gli infettivologi siano stati dotati contro il *C. difficile*, autorizzata in Europa nel 2011 [4]. Gli studi registrativi hanno stabilito che fidaxomicina è non inferiore rispetto al trattamento standard con vancomicina, mentre i tassi di ricorrenza di infezione per i due studi sono stati significativamente più bassi per fidaxomicina rispetto a vancomicina.

Il profilo di tollerabilità è risultato favorevole e i principali eventi avversi rilevati sono stati sintomi gastrointestinali vari, cefalea, vertigini e ipersensibilità [3,4].

PANORAMICA SUI CASI CLINICI

Il presente supplemento, nel tentativo di offrire una panoramica relativa all'esperienza sul campo, riporta un case series e due casi clinici.

Il case series riporta i risultati clinici dell'uso di fidaxomicina in 11 pazienti, in gran parte con comorbilità multiple, trattati per infezione da *C. difficile*. Tali pazienti non avevano risposto alla terapia con metronidazolo né a quella con vancomicina. La guarigione dall'infezione è avvenuta in 10/11 pazienti, con una percentuale di successo del 91%. Il controllo dei

Corresponding author
Corresponding author
Laura Fascio Pecetto
l.fasciopecetto@edizioniseed.it

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

Tabella I.

Raccomandazioni per il trattamento antibiotico dell'infezione da *Clostridium difficile* riportate nel più recente aggiornamento sulle linee guida ESCMID [2]

Forza della raccomandazione

A = se ne raccomanda fermamente l'utilizzo
B = se ne raccomanda moderatamente l'utilizzo
C = se ne raccomanda l'utilizzo in maniera marginale
D = si raccomanda di non usarlo

Qualità dell'evidenza

I = evidenza derivante da almeno un trial clinico randomizzato, controllato e ben disegnato
II = evidenza derivante da almeno un trial clinico ben disegnato, senza randomizzazione; da studi analitici di coorte o caso-controllo (preferibilmente effettuati in più di un centro); da coorti storiche multiple; o da risultati eclatanti di esperimenti non controllati
III = evidenza derivante da opinioni di autorità riconosciute, basate sull'esperienza clinica, studi descrittivi di casi o report di gruppi di esperti

Infezione iniziale lieve-moderata

- Metronidazolo 500 mg × 3/die per 10 giorni (A-I)
- Vancomicina 125 mg × 4/die per 10 giorni (B-I)
- Fidaxomicina 200 mg × 2/die per 10 giorni (B-I)

Infezione grave

- Vancomicina 125 mg × 4/die per 10 giorni (A-I)
- Fidaxomicina 200 mg × 2/die per 10 giorni (B-I)
- Metronidazolo 500 mg × 3/die per 10 giorni (D-I)

Prima recidiva (o rischio recidive)

- Fidaxomicina 200 mg × 2/die per 10 giorni (B-I)
- Vancomicina 125 mg × 4/die per 10 giorni (B-I)
- Metronidazolo 500 mg × 3/die per 10 giorni (C-I)

Episodi di recidive successivi al primo

- Fidaxomicina 200 mg × 2/die per 10 giorni (B-II)
- Vancomicina 125 mg × 4/die per 10 giorni seguito da regime pulsato (B-II) o a titolazione (B-II)
- Metronidazolo 500 mg × 3/die per 10 giorni (D-II)

Pazienti intolleranti alla terapia orale

- **Forme lievi-moderate:** Metronidazolo ev 500 mg × 3/die per 10 giorni (A-II)
- **Forme gravi:** Metronidazolo 500 mg × 3/die per 10 giorni (A-II) combinato con vancomicina intracolica 500 mg in 100 ml di soluzione salina × 4/die oppure combinato con vancomicina intracolica 500 mg × 4/die mediante sondino naso-gastrico per 10 giorni (B-III)

sintomi è stato ottenuto in pochi giorni (in 9/11 pazienti media = 5 giorni) e il farmaco ha presentato un ottimo profilo di tollerabilità.

Il primo caso clinico riporta il decorso clinico di una paziente appartenente alla categoria dei grandi anziani, con comorbilità multiple, che, in seguito a una prima infezione da *C. difficile*, riporta due recidive a distanza di meno di una settimana l'una dall'altra e una reinfezione dopo 5 mesi. I trattamenti con vancomicina sono riusciti a determinare solo risoluzioni temporanee della diarrea. Fidaxomicina ha invece determinato una risoluzione dei sintomi duratura dopo la seconda recidiva e in occasione della reinfezione.

A conclusione del supplemento è stato riportato il caso clinico di una donna anziana con infezione da *C. difficile* che presenta anche una complicanza, il megacolon tossico, che si verifica nello 0,4-3% dei casi di infezione. I

trattamenti con metronidazolo e vancomicina, da soli o in associazione, non riescono a sortire effetti, se non temporanei. Quando la paziente presenta una recidiva, la somministrazione di fidaxomicina è in grado di far ottenere una risoluzione dei sintomi duratura. Il caso è stato complicato da infezioni multiple, in quanto in momenti diversi è stata riscontrata nelle emocolture la presenza di *Stafilococcus saprophyticus* e di *Serratia marcescens*.

ALGORITMO DI TRATTAMENTO

Come bussola per orientarsi nella comprensione di quanto riportato nei casi clinici descritti nel presente supplemento, riteniamo utile riportare una tabella (Tabella I) che riassume le raccomandazioni per il trattamento della CDI riportate nel più recente aggiornamento sulle linee guida ESCMID [2].

BIBLIOGRAFIA

1. Goudarzi M, Seyedjavadi SS, Goudarzi H, et al. Clostridium difficile infection: epidemiology, pathogenesis, risk factors, and therapeutic options. *Scientifica (Cairo)* 2014; 2014: 916826; <http://dx.doi.org/10.1155/2014/916826>
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. EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) EMA/223574/2014. Dificlir. Scientific conclusions and grounds recommending the variation to the terms of the marketing authorization, 2014. Disponibile all'indirizzo http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/002087/WC500165688.pdf (ultimo accesso dicembre 2014)
4. Dificlir. Summary of product characteristics. Disponibile all'indirizzo http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002087/WC500119705.pdf (ultimo accesso dicembre 2014)