

Infezione da Clostridium difficile: la terapia medica.

N. Petrosillo

Il trattamento della infezione da Clostridium difficile (CD), acuta o ricorrente, è stato recentemente oggetto di linee guida a cura della Società Europea di Malattie Infettive e Microbiologia Clinica (ESCMID)¹. Dalle evidenze della letteratura risulta come nelle forme non gravi, in prima linea sia consigliato il metronidazolo per os al dosaggio di 500 mg. tre volte al dì per dieci giorni, con vancomicina orale (125 mg quattro volte al dì per 10 giorni) o fidaxomicina orale (200 mg due volte al dì per dieci giorni) in seconda scelta. Per le forme gravi è invece raccomandata come prima scelta la vancomicina per os e come seconda scelta la fidaxomicina; in caso di prima recidiva, in prima scelta è consigliata la vancomicina o la fidaxomicina e in seconda scelta il metronidazolo.

Tuttavia, molti sono i problemi che necessitano di approfondimento nella gestione medica di questa patologia. Se per le forme gravi di infezione da CD ci sono chiare evidenze sulla superiorità della vancomicina rispetto al metronidazolo, nelle forme lievi/moderate le evidenze sono meno forti, seppure si evidenzia una migliore “performance” della vancomicina rispetto al metronidazolo². Resta un problema se, nelle forme gravi, una terapia di combinazione con vancomicina e metronidazolo sia più efficace di una monoterapia. Mentre le revisioni sistematiche della letteratura non dimostrano un vantaggio della terapia di combinazione rispetto alla monoterapia², ci sono recenti e promettenti dati sulla maggiore efficacia della combinazione metronidazolo endovena con vancomicina per os in pazienti critici in terapia intensiva con forme gravi di infezione da CD³.

Certamente l’approccio medico a questa patologia non si esaurisce con la scelta tra alcuni antibiotici. La sospensione di altre terapie antimicrobiche non necessarie è, ad

esempio, un elemento fondamentale nella gestione di questi pazienti. Ci sono poi approcci più moderni che vedono una gestione microbiologica alternativa con preparazioni microbiologiche nel tentativo di ricostituire la flora intestinale e di evitare recidive⁴. Oltre a farmaci innovativi con spore non tossinogeniche di CD, o capsule di feci congelate, sono in fase avanzata farmaci capaci di potenziare il microbioma intestinale, impedendo così l'insorgere di recidive dopo la prima infezione da CD⁵.

Oltre ad approcci terapeutici microbiologici, sono in fase avanzata approcci non microbiologici con anticorpi monoclonali⁶ e vaccini⁵, ed anche approcci alternativi basati sull'inattivazione, direttamente nell'intestino, di eventuali antibiotici non diretti contro il CD che non fosse possibile sospendere⁷. Infine, la ricerca oggi si dirige anche verso molecole in grado di bloccare i fattori di virulenza delle tossine di CD⁸.

Nella ricerca di nuovi farmaci poi bisogna "ripensare" vecchi antibiotici come la teicoplanina (9), o nuovi farmaci come la tigeciclina¹⁰ che, licenziati per trattare patologie sistemiche, sono risultati attivi anche nei confronti di CD. Recentemente, infine è in corso una sperimentazione di fase 2 di un nuovo promettente antibiotico, il Cadazolid¹¹, con elevatissima concentrazione fecale nettamente superiore i livelli di MIC del microrganismo.

Bibliografia

1. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 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.
2. Li R, Lu L, Lin Y, Wang M, Liu X. Efficacy and Safety of Metronidazole Monotherapy versus Vancomycin Monotherapy or Combination Therapy in Patients with *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10: 1-14
3. Rokas KE, Johnson JW, Beardsley JR, Ohl CA, Luther VP, Williamson JC. The Addition of Intravenous Metronidazole to Oral Vancomycin is Associated With Improved Mortality in Critically Ill Patients With *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis* 2015; 61:934-41

4. Gerding DN, Johnson S. Management of Clostridium difficile infection: thinking inside and outside the box. Clin Infect Dis 2010; 51: 1306-13
5. Crowther GS, Wilcox MH. Antibiotic therapy and Clostridium difficile infection - primum non nocere - first do no harm. Infect Drug Resist 2015; 8: 333-7
6. Lowy I, Molrine DC, Leav BA et al. Treatment with monoclonal antibodies against Clostridium difficile toxins. N Engl J Med 2010; 362: 197-205
7. Kokai-Kun JF, Bristol JA, Setser J, Schlosser M. Nonclinical Safety Assessment of SYN-004: An Oral β -lactamase for the Protection of the Gut Microbiome From Disruption by Biliary-Excreted, Intravenously Administered Antibiotics. Int J Toxicol 2015; published online Dec 23
8. Bender KO, Garland M, Ferreyra JA et al. A small-molecule antivirulence agent for treating Clostridium difficile infection. Sci Transl Med 2015; 7: 306ra148
9. de Lalla F, Nicolin R, Rinaldi E. Prospective study of oral teicoplanin versus oral vancomycin for therapy of pseudomembranous colitis and Clostridium difficile-associated diarrhea. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 2192-6
10. Di Bella S, Nisii C, Petrosillo N. Is tigecycline a suitable option for Clostridium difficile infection? Evidence from the literature. Int J Antimicrob Agents 2015; 46: 8-12
11. Gerding DN, Hecht DW, Louie T et al. Susceptibility of Clostridium difficile isolates from a Phase 2 clinical trial of cadazolid and vancomycin in C. difficile infection. J Antimicrob Chemother 2016; 71: 213-9

Nicola Petrosillo Direttore, Dipartimento Clinico e di Ricerca in Malattie Infettive

Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "L. Spallanzani", IRCCS

Per la corrispondenza: nicola.petrosillo@inmi.it