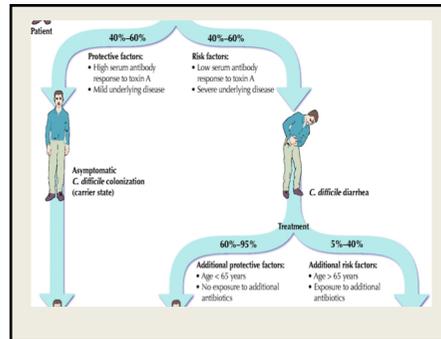


## Infezione da Clostridium difficile

E un bacillo gram-positivo anaerobio sporigeno che causa coliti antibiotico- associate. La colonizzazione è facilitata dalla deplezione della normale flora intestinale.



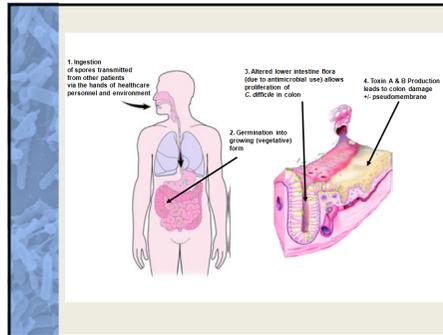
Università degli Studi di Ferrara  
Sezione di Malattie Infettive e Dermatologia  
Direttore: Prof Carlo Contini



## Microbiologia

Può esistere in due forme:

- **Spora**: al di fuori del colon (resistente a calore, acidi ed antibiotici)
- **Forma vegetativa**: colica (sensibile agli agenti antibiotici, produttrice di tossine)



## Microbiologia

Produce due potenti esotossine:

- **Tossina A (enterotossina)**: causa flogosi che porta a ipersecrezione di fluidi e danno mucosale
- **Tossina B (citotossina)**: 10 volte più potente della tossina A nel mediare il danno mucosale

Alcuni ceppi sono non tossigeni, altri ipervirulenti.

## Epidemiologia

*C. difficile* è responsabile del 20-30% di casi di diarrea antibiotico-associata ed è la principale causa di diarrea infettiva nosocomiale. La trasmissione avviene da persona a persona per via oro-fecale. L'incidenza di queste manifestazioni cliniche è in costante aumento.

Cohen SH, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Infection control and hospital epidemiology may 2010, vol. 31, no. 5

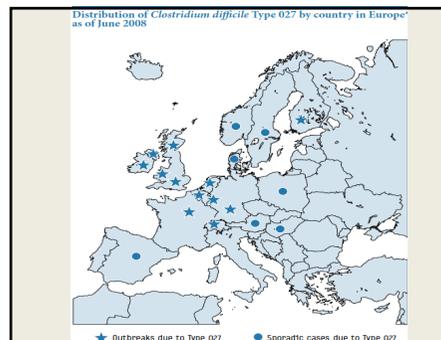
## Epidemiologia

*C. difficile* si ritrova nelle feci del 3% dei soggetti sani, la prevalenza sale fino al **20-50% dei pazienti ospedalizzati**. Il più alto tasso di colonizzazione si ritrova in bambini sani entro il primo anno di vita.

McFarland LV, et al. Nosocomial acquisition of Clostridium difficile Infection. N Engl J Med 1989; 320:204

Antimicrobial  
Hospitalization  
*C. difficile* exposure  
Asymptomatic *C. difficile* colonization  
*C. difficile* infection

From Johnson B. Gastroenterology. Clostridium difficile. 1999; 216:1027-1036, with permission.



## Fattori di rischio 1

• Antibiotici (persistenza del rischio fino a tre mesi dal termine della terapia)

Antibiotic therapy  
↓  
Disruption of colonic microflora  
↓  
*C. difficile* exposure and colonization  
↓  
Release of toxin A ("enterotoxin") and toxin B ("cytotoxin")  
↓  
Mucosal injury and inflammation

Frequently associated	Occasionally associated	Rarely associated
Fluoroquinolones	Macrolides	Aminoglycosides
Clindamycin	Trimethoprim	Tetracyclines
Penicillins (broad spectrum)	Sulfonamides	Chloramphenicol
Cephalosporins (broad spectrum)		Metronidazole
		Vancomycin

### Fattori di rischio 2

- Età avanzata (≥ 65 aa rischio x 10)
- Durata dell' ospedalizzazione
- Precedente colite da *C. difficile*
- Chemioterapia
- Immunosoppressione
- Nutrizione enterale (PEG, SNG)
- Chirurgia gastrointestinale

### Fattori di rischio 3

- Soppressione farmacologica dell' acidità gastrica: alcuni autori sostengono che vi sia un aumentato rischio di infezione da *C. difficile* nei pazienti trattati con PPI, altri non concordano su quest' associazione

Ulinsky A, et al. Proton Pump Inhibitors and Risk for Recurrent Clostridium difficile Infection. Arch Int Med 2010; 170(9): 772-778.  
Tingjith IM, et al. Association between Proton Pump Inhibitor Therapy and Clostridium difficile Infections: A Contemporary Systematic Review and Meta-Analysis. Plos One 2012;7(12):e50836.

### Altri fattori

Degenza in ambiente ospedaliero  
Severe comorbidità  
Immunodepressione (HIV, farmaci, senescenza)  
Chirurgia digestiva  
Malattia infiammatoria cronica intestinale

### Presentazioni cliniche

- Colite diarroica
- Colite pseudomembranosa
- Colite fulminante
- Manifestazioni rare
  - Enteropatia protido-disperdente con ascite
  - Appendicite
  - Infezione dei tessuti molli
  - Artrite reattiva

### Presentazioni cliniche

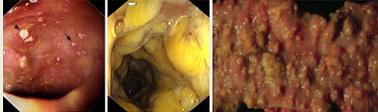
Clinica	Diarrea	Altri sintomi	Esame obiettivo	Endoscopia
<b>Portatore asintomatico</b>	Assente	Assenti	Nella norma	Nella norma
Colite diarroica	10-15 scariche/die	Nausea Disidratazione Febbre Leucocitosi	Dolorabilità e distensione addominali	Colite aspecifica
Colite pseudo-membranosa	Multiple scariche assai abbondanti Leucociti feci	Nausea Disidratazione Febbre Leucocitosi (più gravi)	Marcate dolorabilità e distensione addominali	Placche giallastre rilevate (< 2 cm)
Colite fulminante	Diarrea grave o in riduzione per ileo paralitico	Febbre Tachicardia Acidosi lattica Marcata leucocitosi	Addome acuto o segni di peritonismo	Controindicata (eventuale proctoscopia)

### Diagnosi

- Clinica: diarrea o ileo paralitico
- Laboratoristica: isolamento della tossina o riscontro del microorganismo nelle feci
  - PCR
  - EIA per glutammato deidrogenasi
  - EIA per tossine A e B
  - Test di citotossicità su coltura cellulare
  - Coltura selettiva per anaerobi

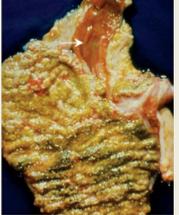
### Diagnosi

- Endoscopia con biopsia: colite e/o pseudomembrane



Aspetto endoscopico e macroscopico della colite pseudomembranosa

### Colite Pseudomembranosa



### Trattamento

- Principi generali
  - Interrompere l' antibiototerapia in corso o, se indispensabile, optare per un antibiotico meno pronò allo sviluppo di colite da *C. difficile*
  - Misure ambientali: adeguato lavaggio delle mani e della strumentazione in contatto con il paziente
  - Adeguato reintegro idro-elettrolitico

### Trattamento

- Antibioticoterapia 1° episodio e 1° recidiva
  - Metronidazolo 500 mg 1 cp ogni 8 ore o 250 mg 1 cp ogni 6 ore per 10-14 giorni
  - **Vancomicina** 125 mg 1 cp ogni 6 ore per 10-14 giorni (500 mg nelle forme complicate)
- Antibioticoterapia recidive successive
  - Vancomicina a scalare o come terapia intermittente<sup>1</sup>
  - Fidaxomicina 200 mg 1 cp ogni 12 ore per 10 giorni<sup>2</sup>

**Trattamento sequenziale con Rifaximina 200 mg 2 cp ogni 12 ore<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease. Am J Gastroenterol 2006; 101:812.  
<sup>2</sup>Louis TJ, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. N Engl J Med 2011; 364:422-31.  
<sup>3</sup>Conry NM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to assess the ability of rifaximin to prevent recurrent diarrhea in patients with Clostridium difficile infection. J Gastroenterol Hepatol 2011; 26:2689.

### Trattamento delle forme gravi

Nelle linee guida IDSA-SHEA criteri per definire la forma grave includono:

- GB > 15000/mmc
- Creatinina sierica ≥ 1.5 i valori basali

Zar et al. hanno sviluppato uno score clinico per definire la forma grave

CDI severity score	
≥ 2 points	= SEVERE
<b>1 point:</b>	
Age:	> 60 years
Temp:	> 101°F [38.3°C]
Albumin:	< 2.5 mg/dL
WBC	> 15,000 cells/mm <sup>3</sup>
<b>2 points:</b>	
PMC	at colonoscopy
ICU patient	

Zar FA, et al. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity. Clin Infect Dis 2007; 45:302.

### Trattamento delle forme gravi

- Medico:
  - Vancomicina 500 mg 1 cp ogni 6 ore
  - Eventuale Metronidazolo 500 mg E.V. ogni 8 ore in aggiunta alla terapia orale
  - Oppure Metronidazolo
  - Clismi medicali con Vancomicina 500 mg in sol. fisiologica ogni 6 ore in caso di ileo adinamico
  - **Fidaxomicina** 200 mg 1 cp ogni 12 ore
- Chirurgico:
  - colectomia subtotale
  - ileostomia e lavaggio colico



### Altri trattamenti

- Probiotici: potenzialmente utili in aggiunta all'antibioticoterapia nella prevenzione e nel trattamento delle forme non gravi, mancano evidenze nelle forme severe<sup>1</sup>
- Anticorpi monoclonali: diretti verso le tossine di *C. difficile*, in aggiunta all'antibioticoterapia riducono il rischio di recidiva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease. Am J Gastroenterol 2006; 101:812.  
<sup>2</sup>Lowy I, et al. Treatment with monoclonal antibodies against Clostridium difficile toxins. N Engl J Med 2010; 362:197

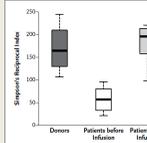
### Trapianto di microbiota fecale (FMT)

Il complesso sistema di microrganismi che costituisce il microbiota di un individuo offre protezione nei confronti delle infezioni intestinali attraverso il meccanismo dell'esclusione competitiva.

L'uso estensivo di antibiotici ne modifica in maniera significativa la composizione e l'efficacia.

### Trapianto di microbiota fecale (FMT)

Il trapianto di feci (FMT) da individui sani a pazienti affetti da colite da *C. difficile* ripristina un adeguato microbiota intestinale interrompendo il ciclo delle recidive.



Van Noord F, et al. Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent Clostridium difficile. N Engl J Med 2013; 368:2143

Figure 3. Microbiota Diversity in Patients before and after Infusion of Donor Feces, as Compared with Diversity in Healthy Donors. Microbiota diversity is expressed as Simpson's Reciprocal Index of diversity in fecal samples obtained from nine patients before and 14 days after the first infusion of donor feces, as compared with their donors. The index ranges from 1 to 250, with higher values indicating more diversity. The two horizontal lines indicate interquartile ranges (boxes), medians (dark horizontal lines in the boxes), and highest and lowest values (whiskers above and below the boxes).

### Trapianto di microbiota fecale (FMT)

Il FMT, documentato la prima volta nel 1958<sup>1</sup>, a tutt'oggi non è stato approvato per il trattamento di nessuna patologia dall'FDA per preoccupazioni riguardanti la sicurezza e l'accettabilità della tecnica. Sembra comunque che il FMT sia l'unico metodo per garantire una colonizzazione stabile da parte di probiotici.

<sup>1</sup>Eisemann B, et al. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. Surgery 1958; 44:854-9

### Trapianto di microbiota fecale (FMT)

Il FMT è praticabile attraverso:

- Accesso dal tratto GI inferiore:
  - Clisma (richiesta adeguata pulizia del colon, limite della flessura splenica)
  - Colonscopia (raggiungimento dell'ileo)
- Accesso dal tratto GI superiore:
  - Sondino naso-gastrico o naso-duodenale (buona efficacia e ampia copertura intestinale)

La somministrazione segue protocolli standardizzati differenti in base al tipo di accesso.

### Trapianto di microbiota fecale (FMT)

Il FMT appare sicuro. Non sono state riportate complicanze maggiori<sup>1</sup> e gli effetti collaterali sono stati transitori e lievi (guazzamenti intestinali e meteorismo)<sup>2</sup>.

Esiste comunque il rischio di trasmissione di patogeni attraverso le feci, per cui si impone un'accurata selezione dei donatori.

<sup>1</sup>Bakken DJ. Fecal bacteriotherapy for recurrent Clostridium difficile infection. Annu Rev Med 2009; 15:285.  
<sup>2</sup>Spadon D, et al. Pseudomembranous enterocolitis: mechanisms for restoring floral homeostasis. Ann Surg 1981; 47:178

**The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE**  
ESTABLISHED IN 1852      JANUARY 31, 2013      VOL. 368      NO. 5

**Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile***

Studio sugli effetti dell'infusione duodenale di feci in 16 pazienti con infezione ricorrente da *C. difficile*.

- Di 16 pazienti trattati con FMT, 13 (81,3%) hanno risposto alla prima infusione
- 2 dei 3 pazienti rimanenti hanno risposto alla seconda infusione da parte di un donatore diverso

**Figure 2.** Rates of Cases without Relapse for Recurrent *Clostridium difficile* Infection.

**Systematic Review of Intestinal Microbiota Transplantation (Fecal Bacteriotherapy) for Recurrent *Clostridium difficile* Infection**

Ethan Geogh,<sup>1</sup> Hanna Shaikh<sup>2</sup> and Anne R. Manges<sup>1,3</sup>  
Departments of Epidemiology Biostatistics and Occupational Health, and <sup>1</sup>Biolog, McGill University and <sup>2</sup>Research Institute of the McGill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canada.

In questa review sistematica si evidenzia l'elevata efficacia del FMT (clisma o SNG) quando la terapia antibiotica standard ha fallito.

La percentuale di pazienti rispondenti al FMT supera il 90% secondo i dati aggregati ricavati da 27 case series e report (317 pazienti trattati).

**Prevenzione**

- Igiene delle mani e dell'ambiente
- Precauzioni di contatto
- Uso ragionato degli antibiotici
- Uso di probiotici
- Vaccino contenente tossoidi A e B (in attesa di validazione)
- Individuazione delle criticità dai dati raccolti tramite protocolli di sorveglianza

**Efficacy of Hand Hygiene Methods for Removal of *C. difficile* Contamination from Hands**

Decrease in colony counts compared with no wash

**Hand hygiene method**

- WWS = warm water and soap
- CWS = cold water and soap
- WWA = warm water and antibacterial
- AHW = alcohol hand wipe
- AHR = alcohol hand rub

Qualiton M, et al. The 47th Annual ICAAC Meeting, 2007.  
 cfu = colony forming units  
 \* Different from zero (P<0.05)  
 \*\* Different from AHW and AHR (P<0.05)