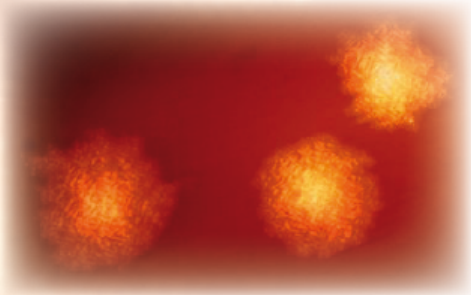




SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA  
Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia  
Arcispedale S. Maria Nuova  
Dipartimento Medicina di Laboratorio  
Laboratorio Microbiologia

**PERCORSO  
DIAGNOSTICO-ASSISTENZIALE  
DELLE INFEZIONI DA  
CLOSTRIDIUM DIFFICILE (ICD):  
ESPERIENZE A CONFRONTO**



**9 OTTOBRE 2009**

Arcispedale Santa Maria Nuova  
Viale Risorgimento, 80  
Reggio Emilia

con il patrocinio di



# Infezione da *C. difficile*: manifestazioni cliniche e trattamento

## Giacomo Magnani

S.C. Malattie Infettive, ASMN di  
Reggio Emilia

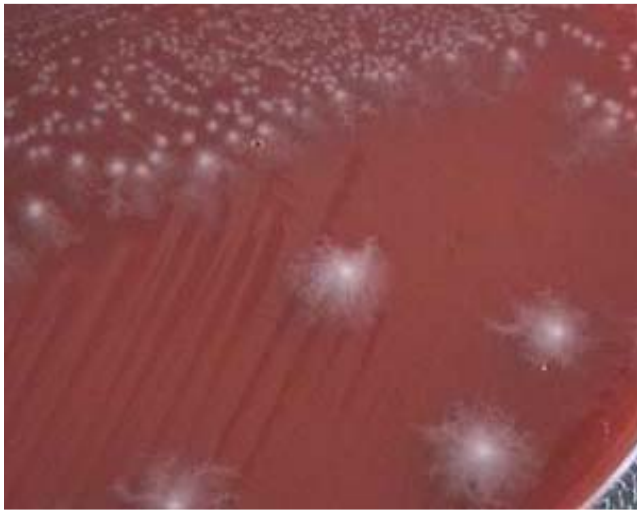
# *Clostridium difficile*

## (1978-2003)

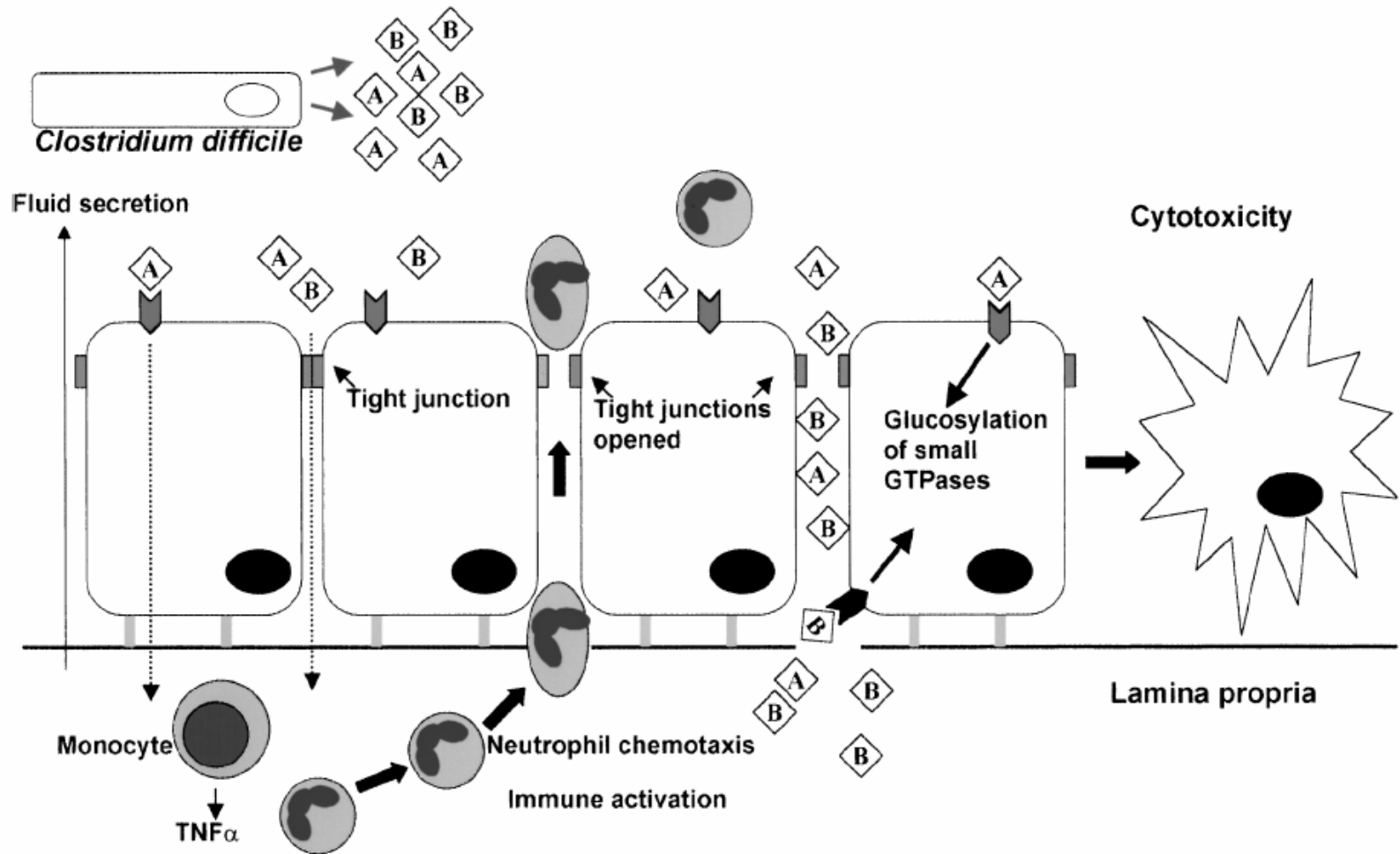
---



- BGP anaerobio stretto
- Spore subterminali
- Ceppi tossinogenici (patogeni)
  - Tossina A «enterotossina» = TcdA
  - Tossina B «citotossina» = TcdB
- Ceppi non tossinogenici (non patogeni)



# Azione delle tossine A e B del *Clostridium difficile* sull'epitelio della mucosa intestinale



# Fattori di rischio riconosciuti per l'acquisizione di infezione da *C. difficile* (ICD)

---

## ■ Fattori legati all'ospite

- Età >65 aa
- Sesso femminile
- Co-morbidità multiple
- Immunocompromissione

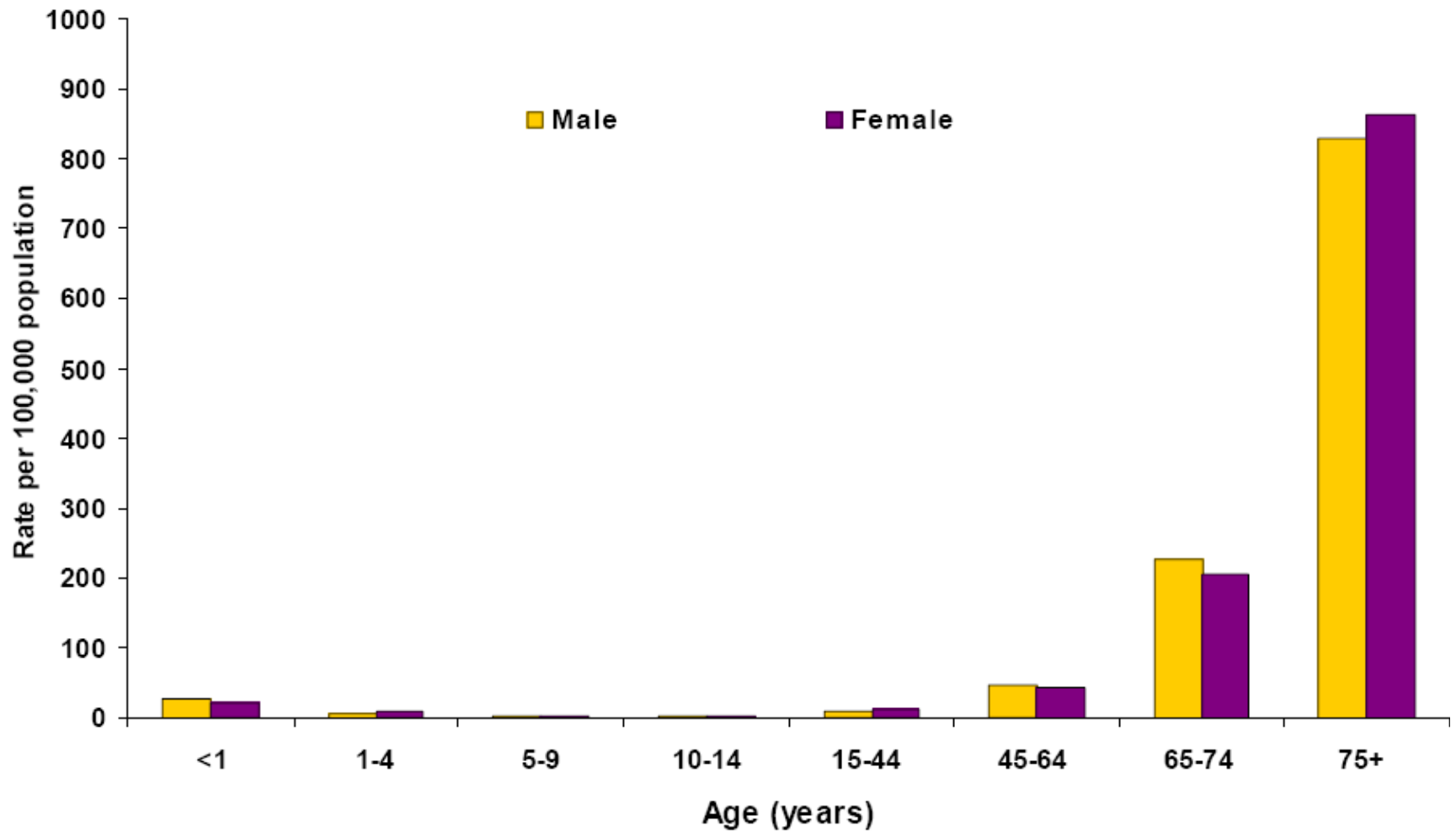
## ■ Modifica della flora o della motilità intestinale

- Antibiotici (terapia/profilassi)
- Chemioterapia
- Perdita funzionalità intestinale (struzione, ileo)
- Antiacidi/inibitori pompa protonica
- Procedure (sondino naso-gastrico, clisteri)

## ■ Aumentata esposizione

- Ricovero in ospedale
- Residenza in LTCF
- Contaminazione ambientale
- Precedente episodio di ICD (re-infezione endogena)

# Age specific rates<sup>†</sup> of *Clostridium difficile* from laboratory reports under voluntary reporting scheme: England, Wales and Northern Ireland 2006\*\*



# Casi di ICD presso l'ASM di Reggio Emilia nei primi 8 mesi del 2009

---

**n. casi = 50**

<b>Età (media)</b>	<b>76,3 (range 36-96 anni)</b>
<b>Sesso maschile</b>	18 (36%)
<b>Ricovero recente o proveniente da LTCF</b>	20 (40%)
<b>ATB ad ampio spettro nelle ultime 4 settimane</b>	<b>45 (90%)</b>
<b>Recidive dopo 1° episodio</b>	6 (12%)
<b>Decesso entro 30 giorni dall'esordio</b>	2 (4%)



# Antimicrobici associati a ICD

Frequente associati	Occasionalmente associati	Raramente associati Non induzione
Ampicillina Amoxicillina <b>Cefalosporine</b> Clindamicina <b>Fluorochinoloni</b> ( <i>gatifloxacina</i> , <i>moxifloxacina</i> )	Altre penicilline Sulfonamidi Trimetoprim Co-trimossazolo Macrolidi	Aminoglicosidi Tetracicline Metronidazolo Teicoplanina Vancomicina Cloramfenicolo Rifampicina Carbapenemi Daptomicina Tigeciclina

# Fluorchinoloni ed ICD

---

- In a study of 12 hospitals in Quebec, during 2004, CDAD case patients had nearly **4 times higher rates of FQs use** (OR, 3.9; 95% CI: 2.3-6.6) compared with matched controls.
- **Ciprofloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin** were significantly associated with CDAD, whereas **levofloxacin was not**<sup>1</sup>.

Loo VG, N Engl J Med 2005;353:2442-9

- A **retrospective cohort** study performed of **5619** patients admitted to 1 hospital from 2003 to 2004 in Quebec found that use of **FQs** was high (**29%**).
- Patients given **FQs** have **3.4 times the risk** of developing **CDAD** than those patients not given this class of antibiotic<sup>2</sup>.

Pepin J. Clin Infect Dis 2005;41:1254-60



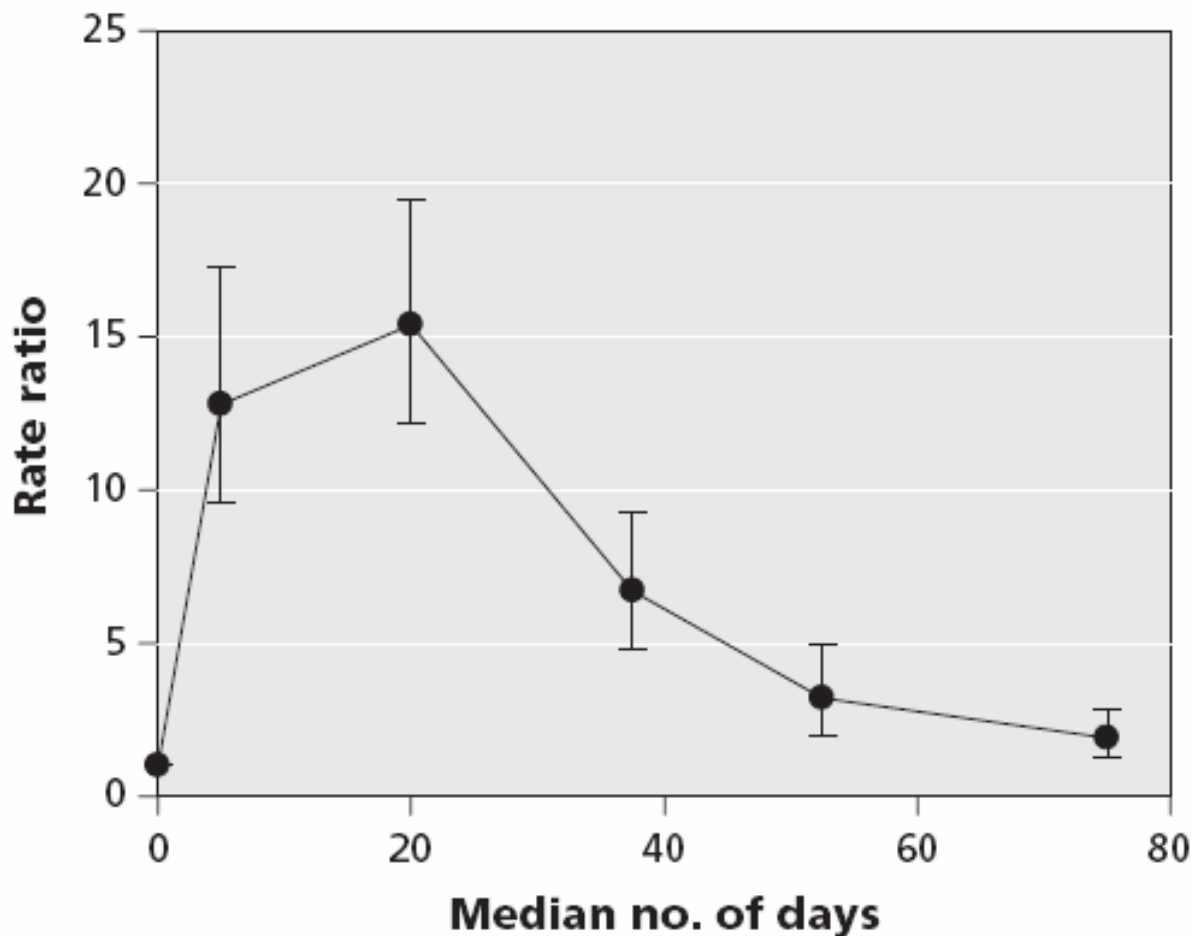
# Fluorchinoloni ed ICD

---

Table 3. Multivariable model of risk factors for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in cases (n=30) versus controls (n=60), controlling for days at risk

Risk factor	Odds ratio	95% confidence interval
Fluoroquinolones	12.7	2.6 to 61.6
Cephalosporins	0.4	0.1 to 1.5
Clindamycin	2.2	0.5 to 9.1

# Risk of hospital admission because of *C. difficile* infection as function from time of most recent antibiotic prescription



Values shown are rate ratios for patients with *C. difficile* infection ( $n = 836$ ) relative to those without *C. difficile* infection ( $n = 8360$ ).

# Inibitori di pompa protonica ed ICD

- A retrospective case-control study on **94 hospitalized patients** who developed **CDAD** during hospitalization.
- Cases were more likely than **controls** to receive **PPI** therapy during hospitalization: **72 (76.6%) vs 40 (42.6%)**  $P = 0.030$ .
- In a **multivariate exact conditional logistic regression analysis**, CDAD was significantly associated with use of PPI and with renal failure

**Table 5.** Risk Factors for CDAD (Multivariate Analysis)

Variable	Odds Ratio	95% CI	<i>P</i> Value
PPI	3.6	1.73–8.26	<0.001
H <sub>2</sub> -blocker	2.5	0.90–7.96	0.082
Renal failure	5.7	1.26–39.08	0.016

Based on multivariate exact conditional logistic regression.

# Inibitori di pompa protonica ed ICD

- A retrospective cohort study conducted at two hospitals.
- 149 (1%) first episode CDI documented of 14.719 hospitalized patients.
- **Co-exposure with PPI increased CDI episodes [1.44 cases /100 patients vs. 0.74 cases /100 non-exposed (OR: 1.96, 95% CI: 1.42–2.72)].**
- By logistic regression, PPI days, H2RA, antidepressants, antibiotic days, age, admission service were significant predictors.

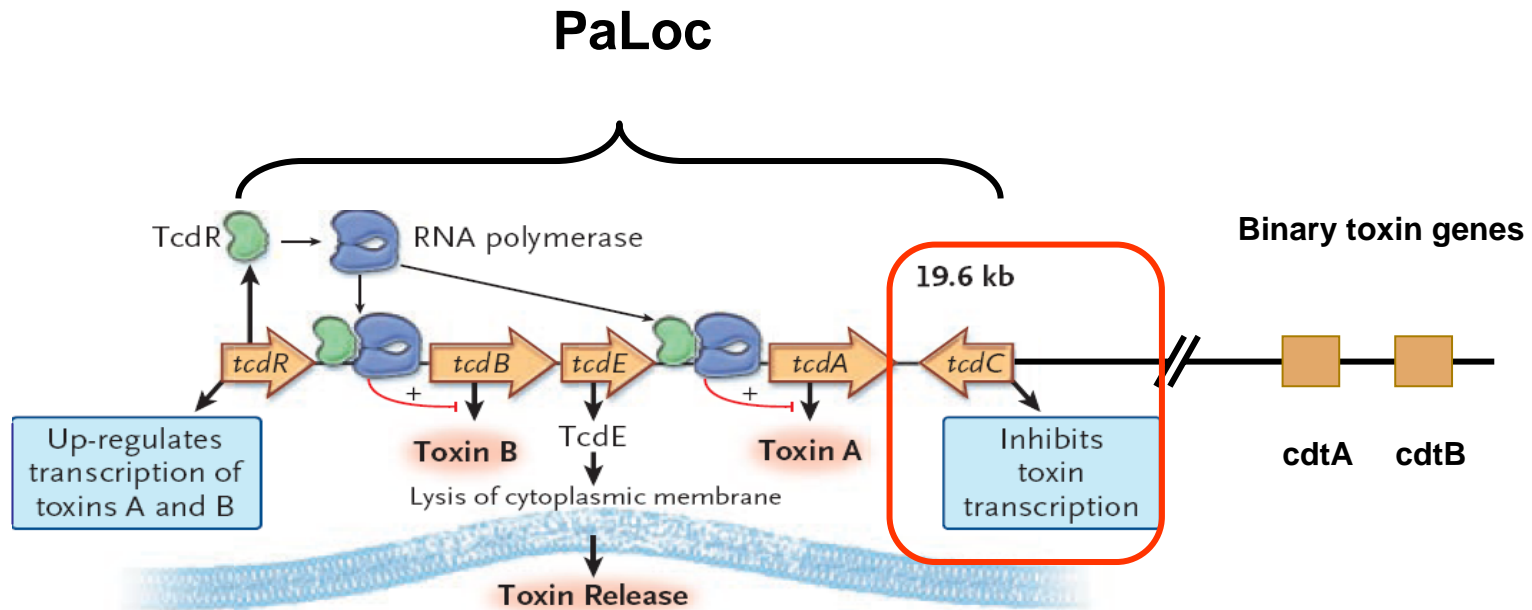
Mutually adjusted factors	Adjusted OR	95% CI for OR		Significance (P)
		Lower	Upper	
PPI days*	1.01	1.00	1.02	0.033
H2RA	1.70	1.09	2.64	0.019
Antidepressants	2.49	1.77	3.50	<0.001
No. medications groups exposed to (excluding PPI, H2RA and antidepressants)*	1.10	1.00	1.21	0.044
Antibiotic days*	1.04	1.03	1.05	<0.001
Age*	1.03	1.01	1.04	<0.001
LOS*	0.97	0.96	0.98	<0.001
Medical service (vs. surgical)	2.81	1.80	4.37	<0.001

# Clone epidemico NAP-1/027 (toxintype III)

---

- **Iperproduzione *in vitro* delle tossine A (X 3) e B (X 20).**
- **Nel 16% dei casi, presenza di tossina binaria**
  - potenziamento effetti citotossici delle tossine A e B ?  
(*Geric B, JID 2006*).
- **Resistenza a C-8-metossi fluorochinoloni (moxifloxacina e gatifloxacina) più frequente che in altri ceppi (100% vs 42 %,  $P < 0.001$ ) ed a eritromicina.**
- **↑ MIC per levofloxacina** (*Mc Donald C.I. N Eng J Med 2005*)

# Clone epidemico NAP-1/027 (toxino tipo III)

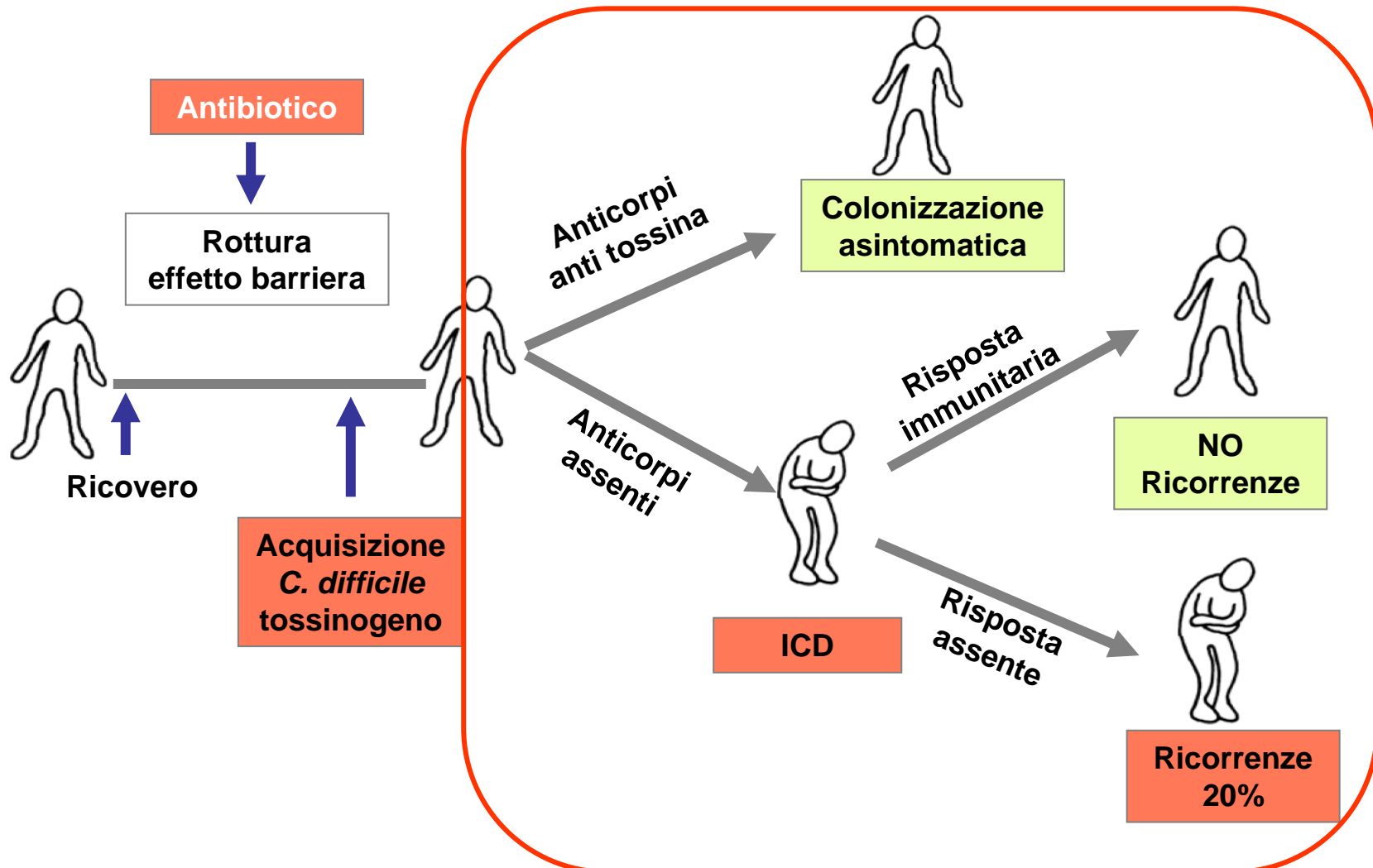


*Modificata da Kelly N Eng J Med 2008*

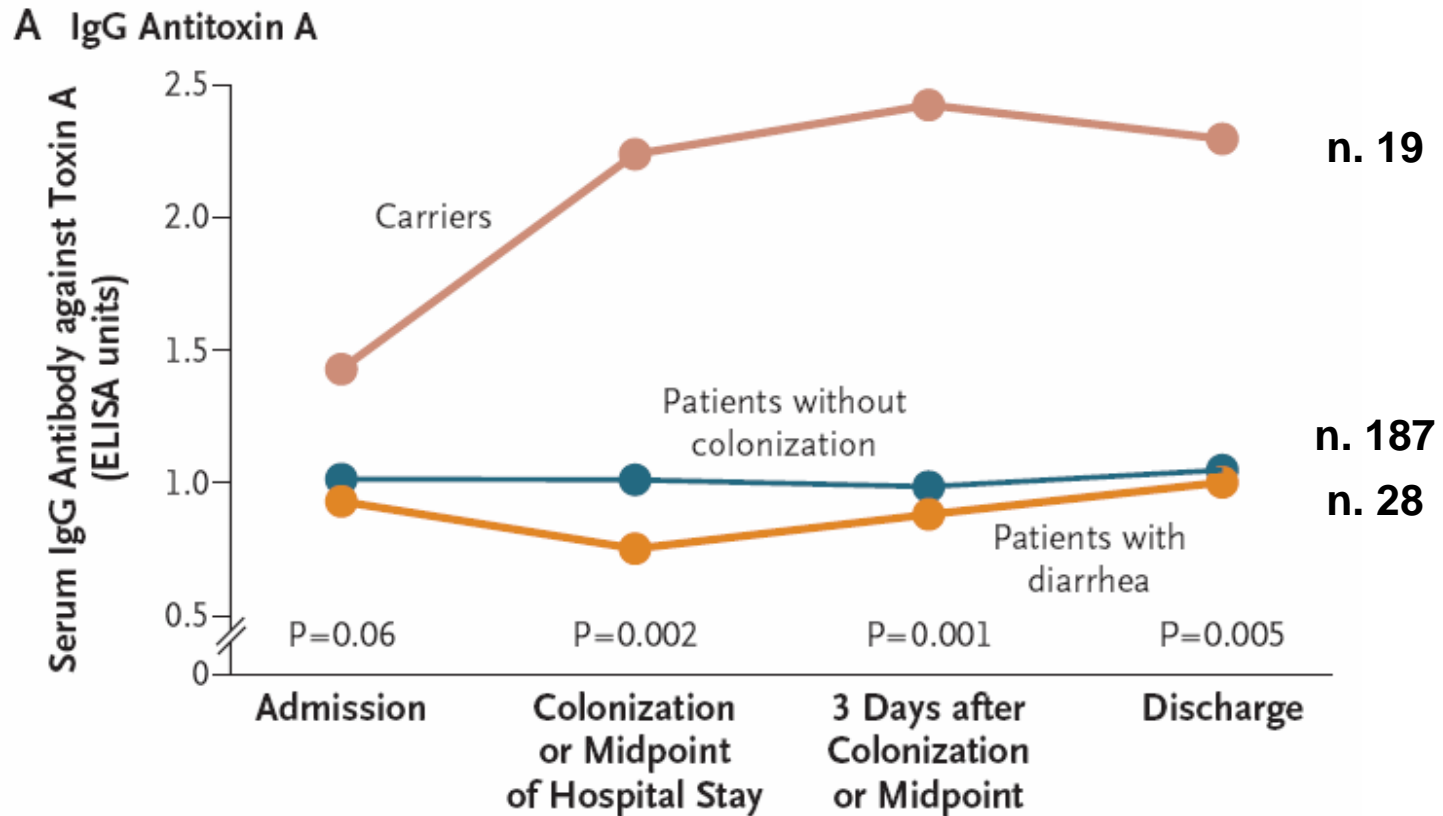
- **delezione non specifica di 18-bp ed in posizione 117 (codon stop)**



# Fisiopatologia dell'infezione da *C. difficile*

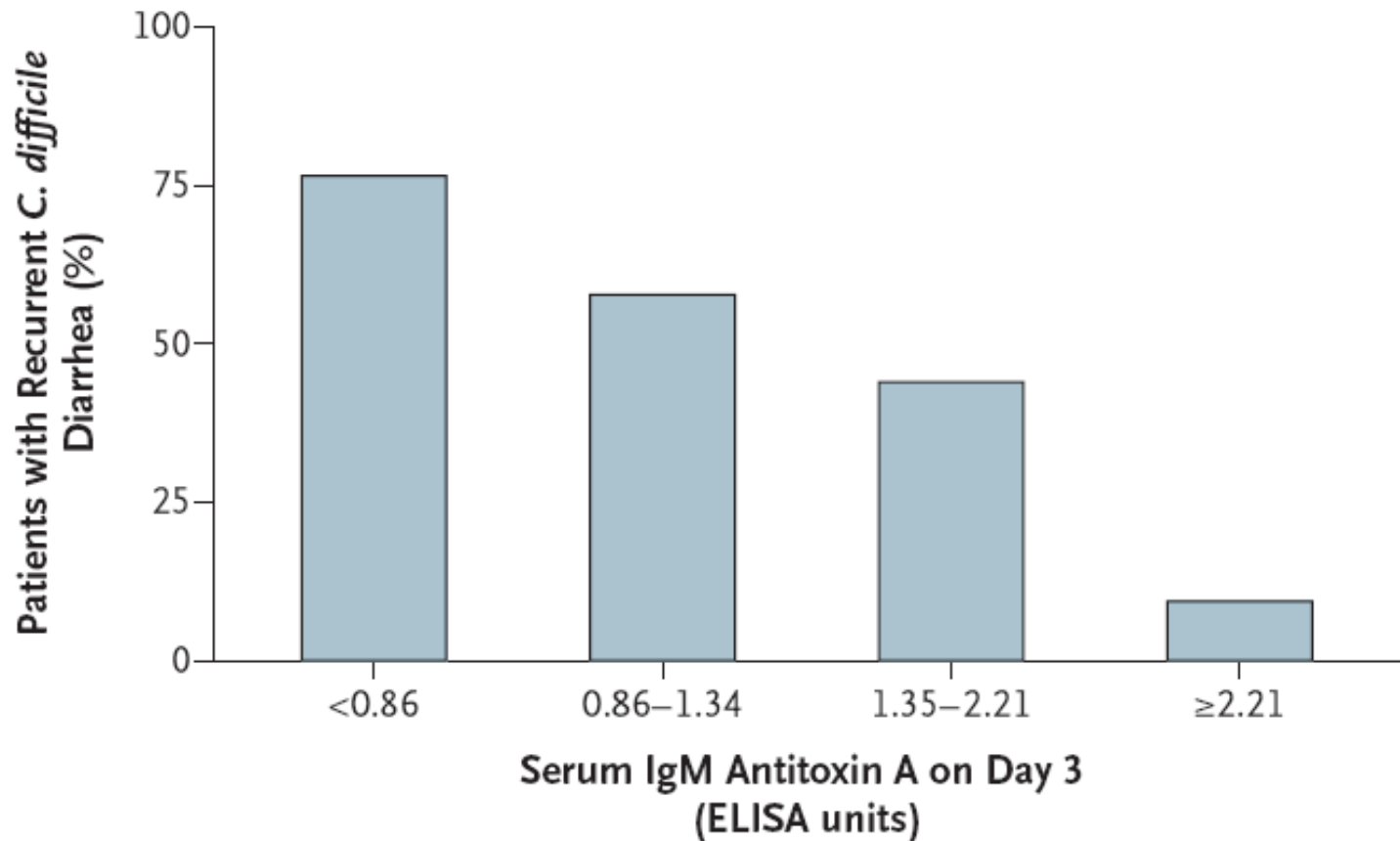


# Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A



# Antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea.

## B IgM Antitoxin A



# Spettro delle manifestazioni cliniche dell'ICD

---

- Colonizzazione asintomatica
- Diarrea semplice post-antibiotica
- Colite pseudomembranosa
  
- Megacolon tossico
- Perforazione/peritonite
- Sepsi ed addome acuto senza diarrea (ileo)

# Colonizzazione asintomatica

---

- **Più frequente che l'infezione:**
  - 2/3 dei pazienti che acquisiscono l'infezione
  - Il 20-50% dei residenti delle LTCF
- **Riportata nel 3% degli adulti sani**
  - ceppi tossinogeni in <1%
  - durata sino a 2-3 anni
- **Riportata nel 15-70% dei bambini di età < 2 anni**
  - assenza di recettori per le tossine nel colon (?)
  - ceppi tossinogeni nel 5-63%
  - il tasso di colonizzazione scende al 3% dopo il 2 anno

# Diarrea semplice post-antibiotica

---

- Frequenza: 10-25%
- Comparsa: nelle 4-8 sett. successive ad ATB
- **Caratteristiche:** moderata-profusa; “tipico” cattivo odore; muco (a volte) e sangue (raramente).
- **Segni generali: assenti.**
- **Endoscopia:** normale o erosioni mucose, non pseudomembrane.
- Evoluzione: risoluzione nel 25% dei casi con la sospensione della terapia antibiotica.
- **Ricorrenze:** 20% dopo 1° episodio, 40% dopo la 1<sup>a</sup> recidiva, > 60% dopo  $\geq 2$  recidive

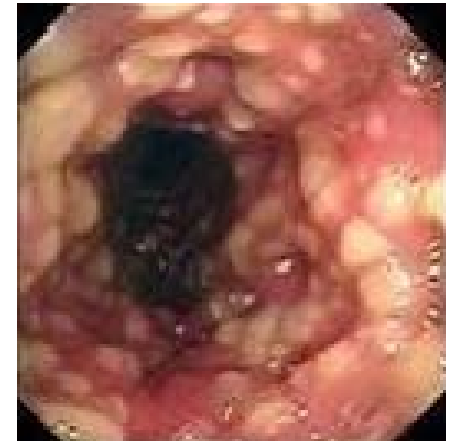
Bartlett JG et al. Ann Int Med 2006.

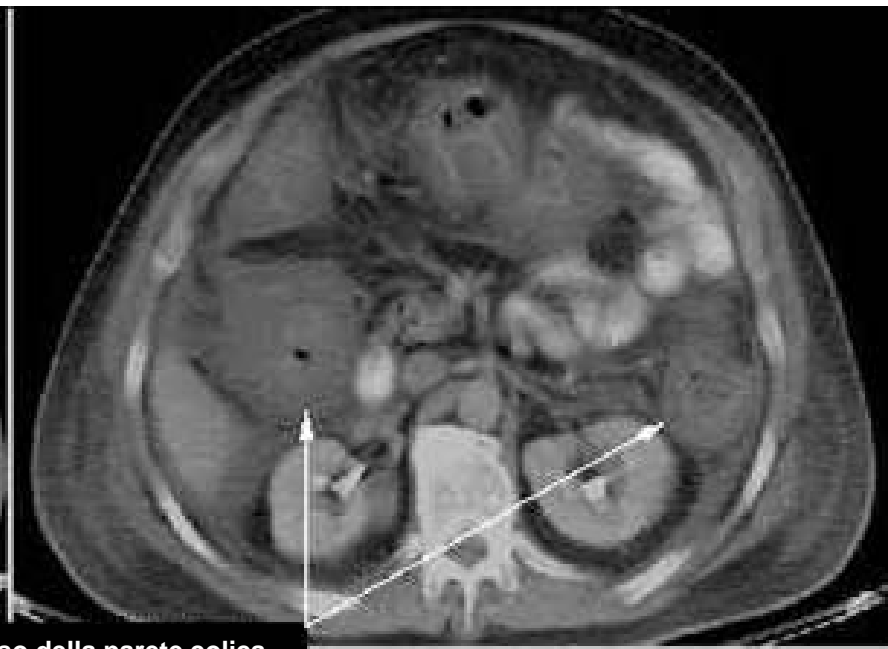
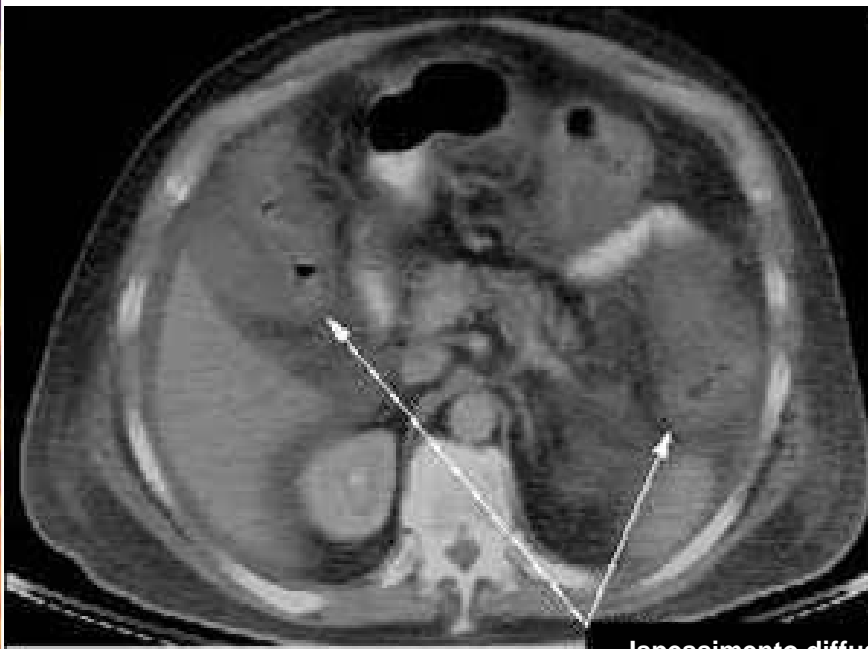
Barbut F *et al.*, JCM 2000



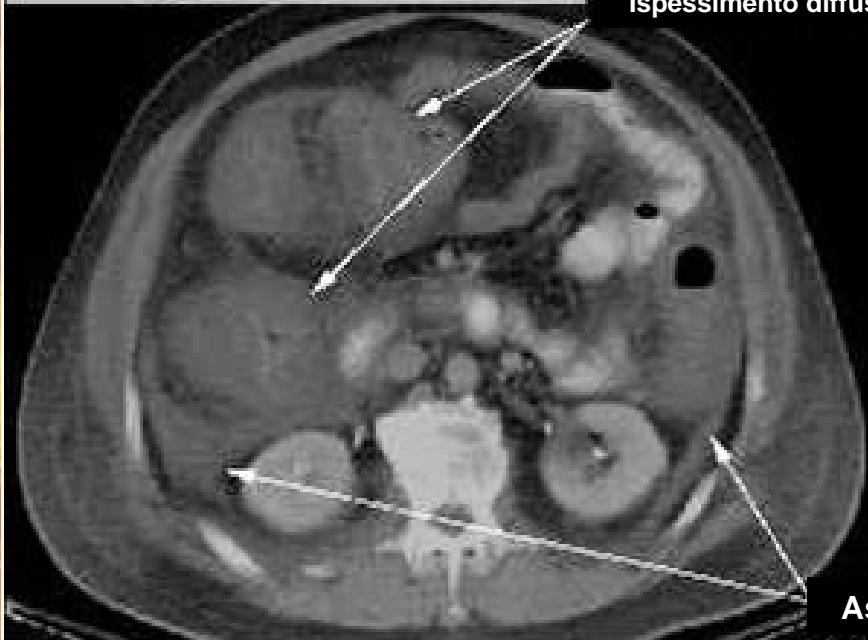
# Colite pseudomembranosa

- **Patologia grave ad esordio brutale**
  - diarrea profusa (>7 scariche/die)
  - febbre (75%)- dolore addominale (70%)
  - iperleucocitosi (40%) - disidratazione
  - ipoalbuminemia
- **Presenza di leucociti nelle feci = 50%**
- **Endoscopia :**
  - pseudomembrane (colon + retto)
  - placche gialle friabili (2-3 mm - 2 cm)
- **Complicazioni**
  - megacolon tossico– perforazione shock settico

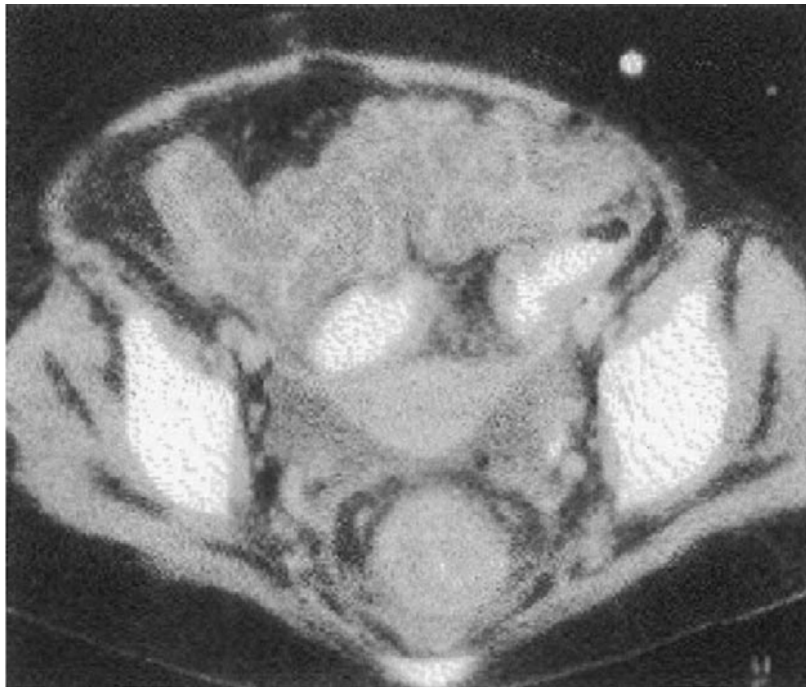




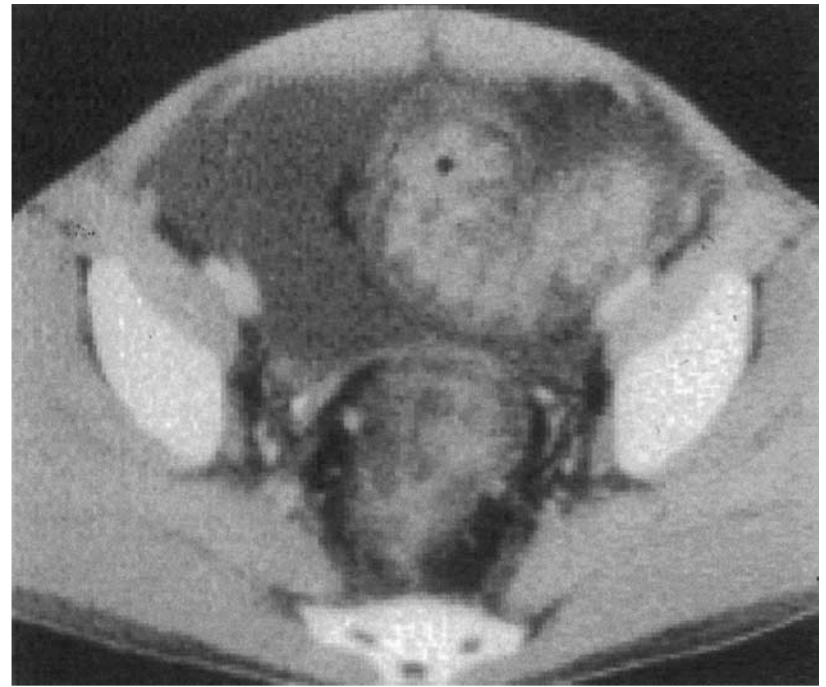
**Ispessimento diffuso della parete colica**



**Ascite**



“accordion sign.”



“double-halo sign”



# Definizione di diarrea associata a *C. difficile*

---

- Diarrea:
  - 6 scariche di feci liquide in 36 ore;
  - 3 scariche di feci non formate in 24 ore per 2 gg;
  - 8 scariche di feci non formate in 48 ore.
- Pseudomembrane alla endoscopia oppure
- Positività del test per tossine A e B su feci.
- 
- Trattamento antibiotico nelle ultime 6-8 sett
- Non altre cause di diarrea

Adattata da : Goorhuis A, et al. Clin Infect Dis. 2007 ;45:695-703.

# Altre cause di diarrea post-antibiotica

---

- *Staphylococcus aureus*
  - *Clostridium perfringens* produttore di enterotossine
  - *Salmonella* spp,
  - *Klebsiella oxytoca*
  - Nessun isolamento → 70%–80%
- Raramente
- Molti episodi di diarrea osmotica imputabili a **mancato catabolismo dei carboidrati da parte della flora intestinale.**



# Complicanze

---

- Megacolon
- Perforazione
- Shock settico
- Decesso
- Ricorrenze



# Indicatori di severità della infezione da *C. difficile*

---

- Diarrea severa
  - > 8-10 scariche/die
- Leucocitosi marcata
  - > 15.000 associata a forme severe
  - > 25.000 associata ad aumentata mortalità.
- Aumento ( ↑50%) della creatininemia
- Ipoalbuminemia ( < 2,5 gr/dl)
- Ileo o megacolon tossico
- Ispessimento della parete colon alla CT
- Ascite alla CT
- Pseudomembrane alla endoscopia
- Distensione addominale severa, dolore
- Instabilità emodinamica
- Alterato stato di coscienza

# Forme severe di infezione *da C. difficile*

---

- Studio retrospettivo in 2 centri del Quebec durante l'epidemia da ceppo ipervirulento 027, nel periodo gennaio 2003-giugno 2005.
- **165 pazienti ricoverati in rianimazione:**
  - Età mediana : 75 anni
  - Immunosoppressione: 49 (30%)
  - Antibiotico terapia :
    - **fluorochinoloni: 86 (60%)**
    - **C3G 39 (27%)**
  - Diagnosi di ICD
    - 152 (92%) ricerca tossine nelle feci positiva
    - 13 (7,8%) ricerca negativa (ileo...) :
      - endoscopia 8
      - chirurgia 3
      - autopsia

# Forme severe di infezione *da C. difficile*

---

- **Rx Addome diretto** (n=149)
  - **Negativo 54 (36%)**
  - colite 50 (34%)
  - megacolon 15 (10%)
  - dilatazione semplice 3
  - pneumoperitoneo 1
- **CT addome** (n=85)
  - **colite 66 (78%)**
- **Endoscopia** (n=38)
  - **colite pseudomembranosa 33 (87%)**
- **Parametri ematochimici**
  - Lattacidemia 3.1 mmol/L (2.1–5.6 mmol/L).
  - Iperleucocitosi  $30.9 \times 10^9/L$  (20.8–44.1).
  - Ipoalbuminemia 21.0 g/L (IQR, 16–25 g/L).
- **Microbiologia**
  - 6 sepsi da BGN.

# Forme severe di infezione *da C. difficile*

---

- **85 (52.7%) decessi nei 30 giorni di osservazione:**
  - di cui **38 (43.7%) entro le prime 48 h** di ricovero in Rianimazione
- **Fattori di gravità:**

- Età > 75 anni
- Immunosoppressione
- Necessità di amine
- Iperleucocitosi > 20 000 /mm<sup>3</sup>
- Lattacidemia > 2,5 mmol/L

probabilmente predittivi del beneficio  
di una **colectomia precoce anche in urgenza**

# Età avanzata e severità della ICD

**Table 5. Frequency of adverse outcomes among adult patients with health care–associated *Clostridium difficile* infection (CDI) in the first 30 days after onset of disease.**

Variable	All patients (n = 1430)	Aged 18–64 years (n = 434)	Aged ≥65 years (n = 996)	P
Complications of CDI	319 (22)	88 (20)	231 (23)	NS
Type of complication				
Relapse	125 (9)	39 (9)	86 (9)	NS
Bowel perforation	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	NS
Gastrointestinal bleed, transfusion	16 (1)	9 (2)	7 (1)	.029
Toxic megacolon	17 (1)	3 (1)	14 (1)	NS
Bacteremia	22 (2)	7 (2)	15 (2)	NS
Dehydration	84 (6)	14 (3)	70 (7)	.005
Hypokalemia	39 (3)	11 (3)	28 (3)	NS
Other <sup>a</sup>	47 (3)	15 (3)	32 (3)	NS
Admitted to the intensive care unit	31 (2)	7 (2)	24 (2)	NS
Colectomy	12 (1)	4 (1)	8 (1)	NS
Death				
All causes	233 (16)	35 (8)	198 (20)	<.001
Related to CDI	82 (6)	9 (2)	73 (7)	<.001
Directly related	31	1	30	
Indirectly related	51	8	43	
Severe outcome <sup>b</sup>	104 (7)	17 (4)	87 (9)	.001

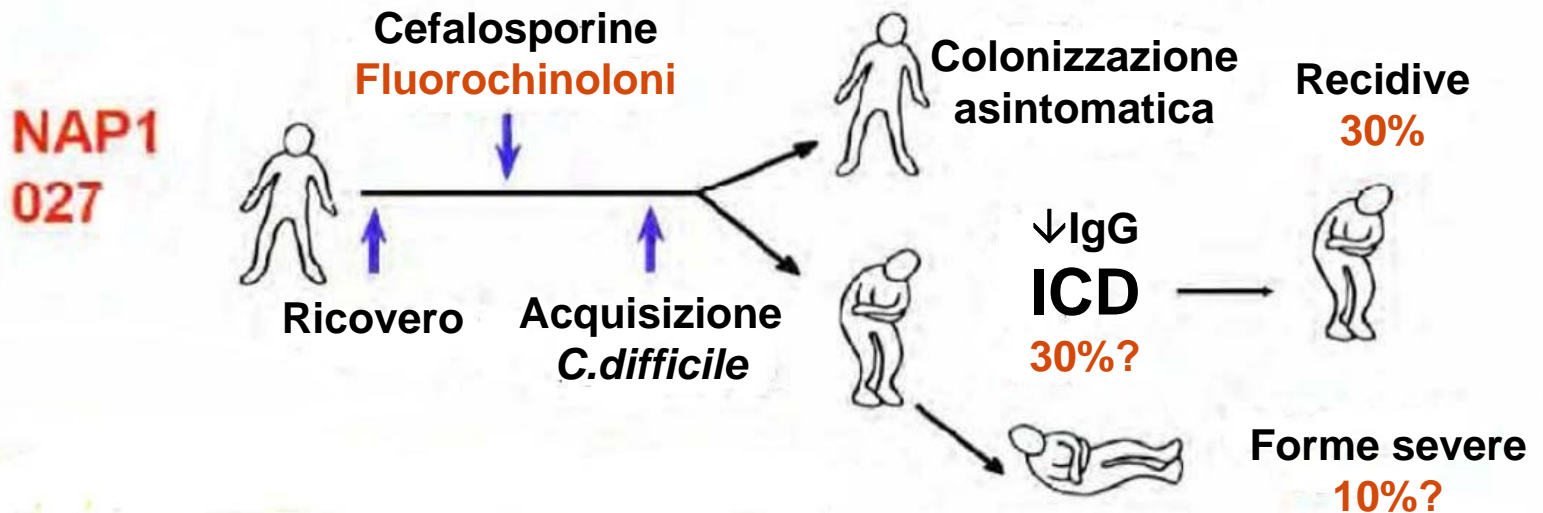
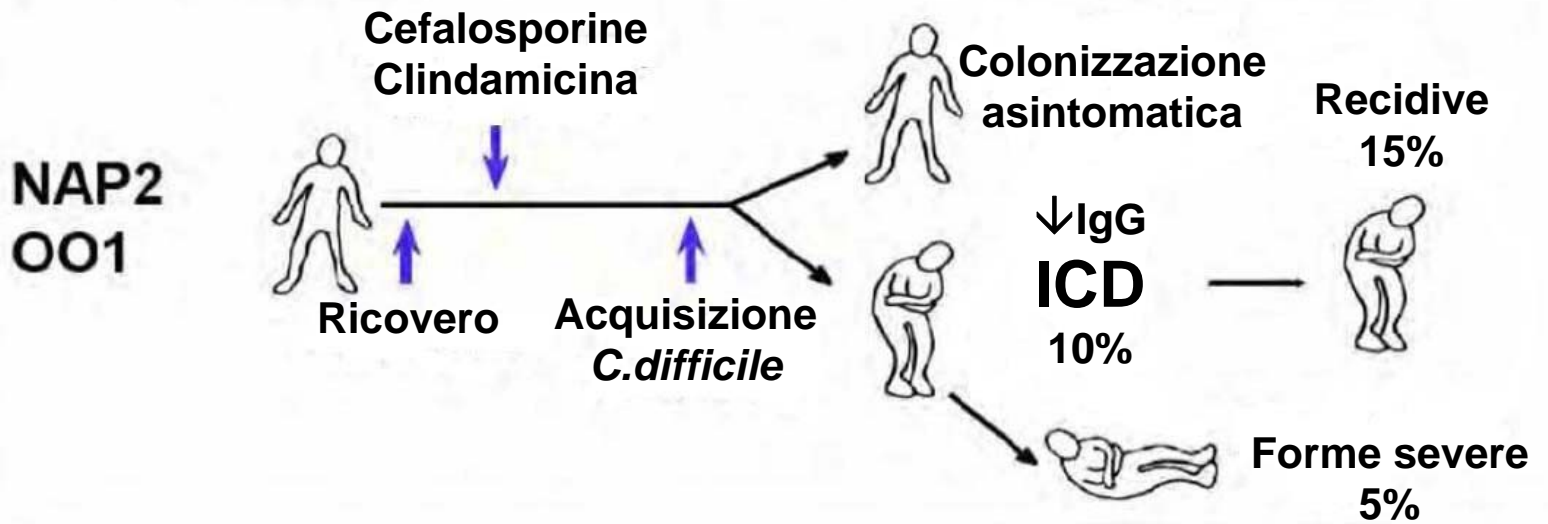
**NOTE.** All data are no. (%) of patients, unless otherwise indicated. NS, not significant.

<sup>a</sup> Pseudomembranous colitis and/or gastrointestinal bleed not requiring transfusion.

<sup>b</sup> Admission to intensive care unit, colectomy and/or death, directly or indirectly related to CDI. A total of 21 patients



# Espressione clinica della ICD a seconda del ceppo





# Impatto clinico della infezione da *C. difficile*

---

- **Prolungamento degenza :**
  - adulti: + 4-21 giorni
  - età > 75 anni: + 36 giorni
- **Mortalità:**
  - 0.6-1.5% per le diarree semplici
  - 5% (13% se clone 027) nelle forme severe
  - 30-50% per megacolon o perforazione

*Erickson et al., AJM 1981; McFarland et al. NEJM 1989; Dubberke et al. ICHE 2007; Kyne CID 2002; Loo V. et al., NEJM, 2005 ; Pepin J, CID 2005; Goorhuis A., CID, 2007;*

# Ricorrenze di infezione da *C. difficile*

---

- Nuovo episodio nelle 4-8 sett. successive ad un trattamento corretto.
- Rischio aumentato dopo ogni nuovo episodio:
  - ~20% dopo il primo episodio
  - ~40% dopo la prima ricorrenza
  - > 60% dopo  $\geq 2$  ricorrenze
- Rischio simile se trattamento con metronidazolo o con vancomicina (20.2% vs 18.4%)
- Nel 50% dei casi persistenza dello stesso ceppo nell'intestino (negli altri casi, reinfezione)

McFarland LV, et al. JAMA 1994;271:1913-8.

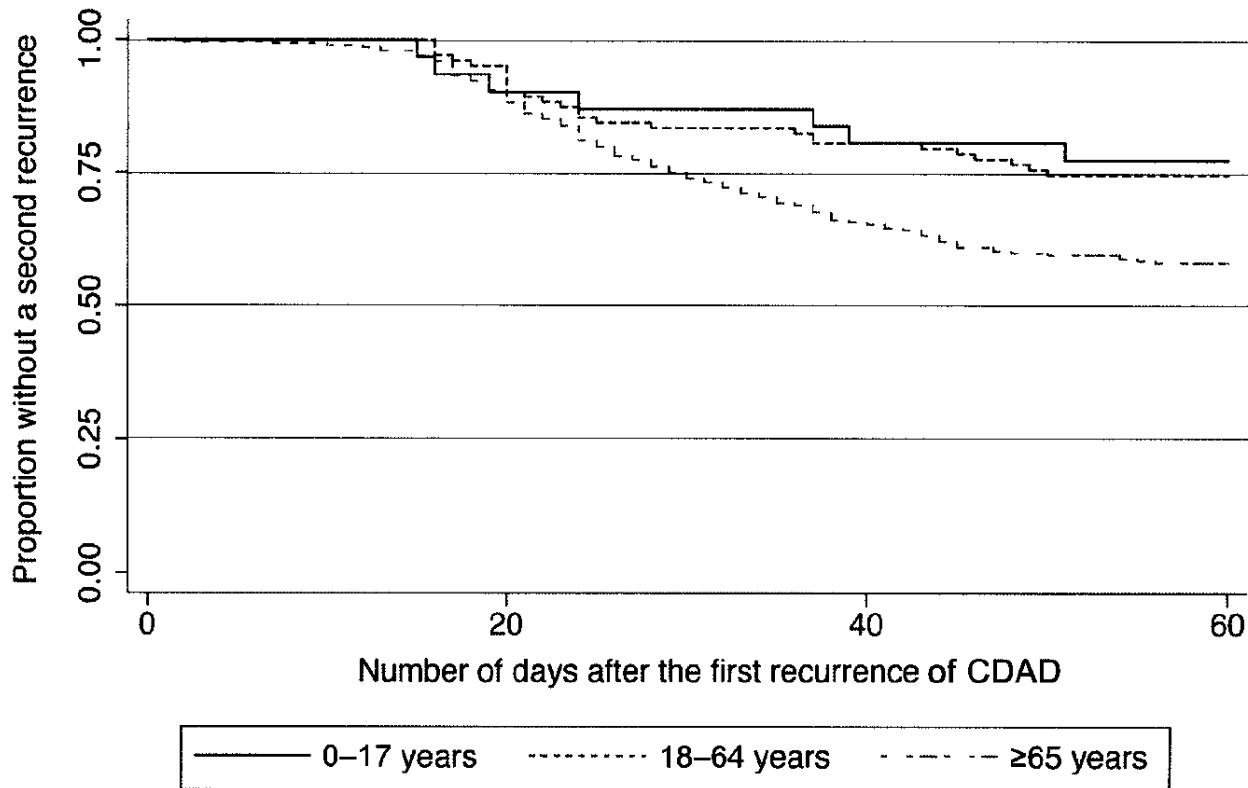
McFarland LV, et al. Am J Gastroenterol 2002;97:1769-7

# Fattori associati ad aumentato rischio di ricorrenze

---

- Metanalisi di 12 studi comprendenti 1382 pazienti.
  - **Mantenimento della ATB dopo la diagnosi**  
(OR: **4.23**; 95% CI: 2.10-8.55;  $P < 0.001$ );
  - **Uso concomitante di antiacidi**  
(OR: **2.15**; 95% CI: 1.13-4.08;  $P = 0.019$ );
  - **Età avanzata**  
(OR: **1.62**; 95% CI: 1.11-2.36;  $P = 0.0012$ )

# Età avanzata e rischio di ricorrenze



**25-27% of recurrence**

**58% of recurrence**

# Inibitori di pompa protonica e rischio di ricorrenze

- Studio retrospettivo in **140 pazienti** (138 uomini e 2 donne): **96 (69%)** in terapia con **PPI** e **43 (31%)** non in terapia con **PPI**.

	<b>PPI</b>	<b>No PPI</b>
<b>Guarigione</b>	37 (38%)	27 (63%)
<b>Mancata risposta</b>	20 (21%)	9 (21%)
<b>Rischio di ricorrenze aumentato di 4.17 volte nei pazienti trattati con PPI</b>		



---

# Trattamento della infezione da *C. difficile*

# Trattamento non specifico della ICD

---

- **Sospensione della terapia antibiotica in atto :**
  - 25% delle forme lievi regrediscono in 72 ore.
  - 40% di fallimento a metronidazolo, se viene continuata la ATB
  - se la ATB non può essere sospesa:
    - evitare (se possibile) C3G, FQ e molecole a spettro esteso.
    - de-escalation sulla base dei dati microbiologici+++ e durata più breve possibile della ATB.
- **Evitare (se possibile) l'uso di:**
  - lassativi, anti-peristaltici (loperamide..)
  - Inibitori di pompa protonica
  - Sondino naso-gastrico
- **Reidratazione**



# Trattamento specifico attuale

## Metronidazolo

- **Farmaco di 1<sup>a</sup> scelta**
- Somministrabile PO e IV.
- **PO** - assorbimento rapido e completo nel piccolo intestino: ~ 14% arriva nel colon, dove raggiunge concentrazioni di 9.3 mg/g nelle feci liquide → 1.2 mg/g nelle feci formate.
- **IV** - determina concentrazioni fecali simili a quelle raggiungibili PO.
- MIC media = 1.0 mg/ml
- R (MIC ≥32 mg/ml): 3% degli isolati.

## Vancomicina

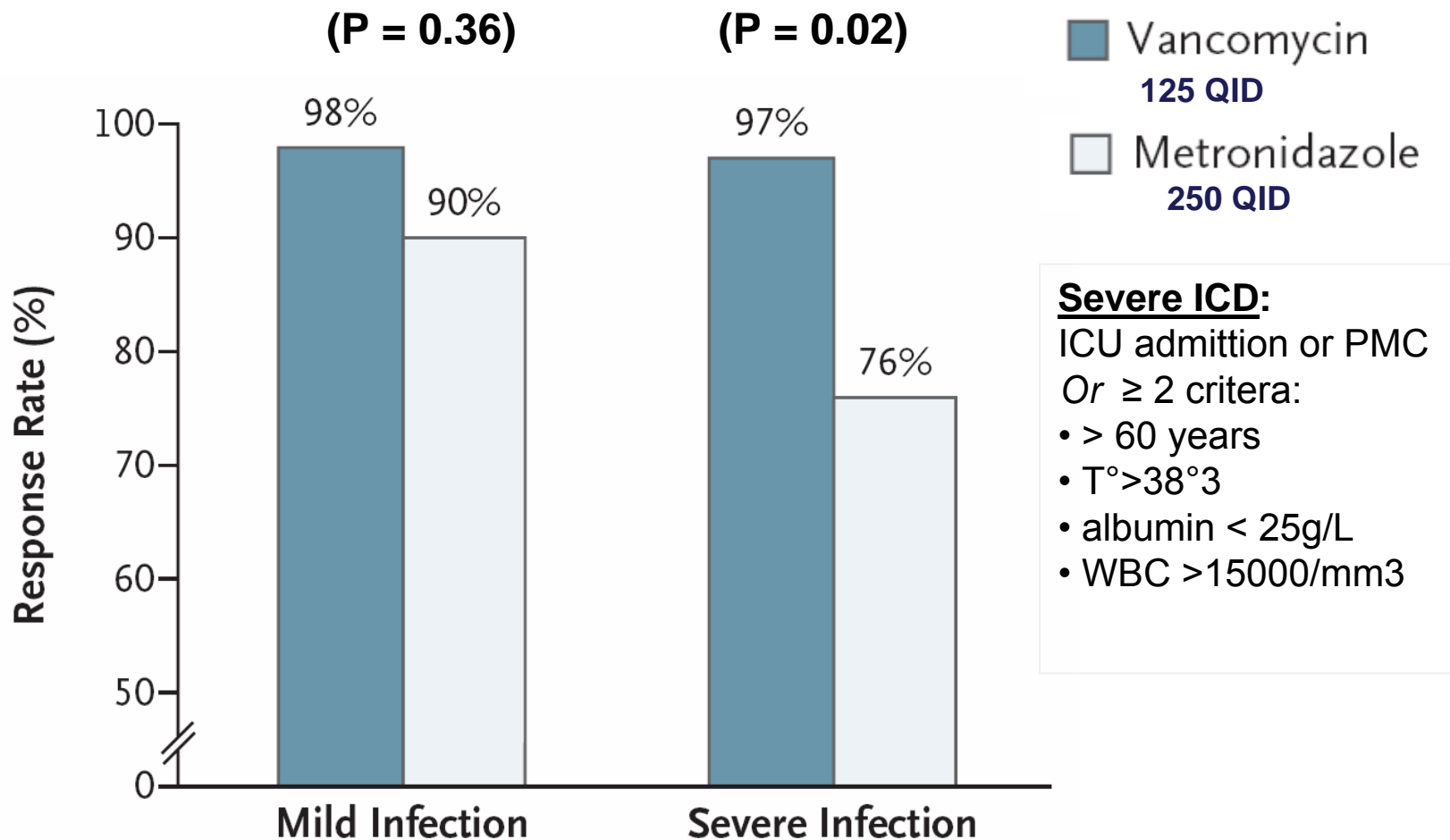
- **Farmaco di 2<sup>a</sup> scelta:** forme severe; fallimento o controindicazioni a MTZ (gravidanza, allattamento).
- **Efficace solo per via enterale** (per os, enteroclismi).
- **PO**, raggiunge concentrazioni fecali >1000 mg/g.
- **IV** - ha una penetrazione limitata nell'intestino, raggiungendo nelle feci concentrazioni di solo 6.4-10µg/mL
- MIC mediana= 4–16 mg/ml.
- Non riportati casi di resistenza
- Rischio di induzione di VRE (?)
- **Alto costo** (+ 90% di MTZ) della formulazione orale: può essere adattata quella IV.

**Table 1.** Treatment Failures and Recurrences of *C. difficile* Infection with Metronidazole and Vancomycin Therapy.\*

Variable	No. of Studies	Treatment Failure	Recurrence
		no./total no. (%)	
Metronidazole			
Year 2000 or before	4	18/718 (2.5)	48/715 (6.7)
After 2000	5	275/1508 (18.2)	332/1162 (28.6)
Combined periods	9	293/2226 (13.2)	380/1877 (20.2)
Vancomycin			
Year 2000 or before	11	22/637 (3.5)	112/624 (17.9)
After 2000	2	2/71 (2.8)	36/181 (19.9)
Combined periods	13	24/708 (3.4)	148/805 (18.4)

Aslam S, et al. *Lancet Infect* 2005; 5: 549-57 Zar FA, et al. *CID* 2007;45:302-7.

# Response Rates to Vancomycin and Metronidazole Therapy, According to the Severity of *C. difficile* Infection



# Trattamento aggiuntivo o futuro.....

<b>Antibiotici</b>	<b>Chelanti le tossine</b>	<b>Restauratori normale flora microbica</b>	<b>Immuno terapia</b>
<b>Rifaximina</b>	<b>Colestiramina</b>	<b>Prebiotici</b>	<b>Ig IV</b>
<b>Nitaxozanide*</b>	<b>Tolvamer*</b>	<b>Probiotici</b> <i>Saccharomyces boulardii</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Bifidobacterium</i>	<b>Vaccino*</b>
<b>Ramoplanina*</b>		<b>Feci sintetiche*</b>	
<b>OPT-80 *</b> (PAR-101 tiacumicin B)		<b>Feci autologhe*</b>	

\*in studio

# Rifaximina

---

- Derivato rifamicinico, scarsamente assorbito a livello intestinale, attivo contro gram positivi e negativi sia aerobi che anaerobi.
- Impiegato attualmente nella diarrea del viaggiatore e per la gestione dell'encefalopatia epatica.
- **Recenti dati incoraggianti *in vivo* sulla potenza di attività antibatterica contro *Cl. difficile* .**
- Dubbi peraltro sull'effettiva possibilità di impiego per il riscontro di **ceppi resistenti**.

# Nitazoxanide

Therapy result	Severe disease	
	Vancomycin group ( <i>n</i> = 10)	Nitazoxanide group ( <i>n</i> = 10)
End-of-treatment response <sup>a</sup>	7 (70)	8 (80)
Relapse	1 (10)	1 (10)
Sustained response	6 (60)	7 (70)

Therapy result	Not severe disease	
	Vancomycin group ( <i>n</i> = 17)	Nitazoxanide group ( <i>n</i> = 12)
End-of-treatment response <sup>a</sup>	13 (76)	9 (75)
Relapse	1 (6)	0 (0)
Sustained response	12 (71)	9 (75)

**NOTE.** Data are no. (%) of patients, unless otherwise indicated.

<sup>a</sup> Defined as complete resolution of all symptoms and signs during the 3 days after completion of therapy.

*Musher DM et al. Clin Infect Dis 2009;48(4):e41-6.*

# Tolevamer

---

- **Polimero di stilene sulfonato** : lega in modo non covalente le tossine A e B
- **Studio di fase II** : non inferiorità di **tolevamer** 2 g TID x 14 gg rispetto a **vancomicina** 125 mg QD per 10 giorni (p=0.02).
- **Studio di fase III** interrotto per mancata dimostrazione di non inferiorità di **tolevamer** rispetto a **vancomicina**.


*Weiss / JAMA 2009*



# Ristabilizzatori della flora microbica intestinale

---

## ■ Probiotici:

- Ceppi batterici di *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* e del lievito *Saccharomyces*,
- Efficacia discutibile.
-  Segnalate batteriemie ed endocarditi da bifidobatteri e fungemie da *Saccharomyces boulardii* in immunodepressi.

# Ristabilizzatori della normale flora microbica intestinale

---

## ■ Trapianto di feci

- Somministrazione attraverso SNG “di campione fecale prelevato da parente stretto o donatore sano + vancomicina 250 mg tid da 4 giorni prima e fino alla notte antecedente alla procedura .
- Rischio potenziale di trasmissione di infezioni: screening nei donatori per virus epatitici, HIV-1 e 2, lue, *Cl. difficile* e altri batteri e parassiti intestinali
- Efficacia: “l’approccio che nessuno vuole fare pur essendo quello migliore e che non fallisce mai” (Mark A. Miller).

# IgIV

**Table 1** Studies examining the use of intravenous immunoglobulin for the treatment of *Clostridium difficile* infection

Study	Population size	Controls	Major comorbidities	Dosage IVIG	Study time frame	Outcome
Leung et al., 1991	5	None	Hypogammaglobulinemia	400 mg/kg every three weeks	6 months	All patients had full resolution of symptoms
Wilcox et al., 2004	5	None	Comorbidities included subarachnoid hemorrhage, femoral neck fracture, depression, CVA, and COPD	Ranged from 300 to 500 mg/kg given as 1 to 6 doses	Retrospective analysis from 2000 to 2002; resolution occurred within 11 days of initiation of therapy	One patient had full resolution of symptoms, three had a partial response, and one did not respond to therapy
McPherson et al., 2006	14	None	Comorbidities included pneumonia, stroke, subarachnoid hemorrhage, cellulitis, appendicitis, diabetes, UTI, ARF, AML, COPD, IHD, AF, lymphoma, bladder cancer, parotitis, sepsis, and pyelonephritis	Ranged from 150 to 400 mg/kg	Retrospective analysis from 2003 to 2005	Nine patients had full resolution of symptoms, one had a partial response, and four did not respond to therapy
Juang et al., 2007	18	61	Not reported	400 mg/kg	Retrospective analysis from 2001 to 2003	No significant differences in outcome were noted between groups

AF, atrial fibrillation; AML, acute myeloblastic leukemia; ARF, acute renal failure; CVA, cerebrovascular accident; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; IHD, ischemic heart disease; IVIG, intravenous immunoglobulin; UTI, urinary tract infection.

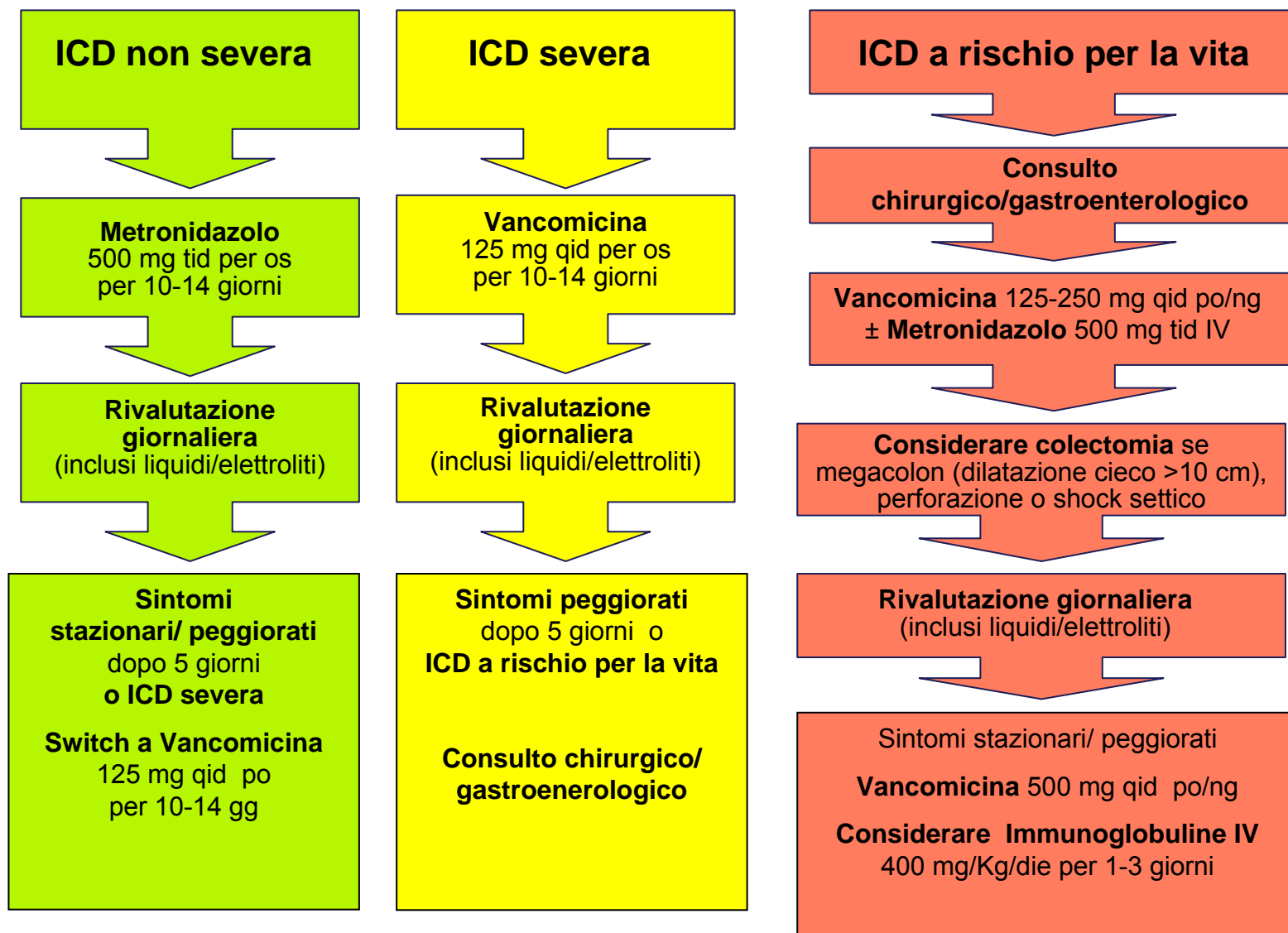
# Colectomia

- **Indicazioni:**
  - Megacolon tossico (dilatazione >10 cm)
  - Perforazione intestinale
- **Importanze della prococità e radicalità della colectomia**
  - Elevata mortalità in caso di elevati livelli di latticidemia
  - Rischio di ricorrenze in caso di emicolectomia o di ciecostomia
- **Mortalità post intervento: > 48%**
- **Fattori prognostici:**

	<b>Prognosi favorevole</b>	<b>Prognosi sfavorevole</b>
<b>Età</b>	< 65 anni	≥75 anni
<b>Immunodepressione</b>	No	Si
<b>leucocitosi</b>	< 20 x 10 <sup>9</sup> /l	≥ 50 x10 <sup>9</sup> /l.
<b>Altri</b>		Alterato stato di coscienza Necessità di amine prima dell'intervento

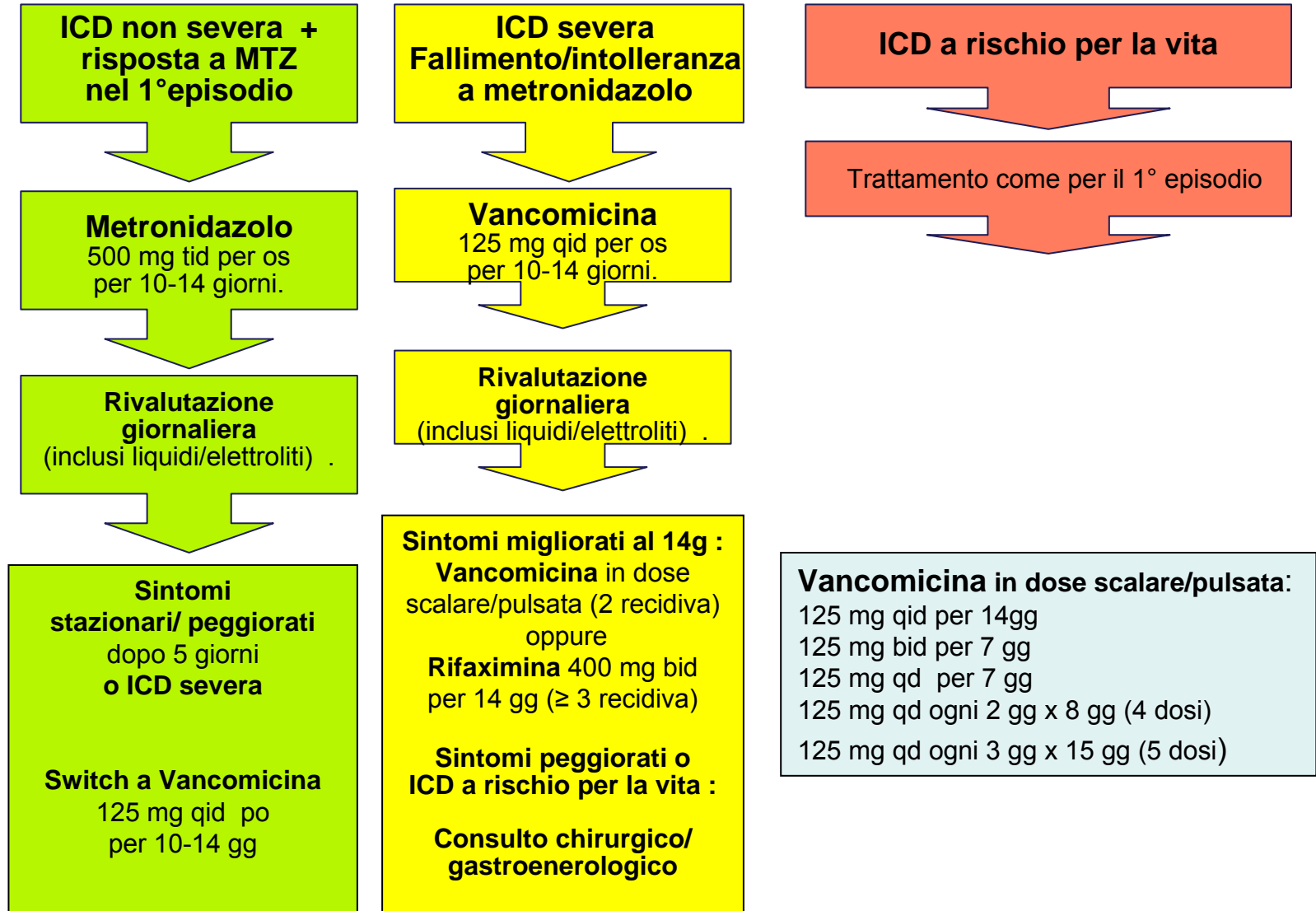
# Trattamento antibiotico del primo episodio di ICD

*Williams OM, Spencer RC. BMB 2009;1-24*  
*Gerding NA, et al. CID 2008; 46:S32-42*



# Trattamento antibiotico delle ricorrenze di ICD

Williams OM, Spencer RC. *BMB* 2009;1–24  
Gerding NA, et al. *CID* 2008; 46:S32–42





# Che cosa non fare: trattamento dei portatori asintomatici

---

- Studio randomizzato controllato in 30 portatori asintomatici trattati per via orale con **vancomicina** (125 mg qds), **metronidazolo** (500 mg bd) o **placebo** per 10 giorni.
  - **Immediatamente dopo il trattamento**: persistenza di *C. difficile* nel 10% del gruppo vancomicina, 70% del gruppo metronidazolo e 80% del gruppo placebo ( $P < 0.02$ ).
  - **Dopo 2 mesi di follow-up**: ricomparsa di *C. difficile* nel 67% del gruppo vancomicina e nel 11% del gruppo placebo ( $P < 0.05$ ).
  - Un paziente sintomatico con un ceppo tossinogeno dopo trattamento con vancomicina.

Johnson S, et al. Ann Intern Med 2002; 117: 297–302.



# Che cosa non fare: profilassi con metronidazolo o vancomicina in caso di altro trattamento antibiotico

---

- Aumento del rischio di malattia attiva.
- Aumento del rischio di ricorrenze\*.
- Aumento del rischio R batterica verso metronidazolo e vancomicina
- Aumento dei costi.

\* Bignardi GE J Hosp Infect 1998

---

**Grazie dell'attenzione**