

## **Indicazioni operative al trattamento dell'infezione da Clostridium difficile**

Rev. /RM del	Approvata dal Comitato per il Rischio Clinico	Verificato dal Responsabile della U.O.S. Rischio Clinico e Qualità Dr. Giovanni Ruta	Autorizzato alla diffusione dalla Direzione Strategica Aziendale Commissario Straordinario Dott. Giuseppe Drago
Pagine 9			

# Indice

1. Scopo	3
2. Glossario	3
3. Campo di applicazione	3
4. Matrice delle responsabilità	3
5. Modalità operativa	4
6. Bibliografia	6
7. Allegati	7

## 1. SCOPO

Aderire ai migliori protocolli di trattamento dell'infezione da C. difficile secondo le ultime Linee Guida Escmid e IDSA, nonché secondo adattamento delle stesse ai protocolli della Regione Sicilia, e uniformare la gestione dell'infezione da C. difficile in tutte le unità operative degli ospedali dell'ASP di Ragusa.

## 2. Glossario

- **Malattia lieve-moderata:** presente diarrea
- **Malattia severa:** se presente almeno uno dei seguenti: Tc > 38.5°C. , GB > 15000/mmc, rialzo creatinina >50% del basale. Segni addizionali ove disponibile TC: distensione dell'intestino crasso, ispessimento della parete del colon o del suo grasso peri-viscerale. Ulteriori elementi suggestivi di forma severa sono: l'età avanzata (>65aa), l'ipoalbuminemia precedente all'infezione (<2.5g/dl), la presenza di comorbilità quali IBD (inflammatory bowel disease), insufficienza renale cronica, insufficienza epatica, DM, malattie cardiovascolari/polmonari.
- **Malattia Severa complicata/fulminante:** se presenti uno dei seguenti ipotensione, shock settico, aumento lattati, perforazione intestinale, megacolon tossico o rapido deterioramento clinico.
- **Malattia refrattaria:** non miglioramento dei sintomi entro 3-5 gg dall'inizio della terapia
- **Recidiva:** entro 8 settimane dal primo episodio

## 3. Campo di Applicazione

Tutte le unità operative degli Ospedali dell'ASP Ragusa (Ospedale Giovanni Paolo II di Ragusa, Ospedale Guzzardi di Vittoria, Ospedale Nino Baglieri di Modica)

## 4. Matrice delle Responsabilità

ATTIVITA'
<b>Direzione sanitaria aziendale</b>
<b>U.O.S.D Malattie Infettive Ospedale Giovanni Paolo II</b>

## 5. Modalità operativa

Raccomandazioni per la gestione e il trattamento dell'infezione da *C. difficile*:

### Quando sospettarla?

Quando vi è **diarrea** di nuova insorgenza con  $\geq 3$  scariche di feci non formate/die o comparsa di **ileo paralitico** o quadro endoscopico di **colite pseudomembranosa**.

Un **aumento dei globuli bianchi** in un paziente in **terapia antibiotica da più di 7 giorni** se associato ad **addome globoso** potrebbe rappresentare un valido indizio.

Fattori di rischio includono: età avanzata, ospedalizzazione, recente o concomitante terapia antibiotica, malattia oncologica, chemioterapia, chirurgia addominale recente.

### Cosa fare in caso di sospetto clinico?

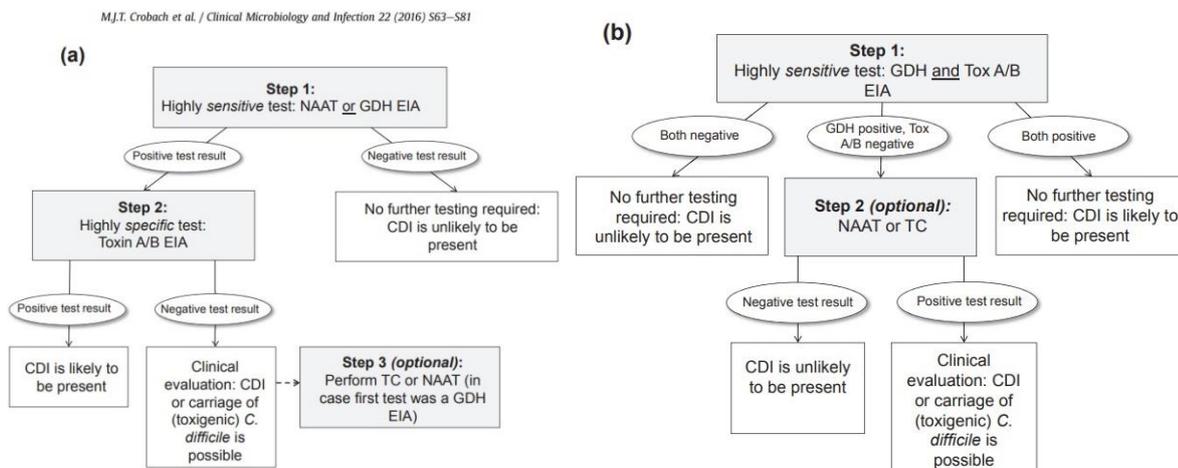
- Inviare campione feci per ricerca di *C. difficile*
- Richiedere per il paziente esami completi di emocromo, funzione renale, elettroliti, albumina, PCR
- Effettuare una valutazione di severità clinica e rischio di recidiva del paziente secondo i criteri ESCMID 2021.

### Diagnosi microbiologica

L'algoritmo diagnostico ottimale è tuttora oggetto di dibattito. La ricerca microbiologica di *C. difficile* è raccomandata solo in presenza di diarrea ( $\geq 3$  scariche di feci non formate/die) o in presenza di alto sospetto clinico (ad es. ileo paralitico o megacolon tossico).

Attualmente le linee guida raccomandano che per la diagnosi microbiologica siano necessari la positività di un test di screening (GDH o NAAT), seguita dalla conferma della positività con metodica immunoenzimatica della tossina A e/o B. Tale conferma è necessaria in quanto sono documentati casi di portatori asintomatici di *C. difficile* che mostrano sola positività a GDH o NAAT.

Per i casi dubbi si rimanda agli algoritmi diagnostici riportati di seguito.



### Severità clinica secondo Criteri ESCMID 2021:

- lieve-moderata se presente diarrea
- severa se presente almeno uno dei seguenti: Tc > 38.5°C. , GB > 15000/mmc, rialzo Cr >50% del basale. Segni addizionali ove disponibile TC: distensione dell'intestino crasso, ispessimento della parete del colon o del suo grasso peri-viscerale. Ulteriori elementi suggestivi di forma severa sono: l'età avanzata (>65aa), l'ipoalbuminemia precedente all'infezione (<2.5g/dl), la presenza di comorbilità quali IBD (inflammatory bowel disease), insufficienza renale cronica, insufficienza epatica, DM, malattie cardiovascolari/polmonari.
- Severa complicata/fulminante: se presenti uno dei seguenti, attribuibile a *C. difficile*, ipotensione, shock settico, aumento lattati, perforazione intestinale, megacolon tossico o rapido deterioramento clinico.

### Rischio di recidiva:

È elevato se il pz ha ≥65anni e almeno uno dei seguenti fattori: ospedalizzazione negli ultimi 3 mesi, CDI nosocomiale, uso concomitante antibiotici , uso PPI, precedente episodio di CDI. Ulteriori fattori sono: IBD, stato di immunocompromissione (trapianto, chemioterapia, terapie immunosoppressive uso di steroidi uso di infliximab e adalimumab, HIV/AIDS, altre immunodeficienze), recente esposizione ad antibiotici (in particolare fluorochinoloni, cefalosporine, carbapenemi, clindamicina), insufficienza renale cronica, insufficienza epatica, DM, malattia cardiovascolare/polmonare, nutrizione parenterale, forma severa di colite da *C. difficile*. Il rischio di recidiva è tanto maggiore quanti più fattori di rischio sono presenti.

Nei pazienti con IBD deve essere considerato che la colite da *C. difficile* rappresenta una causa importante di riacutizzazioni di IBD, pertanto tutti i pz con peggioramento della diarrea o della colite da IBD, devono essere testati per *C. difficile*.

### Gestione:

- Verificare la terapia praticata, in particolare antibiotici ed inibitori di pompa protonica, valutando la possibilità di sospenderli o modificarli (carbapenemi, chinolonici e clindamicina rappresentano gli antibiotici più associati allo sviluppo di colite da *C. difficile*)
- Verificare l'adeguatezza dell'apporto di fluidi
- Evitare farmaci che riducono o inibiscono motilità intestinale
- Valutare la necessità di una TAC e di una consulenza chirurgica
- Iniziare una terapia sulla base del rischio di recidiva e della severità clinica in accordo con le raccomandazioni fornite dalle linee-guida
- Porre il paziente in isolamento da contatto, assicurandosi che il personale medico, infermieristico e OSS effettui dopo ogni contatto adeguato lavaggio delle mani con acqua e sapone (la soluzione alcolica non assicura l'eliminazione delle spore da *C. difficile*).
- Alla dimissione informare il paziente, i familiari e il curante riguardo al rischio di recidiva e trasmissione dell'infezione da *C difficile*, e prevedere un follow up del pz a 8 settimane per riscontrare prontamente eventuali recidive.

## Terapia

**Durata: 10 gg**, estendibile sino a **14gg**

### NB:

- **la prescrizione di fidaxomicina** è prevista, secondo scheda tecnica, da parte di centri ospedalieri e territoriali del SSN in pz con diagnosi microbiologica di infezione da *C. difficile* per il trattamento del primo episodio in pz intolleranti o che non rispondono alla vancomicina, oppure in pz ad alto di rischio di recidiva (pz immunocompromesso, con infezione da HIV, trapiantato, in chemioterapia o con altro tipo di immunodepressione o con altri gravi patologie); oppure per il trattamento delle recidive.
- **La prescrizione di bezlotoxumab** è prevista, secondo scheda tecnica, da parte dello specialista infettivologo, o in sua assenza da altro specialista ad hoc individuato da parte del CIO (Comitato infezioni ospedaliere), e la rimborsabilità è prevista per i soli pz con diagnosi microbiologica di recidiva già in trattamento specifico per infezione da *C. difficile*, in presenza di almeno 1 tra le seguenti condizioni: età  $\geq 65$ aa, malattia severa, pz immunodepresso.

## 6. Riferimenti Bibliografici

- Sanford guide. Aggiornamento del 17 gennaio 2023.
- “Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of Clostridioides difficile Infection” *Clinical Infectious Diseases*, <https://doi.org/10.1093/cid/ciab549>;
- “European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults”, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.09.038>
- European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for Clostridium difficile infection. CMI 2016. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.03.010>.
- Emergence of Clinical Clostridioides difficile Isolates With Decreased Susceptibility to Vancomycin. Clin Infect Dis 2022 Jan 7;74(1):120-126. doi: 10.1093/cid/ciaa912.
- Vancomycin treatment's association with delayed intestinal tissue injury, clostridial overgrowth, and recurrence of Clostridium difficile infection in mice. Antimicrob Agents Chemothe 2013 Feb;57(2):689-96. doi: 10.1128/AAC.00877-12

## 7. Allegati

Clinica	Terapia	Commenti
<b>Portatore asintomatico</b>	Nessuna	
<b>Malattia lieve-moderata</b>	Vancomicina 125 mg/6h po o Fidaxomicina po 200 mg/12h	La fidaxomicina, visti il suo elevato costo e la disponibilità limitata, è da prediligere nel pz fragile con alto rischio recidiva ( <b>VEDI IL PARAGRAFO RISCHIO DI RECIDIVA</b> )  Metronidazolo 500 mg q8h po è un regime alternativo utilizzabile solo se l'accesso a vancomicina o fidaxomicina è limitato
<b>Malattia severa</b>	Fidaxomicina po 200 mg/12h o Vancomicina po 125 mg/6h	Da prediligere se pz con alto rischio recidiva ( <b>VEDI IL PARAGRAFO RISCHIO DI RECIDIVA</b> )  Evitare metronidazolo po
<b>Malattia severa complicata o fulminante (pz che deglutisce)</b>	Fidaxomicina po 200 mg/12h + (tigeciclina 100 mg dose da carico, seguita da 50 mg/12h ev o metronidazolo 500 mg/8h ev) O Vancomicina 125 mg/6h po + (tigeciclina 100 mg dose da carico, seguita da 50 mg/12h ev o metronidazolo 500 mg/8h ev)	Richiedere consulto chirurgico per colectomia totale e/o ileostomia ad ansa
<b>Malattia severa complicata o fulminante (pz che NON deglutisce)</b>	Fidaxomicina 200 mg/12h tramite SNG o sonda endorettale + (tigeciclina 100 mg dose da carico, seguita da 50 mg/12h ev o metronidazolo 500 mg/8h ev) o Vancomicina 250 mg/6h tramite SNG o sonda endorettale + (tigeciclina 100 mg dose da carico, seguita da 50 mg/12h ev o metronidazolo 500 mg/8h ev)	Se il pz torna in grado di deglutire, passare a regime po  Se pz con ileo prediligere somministrazione tramite sonda endorettale piuttosto che con SNG  Studi riportano l'utilizzo di vancomicina da 250 mg/6h sino a 1g/6h. L'utilizzo di dosi elevate può essere dannoso a causa di un effetto istotossico della vancomicina sulla mucosa.
<b>Malattia refrattaria (mancata risposta clinica dopo 3-5gg di terapia)</b>	Modificare terapia da vancomicina a fidaxomicina e aggiungere una delle sopracitate	Si consiglia la modifica da vancomicina a fidaxomicina per l'emergenza di ceppi con ridotta sensibilità a vancomicina (sebbene

	<p>terapie ev (tigeciclina 100 mg dose da carico, seguita da 50 mg/12h ev o metronidazolo 500 mg/8h ev)</p>	<p>di solito non documentabile) <u>Prudentemente rivalutare la diagnosi e considerare una diagnosi alternativa</u> Effettuare consulto chirurgico per colectomia totale o ileostomia ad ansa</p>
<b>Recidiva (entro 8w dal I episodio)</b>		Se possibile utilizzare un regime differente da quello del I episodio
<b>Recidiva dopo terapia con metronidazolo</b>	<p>Vancomicina 125 mg po/6h o Fidaxomicina 200 mg/12h po O Vancomicina in regime di decalage progressivo settimanale: 125 mg/6h po 10gg, seguito da 125 mg/8h 7gg, poi 125 mg/12h 7gg, 125 mg/24h 7gg, 125mg/48h 7gg, 125mg/72h 7gg</p>	<p>La fidaxomicina è da prediligere nel pz fragile o nel pz con alto rischio recidiva (<b>VEDI IL PARAGRAFO RISCHIO DI RECIDIVA</b>)</p> <p><b>Terapia aggiuntiva:</b> Bezlotozumab 10 mg/Kg ev singola dose, se pz con plurimi fattori di rischio per recidive</p> <p>Il regime a base di vancomicina in decalage è da considerare se fidaxomicina e/o bezlotozumab non disponibili</p>
<b>Recidiva dopo terapia con Vancomicina</b>	<p>Fidaxomicina 200 mg/12h po o Vancomicina in regime di decalage progressivo settimanale: 125 mg/6h po 10gg, seguito da 125 mg/8h 7gg, poi 125 mg/12h 7gg, 125 mg/24h 7gg, 125mg/48h 7gg, 125mg/72h 7gg</p>	<p><b>Terapia aggiuntiva:</b> Bezlotozumab 10 mg/Kg ev singola dose, se pz con plurimi fattori di rischio per recidive</p> <p>Da considerare se fidaxomicina e/o bezlotozumab non disponibili</p>
<b>Recidiva dopo terapia con fidaxomicina</b>	<p>Fidaxomicina 200 mg/12h po o</p> <p>Fidaxomicina 200 mg/12h po per 5 gg, poi 200 mg/48h po nei gg 7-25</p>	<p><b>Terapia aggiuntiva:</b> Bezlotozumab 10 mg/Kg ev singola dose, soprattutto se pz con alto rischio recidiva (≥3 fattori di rischio)</p>

**Rischio di insorgenza di Clostridium difficile in base al tipo di antibiotico**

