

Efficacia della terapia con fidaxomicina in un caso di colite da *C. difficile* in paziente con rettocolite ulcerosa dopo fallimento della precedente terapia con vancomicina orale

Caso clinico

Carlo Tascini¹, Federico Corti², Gualtiero Bottari³, Paola Lambelet⁴

Abstract

Patients with inflammatory bowel diseases (IBDs) have greater risk of developing C. difficile infection (CDI). In these patients, CDI have worse outcome, may be associated with increased risk of bacteremia and candidemia and may be misdiagnosed as relapse of IBD, also because of the absence of typical findings of CDI at colonoscopy.

A 58-year-old man with acute ulcerative colitis treated with steroids was hospitalized for fever and recrudescence of inflammatory diarrhea. During the hospitalization, the fever was treated with broad spectrum antibiotics and systemic anti-fungal therapy. Candida mannan antigen and the molecular screening for C. difficile resulted positive. A first course of vancomycin by mouth was unsuccessful, therefore we started a 10-day course of fidaxomicin. After five days of therapy, diarrhea disappeared. A few-week course of fluconazole therapy was performed to complete the treatment of invasive candidiasis. At six-month follow-up no relapse of CDI was documented.

Keywords: *Clostridium difficile colitis; Inflammatory bowel disease; Fidaxomicin; Ulcerative colitis*
Efficacy of fidaxomicin therapy, after failure of vancomycin therapy, for treating a C. difficile colitis in a patient with ulcerative colitis
CMI 2015; 9(Suppl 1): 7-10
<http://dx.doi.org/10.7175/cmi.v9i1s.955>

- ¹ U.O. Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa
- ² U.O. Gastroenterologia, Ospedale Unico della Versilia, Lido di Camaiore, Lucca
- ³ U.O. Farmacia, Ospedale Unico della Versilia, Lido di Camaiore, Lucca
- ⁴ U.O. Medicina, Ospedale Unico della Versilia, Lido di Camaiore, Lucca

INTRODUZIONE

Il microbioma umano contiene circa 10^{14} batteri e più di 1.000 specie batteriche. L'alterazione del microbioma intestinale (disbiosi) è legata a molte condizioni gastrointestinali. La disbiosi può essere molto importante nelle malattie infiammatorie croniche intestinali (*Inflammatory Bowel Disease* – IBD), in quanto potrebbe essere implicata sia nella patogenesi, sia nella generazione di quadri di gravità della malattia, correlando con la formazione di ascessi e la necessità di interventi chirurgici [1,2].

D'altro canto, anche l'infezione da *C. difficile* viene favorita dalla perdita dell'equilibrio del microbioma causato dall'uso di antibiotici [3].

L'infezione da *C. difficile* (CDI) nei pazienti con IBD presenta alcune caratteristi-

che peculiari rispetto a quella contratta dai pazienti senza IBD:

- può causare malattie con maggiore gravità e che presentano un maggior rischio di andare incontro a intervento chirurgico; ciò determina anche un aumento delle

Perché descriviamo questo caso

L'infezione da C. difficile è molto grave nei pazienti con malattie croniche infiammatorie intestinali. La terapia consigliata è vancomicina orale, ma la percentuale di recidive e di forme gravi che necessitano di chirurgia rimane elevata. Nei casi più gravi o nei casi di fallimento di vancomicina, fidaxomicina potrebbe essere una valida alternativa

Corresponding author

Carlo Tascini
c.tascini@ao-pisa.toscana.it

Disclosure

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

Farmaco usato	Tempo in terapia	Risoluzione diarrea
Vancomicina	10 giorni	No
Fidaxomicina	10 giorni	Sì, dopo 5 giorni

Tabella 1. Schema relativo all'andamento della diarrea in relazione ai farmaci usati

endoscopie a cui il paziente viene sottoposto a causa della difficoltà nel porre la diagnosi corretta, nonché un numero maggiore di complicanze quali megacolon tossico e perforazioni intestinali [4], un aumento delle colectomie, della degenza e della mortalità [5]. Inoltre, da un'analisi dei ricoveri negli Stati Uniti risultava che i pazienti ricoverati per CDI e IBD avevano un rischio di mortalità 4 volte maggiore rispetto a IBD o CDI solamente [5];

- viene favorita se l'IBD colpisce il colon (in effetti la stragrande maggioranza di pazienti con IBD e CDI presentano IBD proprio nel colon [6]);
- avviene in pazienti più giovani;
- avviene generalmente al di fuori dell'ospedale, a differenza di quanto avviene nella maggior parte dei casi in pazienti senza IBD, che la acquisiscono come infezione nosocomiale [7];
- viene favorita dall'uso dei farmaci usati per la cura della IBD, quali antibiotici sistemici o steroidi, che possono aumentare di più di tre volte il rischio di acquisire la CDI; altri immunosoppressori, come metotrexato e i farmaci biologici, non sono invece associati a un aumentato rischio [8];
- si possono presentare con diarrea ematica, probabilmente perché la parete del colon è più fragile e sanguina più facilmente;
- nei pazienti con confezionamento di tasca perianale, come cura chirurgica della IBD, l'infezione da *C. difficile* si manifesta come infiammazione della tasca, aumento delle evacuazioni e perdita di peso [9];
- nei pazienti con ileostomia (effettuata a seguito della IBD), la CDI si evidenzia con un aumento della portata della ileostomia associato a febbre e leucocitosi [8];

- l'infiammazione, che dipende da entrambe le cause, può ridurre la barriera intestinale e favorire il passaggio di batteri e *Candida*, commensali della flora microbica intestinale [10-12].

La difficoltà clinica nel distinguere una riacutizzazione di IBD da una CDI risiede nella somiglianza dei sintomi: infatti entrambe si presentano con diarrea, dolore addominale, febbre e leucocitosi.

CASO CLINICO

Descriviamo il caso clinico di un uomo di 58 anni al quale viene diagnosticata una rettocolite ulcerosa (RCU) a luglio 2013. Viene trattato per due mesi con mesalazina topica e beclometasone per via sistemica. Viene ricoverato alla fine di settembre 2013 per febbre. Le emocolture e l'urinocoltura risultano negative, così come la ricerca del DNA del citomegalovirus (CMV) su sangue periferico e sulla biopsia rettale. Il paziente viene trattato con piperacillina/tazobactam e steroidi per uso sistemico (metilprednisolone 80 mg/die) con miglioramento del quadro endoscopico e viene dimesso dopo 10 giorni di ricovero con terapia con ciprofloxacina per 7 giorni.

Dopo circa 20 giorni, il paziente presenta di nuovo febbre e peggioramento della diarrea e viene ricoverato. Durante il ricovero, l'urinocoltura risulta positiva per *E. coli* produttore di β -lattamasi a spettro esteso (ESBL). I globuli bianchi sono 20.000/mm³ con 80% di neutrofili. Viene istituita una terapia endovenosa con ertapenem 1 g al giorno per 7 giorni. Per la positività dell'antigene (Ag) mannano di *Candida* (910 pg/ml) viene iniziata una terapia con caspofungina, partendo con una dose di carico di 70 mg e proseguendo con una dose giornaliera di 50 mg.

L'Ag *Candida* è diventato negativo dopo 15 giorni di terapia con caspofungina.

Un test molecolare per la ricerca della tossina di *C. difficile* risulta positivo, pertanto viene instaurata una terapia con vancomicina orale alla dose di 125 mg ogni 6 ore.

Domande da porsi di fronte a questo caso

- La recidiva di IBD può essere causata dal *C. difficile*?
- Le forme gravi di CDI sono sempre da trattare con vancomicina?
- In un paziente con IBD fortemente immunodepresso, la CDI deve essere sempre trattata in prima battuta con vancomicina?

Il paziente viene dimesso con vancomicina e fluconazolo.

La diarrea a domicilio è persistita nonostante 10 giorni di tale terapia, pertanto viene decretato il fallimento di vancomicina e viene intrapresa una terapia con fidaxomicina 200 mg ogni 12 ore per 10 giorni. La diarrea si è risolta in quinta giornata (Tabella I).

Il paziente ha poi completato 2 settimane di terapia con fluconazolo orale, la RCU è stata trattata con terapia topica con mesalazina e terapia steroidea a scalare.

A 6 mesi di follow-up il paziente non ha presentato recidiva né di colite da *C. difficile* né dell'infezione invasiva da *Candida*.

DISCUSSIONE

I pazienti con IBD, e specialmente quelli con RCU, hanno forme più gravi di colite da *C. difficile*. In particolare la RCU è gravata da percentuali di colectomia del 27% e di recidiva a 30 giorni del 24% [13,14]. Inoltre la terapia con vancomicina è più efficace rispetto a metronidazolo, ma nei casi più gravi (leucocitosi > 15.000/mm³ e albumina < 2,5 g/dl) le colectomie nei pazienti trattati con vancomicina sono del 30% circa [13,14]. In uno studio monocentrico, vancomicina come terapia di attacco ha ridotto la percentuale di colectomia dal 45% al 25%: un quarto dei pazienti con IBD e CDI, cioè, veniva comunque sottoposto a intervento chirurgico [15].

Quindi nei pazienti IBD con forme gravi o che non rispondono alla terapia con vancomicina, può essere indicato l'uso di fidaxomicina.

Il nostro caso ha permesso di verificare l'efficacia di fidaxomicina in un paziente con una forma grave che non aveva risposto a

vancomicina. Il trattamento con fidaxomicina ha inoltre permesso il trattamento domiciliare e ha evitato la ri-ospedalizzazione.

Per le informazioni in nostro possesso, questo sarebbe il primo caso di un paziente con IBD trattato con fidaxomicina. Pertanto si potrebbe ipotizzare di usare fidaxomicina come terapia di prima linea nei casi di CDI associati a IBD: tale terapia potrebbe ridurre i casi di recidiva e i casi che vengono sottoposti a intervento chirurgico.

Inoltre spesso i pazienti con IBD e riaccensione di malattia hanno febbre e sono di conseguenza trattati con terapia antibiotica sistemica ad ampio spettro. Se dovesse insorgere una CDI, il farmaco che permette una percentuale di cura maggiore quando la terapia antibiotica sistemica non si può sospendere è fidaxomicina [16].

Infine si deve ricordare come negli studi registrativi di fidaxomicina uno dei criteri di esclusione fosse proprio la IBD: pertanto non vi sono dati sull'efficacia di tale molecola in questo setting. In ogni caso, questi soggetti, che sono sottoposti a una forte immunosoppressione, potrebbero giovare della terapia con fidaxomicina, che è in effetti particolarmente utile nell'evitare le recidive nei pazienti immunosoppressi. In ultimo, la capacità di fidaxomicina di rispettare la normale flora intestinale potrebbe ulteriormente giovare ai pazienti con IBD. Nei pazienti con IBD, la colite da *C. difficile* dovrebbe essere affrontata in modo aggressivo.

RINGRAZIAMENTI

Gli Autori ringraziano il paziente, che ha fornito il consenso informato alla pubblicazione del caso clinico.

Punti chiave

- Nei pazienti affetti da IBD, la CDI può manifestarsi in modo più grave
- In tutti i casi di IBD con recidiva di malattia occorre effettuare il test per la ricerca del *C. difficile*
- Sarebbe auspicabile, inoltre, eseguire il test per la ricerca nelle feci dell'antigene glutammico deidrogenasi
- In caso di negatività si può escludere la presenza di *C. difficile*
- In caso di positività occorre confermare la presenza di un ceppo tossinogenico con la ricerca del DNA del gene che codifica per la tossina oppure con la ricerca della tossina direttamente nelle feci
- Se il test per la tossina è positivo, occorre instaurare una terapia contro *C. difficile*
- L'uso di fidaxomicina è particolarmente consigliato se il paziente è fortemente immunosoppresso o ha fattori di rischio per recidiva (età > 65 anni, precedenti episodi di CDI, impossibilità di sospendere antibiotici, gravità della CDI all'esordio, uso di antiacidi)

BIBLIOGRAFIA

1. Kaakoush NO, Day AS, Huinao KD, et al. Microbial dysbiosis in pediatric patients with Crohn's disease. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 3258-66; <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01396-12>
2. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 13780-5; <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0706625104>
3. Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile* infection. *Annu Rev Med* 1998; 49: 375-90; <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.med.49.1.375>
4. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG. Excess hospitalisation burden associated with *Clostridium difficile* in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2008; 57: 205-10; <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2007.128231>
5. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Saeian K, et al. Temporal trends in disease outcomes related to *Clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 976-83; <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.21457>
6. Issa M, Vijayapal A, Graham MB, et al. Impact of *Clostridium difficile* on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 345-51; <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2006.12.028>
7. Issa M, Ananthakrishnan AN, Binion DG. *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1432-42; <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.20500>
8. Kariv R, Navaneethan U, Venkatesh PG, et al. Impact of *Clostridium difficile* infection in patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 34-40; <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2010.09.007>
9. Mann SD, Pitt J, Springall RG, et al. *Clostridium difficile* infection--an unusual cause of refractory pouchitis: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 267-70; <http://dx.doi.org/10.1007/s10350-004-6533-1>
10. Giuliano S, Guastalegname M, Jenco M, et al. Severe community onset healthcare-associated *Clostridium difficile* infection complicated by carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 475; <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-14-475>
11. Guastalegname M, Russo A, Falcone M, et al. Candidemia subsequent to severe infection due to *Clostridium difficile*: is there a link? *Clin Infect Dis* 2013; 57: 772-4; <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cit362>
12. Farina C, Arosio M, Mangia M, et al. *Lactobacillus casei* subsp. rhamnosus sepsis in a patient with ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33: 251-2; <http://dx.doi.org/10.1097/00004836-200109000-00019>
13. Horton HA, Dezfoli S, Berel D, et al. Antibiotics for treatment of *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients with inflammatory bowel diseases. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 5054-9; <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.02606-13>
14. Nitzan O, Elia M, Chazan B, et al. *Clostridium difficile* and inflammatory bowel diseases: role in pathogenesis and implications in treatment. *WJ Gastroenterol* 2013; 19: 7577-85; <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v19.i43.7577>
15. Issa M, Weber LR, Skaros S, et al. Decreasing rates of colectomy despite high rates of hospitalization in *Clostridium difficile* infected IBD patients: a tertiary referral center experience. *Gastroenterology* 2007; 132: A663 (abstract)
16. Cornely OA. Current and emerging management options for *Clostridium difficile* infection: what is the role of fidaxomicin? *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 Suppl 6: 28-35; <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12012>