

TRACTAMENT DE LA INFECCIÓ PER *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

Olivia Ferrández, Santiago Grau

Servei de Farmàcia.
Hospital del Mar (Barcelona)

Resum

Actualment, la infecció per *Clostridium difficile* constitueix la causa més freqüent de diarrea en el món industrialitzat. Concretament a Catalunya la taxa mitjana d'infecció per *C. difficile* el 2011 va ser de 2,19 per 10.000 estades en un estudi portat a terme en 29 centres. La major gravetat associada a la infecció per *C. difficile* durant aquests darrers anys podria justificar-se, en part, per l'emergència de soques hipervirulentes com NAP1/BI/027, encara que la detecció d'aquesta soca a Espanya ha estat anecdòtica.

Metronidazole, vancomicina per via oral i recentment fidaxomicina són els agents antimicrobians utilitzats majoritàriament en la infecció per *C. difficile*. L'efectivitat del tractament amb vancomicina és similar a la reportada amb metronidazole. L'única evidència de la superioritat del glucopèptid s'ha donat en pacients amb infecció de gravetat elevada. Per altra banda, fidaxomicina ha resultat no inferior a vancomicina en dos assaigs clínics aleatoritzats de fase III. El tractament amb fidaxomicina s'ha mostrat superior a vancomicina en pacients amb càncer i/o malaltia hematològica i en pacients en tractament concomitant amb antibiòtics. Addicionalment, un dels avantatges de fidaxomicina és la seva associació a una menor taxa de recurrències.

La classificació inicial de la gravetat de la infecció i la condició clínica de base determinaran l'elecció d'una o altra opció de tractament. La diferència en el cost dels diferents agents es considerarà en aquelles situacions en les quals tots els agents antimicrobians han mostrat igual efectivitat.

Actualment s'estan desenvolupant altres alternatives terapèutiques, principalment a l'àrea de la im-

munoteràpia, que podrien suposar un avenç en el tractament enfront de la infecció per *C. difficile*.

Paraules clau: *Clostridium difficile*; tractament; epidemiologia; factors de risc.

Introducció

La infecció per *Clostridium difficile* (ICD) es defineix per la presència de diarrea (més de dues deposicions diarreiques al dia durant més de 2 dies) amb o sense símptomes o signes com febre (> 38°C), dolor abdominal o vòmits, sense altra causa de diarrea identificada i test positiu en femta per la toxina A o B de *C. difficile* (CD), cultiu de femta positiu per CD o signes de colitis pseudomembranosa en una colonoscòpia.¹

Durant l'última dècada s'ha observat un augment en la incidència i gravetat de la ICD.² Actualment, la ICD constitueix la causa més freqüent de diarrea en el món industrialitzat.³ En un estudi portat a terme en hospitals de 34 països europeus el 2008, es va trobar una incidència mitjana de 4,1 per 10.000 pacients/dia.⁴ Malgrat això, es va observar una àmplia variabilitat entre els diferents hospitals (rang: 0,0-36,3 per 10.000 pacients/dia). A Espanya, la taxa de prevalença d'ICD va augmentar des de 3,9 per 10.000 pacients hospitalitzats el 1999 fins a 12,2 per 10.000 pacients hospitalitzats el 2007.⁵ Concretament a Catalunya la taxa mitjana d'ICD el 2011 va ser de 2,19 per 10.000 estades en un estudi portat a terme en 29 centres.⁶

Malgrat la ICD s'ha considerat com una infecció d'adquisició nosocomial, el nombre de casos d'adquisició en la comunitat ha anat en augment.³

La major gravetat associada a la ICD durant aquests darrers anys podria justificar-se en part per l'emergència de soques hipervirulentes com NAP1/BI/027,⁷⁻⁹ encara que aquesta associació no s'ha observat en altres estudis.^{10,11} En molts països d'Europa s'està observant una reducció de la prevalença d'aquesta soca⁴ i concretament a Espanya la seva detecció ha

estat anecdòtica.⁵ La determinació del ribotip es limita habitualment a l'àmbit d'estudis d'epidemiologia molecular.

El principal factor de risc d'ICD és l'exposició a antibiòtics, tant perllongada com múltiple.¹² Pràcticament totes les famílies d'antibiòtics s'han associat a la ICD. L'administració d'aquests fàrmacs elimina la flora gastrointestinal normal i afavoreix la implantació de CD. Altres factors de risc són l'edat del pacient, estada hospitalària, l'administració de quimioteràpia, cirurgia gastrointestinal i insuficiència renal.

Tractament de la ICD

Una de les recomanacions generals és suspendre l'agent antimicrobià desencadenant tan aviat com sigui possible, ja que aquest pot augmentar el risc de recurrència d'infecció per CD (A-II).¹² L'aplicació d'aquesta recomanació dependrà de la situació clínica del pacient.

A més a més, sembla raonable evitar els fàrmacs opiàcics i antiperistàtics, atès que poden emmascarar els símptomes de la infecció i desencadenar megacòlon tòxic (C-III)¹² (B-II)¹³.

Existeix certa controvèrsia en l'associació del tractament amb inhibidors de la bomba de protons (IBP) i la infecció per CD.^{14,15} D'acord amb una metanàlisi i revisió recent, l'evidència que dona suport a aquesta associació és limitada.¹⁶ Malgrat això, és aconsellable la utilització prudent dels IBP en pacients amb risc elevat d'ICD que presentin una indicació clínicament justificada per al tractament amb aquests fàrmacs.

Metronidazole i vancomicina –aquest darrer només per via oral– han estat els agents antimicrobians utilitzats majoritàriament en la ICD. La concentració assolida en femta dels antimicrobians utilitzats en la ICD reflecteix probablement la seva secreció en còlon i, per tant, la seva activitat en aquesta infecció.

Així, l'excreció en femta de metronidazole és limitada i oscil·la entre el 6 i el 15%.¹⁷ Malgrat això, s'ha observat que la concentració del nitroimidazole és inferior en femta formada que en femta aquosa ($1,23 \pm 2,8$ mcg/g enfront a $9,3 \pm 7,5$ mcg/g; $p < 0,002$),¹⁸ dada que podria justificar la seva activitat en la ICD. La biodisponibilitat de metronidazole per via oral és pràcticament del 100%, per la qual cosa l'administració per aquesta via constitueix una de les opcions de tractament.¹⁷ Per altra banda, l'absorció de vancomicina per via oral és pràcticament menyspreable i l'administració per aquesta via condueix a una elevada concentració de l'antibiòtic en femta.¹⁹ Així, aquesta va ser superior als 100 mg/kg després de l'administració de 250 mg cada 8 hores a voluntaris sans (7 dosis) i als 3.100 mg/kg després de l'administració de 2 grams diaris a subjectes amb diarrea

per CD.¹⁹ De forma paral·lela, l'administració de 125 mg cada 6 h de vancomicina per via oral va resultar en una concentració mitjana en femta de 351 ± 154 mg/L (rang: 64-760 mg/L) i de 399 ± 132 mg/L (rang: 152-880 mg/L) en el segon i quart dia de tractament, respectivament.²⁰

De forma contrària a la via enteral, l'administració de vancomicina per via endovenosa no assoleix una concentració suficient en còlon, per la qual cosa no presenta utilitat en la ICD.

Fidaxomicina, un antibiòtic macrocíclic, és l'última molècula incorporada a l'arsenal terapèutic enfront de la ICD.

Aquest antibiòtic presenta una absorció sistèmica mínima i l'administració d'una dosi única de 200 mg i 300 mg per via oral a adults sans va conduir a la recuperació en femta de més del 92% de la dosi en forma de fidaxomicina i del seu metabòlit principal OP-1118, el qual també presenta activitat.²¹

De forma paral·lela, l'administració de fidaxomicina a pacients amb ICD va assolir una concentració mitjana en femta de 1.396 ± 1.019 mcg/g, i de 834 ± 617 mcg/g per al seu metabòlit OP-1118.²² Aquests valors van superar 5.000 vegades el valor de la CMI₉₀ enfront a CD. Addicionalment, tant fidaxomicina com el seu metabòlit OP-1118 presenten un efecte postantibiòtic més perllongat que vancomicina (5,5-10 h i 3 h enfront de 0-1,5 h)²³ i activitat bactericida enfront d'activitat bacteriostàtica del glucopèptid, propietats que contribueixen a la seva eficàcia.

Pràcticament la totalitat de les soques de CD analitzades fins ara mostren sensibilitat enfront de fidaxomicina, metronidazole i vancomicina.²⁴⁻²⁶

Malgrat això, un estudi espanyol de 8 anys de durada va trobar que el 6,3% de 415 soques de CD van ser resistents enfront del nitroimidazole (CMI ≥ 32 mcg/mL).²⁷

La reduïda concentració en femta de metronidazole juntament a l'aïllament de soques de CD amb sensibilitat reduïda enfront de l'antibiòtic podria limitar en un futur la seva activitat en el tractament de la ICD.²⁸

Per altra banda, cap de les soques de CD incloses a l'estudi anterior va mostrar resistència enfront de vancomicina (CMI ≥ 32 mcg/mL), encara que el 3,1% d'aquestes va mostrar una sensibilitat intermèdia enfront del glucopèptid (CMI 4-16 mcg/mL). En estudis posteriors no es va observar el desenvolupament de resistència enfront de vancomicina o fidaxomicina. Malgrat això, es va aïllar una soca de CD amb una CMI de 16 mcg/mL enfront de fidaxomicina en un pacient que va presentar recurrència de la infecció. Atesa l'elevada concentració que assoleixen ambdós antibiòtics en femta, molt superior a la CMI enfront de

CD, l'emergència de resistències enfront de vancomicina o fidaxomicina no sembla constituir un problema. Malgrat l'elevada activitat de metronidazole, vancomicina i fidaxomicina, s'han observat diferències en la sensibilitat enfront d'aquests antibiòtics en funció del ribotip de la soca de CD determinat per PCR,²⁴ la qual cosa condueix a la necessitat d'una vigilància epidemiològica contínua per conèixer la potencial repercussió clínica d'aquesta troballa.

Altres antibiòtics que s'han utilitzat en la ICD són bacitracina, àcid fusídric, rifaximina, nitazoxanida, tigeciclina i teicoplanina; aquesta darrera presenta un espectre d'activitat similar a vancomicina.²⁹ No obstant això, un cost superior i una menor experiència en el tractament de la ICD associades amb teicoplanin en limiten l'ús.

En l'actualitat, s'està portant a terme un assaig clínic fase II que avalua l'eficàcia i la seguretat de LFF571, un tiopèptid natural, enfront de vancomicina, en pacients que presenten un primer episodi o primera recaiguda d'ICD de gravetat moderada.³⁰

Evidència disponible dels antibiòtics utilitzats en el tractament de la ICD

Existeixen diferents treballs que han comparat l'activitat dels antibiòtics disponibles per a la ICD. Alguns

dels més rellevants es mostren en les taules 1 i 2.

En general el tractament amb vancomicina s'ha associat a una efectivitat similar a la reportada amb metronidazole. L'única evidència de la superioritat del glucopèptid procedeix d'un estudi que va avaluar la taxa de curació en pacients amb infecció de gravetat elevada (metronidazole 76% enfront de vancomicina 98%; $p = 0,02$).³⁴ No obstant això, l'anàlisi estricta per intenció de tractar no va resultar en diferències estadísticament significatives entre ambdós antibiòtics.³⁶

El tractament amb fidaxomicina s'ha comparat enfront al de vancomicina en dos assaigs clínics aleatoritzats fase III de no-inferioritat.^{11,38} D'acord amb els resultats d'ambdós estudis, fidaxomicina no va resultar inferior a vancomicina en l'anàlisi per intenció de tractar modificat i per protocol. No obstant això, una de les diferències rellevants entre ambdós antibiòtics és la menor taxa de recurrència associada al tractament amb fidaxomicina.^{11,38,39,41} Les propietats microbiològiques que justifiquen una menor taxa de recurrència associada al tractament amb fidaxomicina són la inhibició de les formes vegetatives i/o esporulades de CD i el menor impacte d'aquest antibiòtic en la flora gastrointestinal humana.⁴² Encara que fidaxomicina s'ha mostrat no inferior a vancomicina en els dos estudis principals que han comparat aquests antimicrobians, l'administració de l'antibiòtic

Taula 1. Estudis que han avaluat el tractament amb metronidazole enfront de vancomicina.

Referència	Tipus d'estudi	Variable	Metronidazole	Vancomicina	p
Teasley et al. ³¹	Estudi prospectiu aleatoritzat (101 pacients)	Fracàs terapèutic	2/42 (4,8%)	0/52 (0%)	0,20
		Recurrència	2/39 (5,1%)	6/51 (11,8%)	0,17
Wenisch et al. ³²	Estudi prospectiu, aleatoritzat (119 pacients)	Curació clínica	29/31 (94%)	29/31 (94%)	> 0,8
		Recurrència	5/31 (16%)	5/31 (16%)	> 0,8
Al-Nassir et al. ³³	Estudi prospectiu observacional (52 pacients)	Fracàs terapèutic	4/34 (12%)	1/18 (6%)	0,648
Zar et al. ³⁴	Assaig clínic prospectiu, aleatoritzat, doble cec, controlat amb placebo (150 pacients)	Curació	37/41 (90,2%)	39/40 (97,5%)	0,36
		Infecció lleu	29/38 (76,3%)	30/31 (96,8%)	0,02*
		Recurrència	9/66 (13,6%)	5/69 (7,2%)	0,27
Bouza et al. ³⁵	Assaig clínic fase III, aleatoritzat, doble cec, multicèntric (528 pacients)	Resolució de la diarrea i absència de dolor abdominal greu (intenció de tractar)	99/135 (73,3%)	101/125 (80,8%)	0,153
Drekonja et al. ³⁶	Revisió sistemàtica (11 ACA)	Curació inicial (3 ACA)	73-94%	84-94%	NS
Drekonja et al. ³⁶	Revisió sistemàtica (11 ACA)	Curació inicial en infecció greu (1 ACA; anàlisi ITT estricte)	66%	79%	0,22
		Recurrència (3 ACA)	5-21%	7-17%	NS
Vardakas et al. ¹	Revisió sistemàtica (39 estudis)	Fracàs terapèutic (16 estudis amb metronidazole i 8 amb vancomicina)	22,4%	14,2%	0,002*
		Recurrència (18 estudis amb metronidazole i 8 amb vancomicina)	27,1%	24%	0,26
Nelson et al. ³⁷	Revisió sistemàtica (15 ACA)	Curació simptomàtica (3 ACA)	71%	79%	0,14

ACA: assaigs clínics aleatoritzats; NS: no significatiu.
*valor significatiu

Taula 2. Estudis que han avaluat el tractament amb fidaxomicina enfront de vancomicina.

Referència	Tipus d'estudi	Variable	Fidaxomicina	Vancomicina	p	
Louie et al. ¹¹	Assaig clínic aleatoritzat fase IIIa (596 pacients per intenció de tractar modificada i 548 pacients per protocol)	Curació clínica (intenció de tractar modificada)	253/287 (88,2%)	265/309 (85,8%)	NS	
		Curació clínica (per protocol)	244/265 (92,1%)	254/283 (89,8%)	NS	
		Recurrència (intenció de tractar modificada)	39/253 (15,4%)	67/265 (25,3%)	0,005*	
		Recurrència (per protocol)	28/211 (13,3%)	53/221 (24,0%)	0,004*	
		Curació clínica soca NAP1/BI/027 (per protocol)	56/65 (86,2%)	61/72 (84,7%)	NS	
		Curació clínica soca no NAP1/BI/027 (per protocol)	115/119 (96,6%)	119/126 (94,4%)	NS	
		Recurrència soca NAP1/BI/027 (per protocol)	11/45 (24,4%)	13/55 (23,6%)	0,93	
Cornely et al. ³⁸	Assaig clínic aleatoritzat fase IIIa (509 pacients per intenció de tractar modificada i 451 pacients per protocol)	Curació clínica (intenció de tractar modificada)	221/252 (87,7%)	223/257 (86,8%)	0,754	
		Curació clínica (per protocol)	198/216 (91,7%)	213/235 (90,6%)	NS	
		Recurrència	28/221 (12,7%)	60/223 (26,9%)	0,0002*	
		Curació clínica en pacients amb antibiòtics concomitants (intenció de tractar modificada)	46/51 (90,2%)	33/45 (73,3%)	0,031*	
Mullane et al. ³⁹	Anàlisi <i>post hoc</i> (2 ACA: 1.164 pacients)	Curació clínica	Sense antibiòtic concomitant	361/391 (92,33%)	386/416 (92,79%)	0,80
			Amb antibiòtic concomitant	81/90 (90,0%)	81/102 (79,41%)	0,04*
		Recurrència	Sense antibiòtic concomitant	36/302 (11,92%)	71/307 (23,13%)	<0,001*
			Amb antibiòtic concomitant	15/89 (16,85%)	28/96 (29,17%)	0,048*
Cornely et al. ⁴⁰	Anàlisi <i>post hoc</i> (2 ACA: 1.105 pacients) (anàlisi per intenció de tractar modificada)	Curació clínica	Amb càncer i/o malaltia hematològica	74/87 (85,1%)	71/96 (74,0%)	0,065
			Sense càncer	400/452 (88,5%)	417/470 (88,7%)	0,913
		Recurrència	Amb càncer i/o malaltia hematològica	10/74 (13,5%)	21/71 (29,6%)	0,018*
			Sense càncer	57/400 (14,3%)	106/417 (25,4%)	<0,001*
		Resposta sostinguda	Amb càncer i/o malaltia hematològica	64/87 (73,6%)	50/96 (52,1%)	0,003*
	Sense càncer	343/452 (75,9%)	311/470 (66,2%)	0,001*		
Crook et al. ⁴¹	Metanàlisi (2 ACA: 1.164 pacients)	Diarrea persistent, recurrència o mortalitat en el dia 40 (intenció de tractar)	110/572 (19,2%)	189/592 (31,9%)	<0,001*	
		Diarrea persistent, recurrència o mortalitat en el dia 12 (intenció de tractar)	29/572 (5,1%)	48/592 (8,1%)	0,037*	

ACA: assaigs clínics aleatoritzats; NS: no significatiu.

*estudi de no-inferioritat de fidaxomicina enfront de vancomicina

*valor significatiu

macrocíclic sí s'ha mostrat superior a vancomicina en determinats grups de pacients. Per una banda, en un estudi recent en pacients que presentaven càncer i/o malaltia hematològica, el tractament amb fidaxomicina enfront de vancomicina es va associar a una taxa de curació clínica dues vegades superior (85,1% enfront a 74,0%; OR: 2,0; IC 95%: 0,95-4,22; p = 0,067) i a una mitjana de temps fins a la resolució de la diarrea més curt (74 h [IC 95%: 54-103] enfront a 123 h [IC 95%: 78-142]; log-rank p = 0,045).⁴⁰ Aquestes diferències es van mantenir en els pacients que no van presentar càncer. Per altra banda, la taxa de recurrència va ser d'aproximadament el doble en els pacients tractats amb vancomicina enfront de fidaxomicina, de forma in-

dependent al fet que presentessin càncer o no (OR: 0,37; IC 95%: 0,16-0,86; p = 0,021, OR: 0,49; IC 95%: 0,34-0,70; p < 0,001, respectivament). Com a conseqüència, la taxa de resposta sostinguda als 28 dies en els pacients amb càncer i/o malaltia hematològica va ser de 2,5 vegades superior en aquells que van rebre tractament amb fidaxomicina enfront de vancomicina (OR: 2,56; IC 95%: 1,37-4,77; p = 0,003).

Adicionalment, l'anàlisi multivariat va identificar el tractament amb fidaxomicina com a factor associat a la resposta sostinguda (OR: 1,86; p < 0,001) i inversament associat a la recurrència (OR: 0,45; p < 0,001).

Així mateix, fidaxomicina s'ha associat a una major taxa de curació clínica enfront de vancomicina en pacients que reben tractament concomitant amb antibiòtics.^{38,39} Tal com s'ha mencionat, una de les mesures inicials de major rellevància és la suspensió de l'antibiòtic desencadenant de la ICD.¹² No obstant això, aquesta mesura no sempre és factible.

Recomanacions de tractament de la ICD

És fonamental considerar la gravetat de la infecció en el moment d'iniciar el tractament. No obstant això, les variables a tenir en compte vénen determinades per opinions d'experts i, per tant, poden variar en funció de la font consultada. D'acord amb les guies de la Infectious Diseases Society of America (IDSA),¹² s'ha de considerar l'edat, el recompte de leucòcits i

el nivell de creatinina sèrica. D'altre banda, una revisió espanyola (taula 3)⁴³ o les guies de la European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)⁴⁴ inclouen un major nombre de variables.

En la taula 4 es mostren les recomanacions de tractament de la ICD, tant de l'episodi inicial com de les recidives.

A Espanya, s'ha estimat un cost per episodi de diarrea associada a CD de 3.901 € si es tracta d'una infecció inicial, de 4.875 € si es tracta d'una primera recurrència i de 5.916 € si es tracta d'una segona recurrència.⁴⁵ Per una altra banda, el cost del tractament amb fidaxomicina és de 1.500 €, aproximadament entre 30 i 40 vegades superior al de vancomicina i metronidazole per via endovenosa i entre 300 i 450 vegades superior al de metronidazole per via oral (taula 5).

Taula 3. Criteris de gravetat de la ICD.⁴³

Requeriment d'ingrés en una unitat de cures intensives

La presència de com a mínim 2 dels factors següents:

- Edat > 70 anys
- Leucocitosi > 15.000 cèl·lules/mm³
- Desviació a l'esquerra marcada (neutròfils > 20% del recompte de leucòcits)
- Augment de la creatinina > 1,5 vegades el valor basal
- Lactat sèric > 2,5 mmol/L
- Temperatura > 38,5 °C
- Més de 10 deposicions diarreiques diàries
- Presència d'ili paralític o signes de peritonitis
- Albúmina < 2,5 mg/dL
- Evidència de colitis en l'examen mitjançant tomografia computada

Taula 4. Maneig de la ICD.^{12,43,44}

Entitat clínica	Tractament
Episodi inicial no greu	Metronidazole 500 mg/8 h OR 10-14 dies (A-I) Vancomicina 125 mg/6 h OR 10 dies (B-I) Fidaxomicina 200 mg/12 h OR 10 dies (B-I) Via OR no possible: metronidazole 500 mg/8 h EV 10-14 dies (A-II)
Episodi inicial greu	Vancomicina* 125 mg/6 h OR 10-14 dies (B-I) ¹² , (A-I) ⁴⁴ Fidaxomicina 200 mg/12 h OR 10 dies (B-I)a Metronidazole 500 mg/8 h OR 10-14 dies (D-I) Via OR no possible: metronidazole 500 mg/8 h EV 10-14 dies (B-II) + vancomicina 500 mg/6 h intracolònica** i/o vancomicina 500 mg/6 h OR o SNG (B-III)
Primera recurrència	Vancomicina 125 mg/6 h OR 10 dies (B-I) Fidaxomicina 200 mg/12 h OR 10 dies (B-I) Metronidazole 500 mg/8 h OR 10 dies (C-I)
Segona recurrència (evitar metronidazole per risc de neurotoxicitat acumulativa)	Vancomicina* 125 mg/6 h OR 10-14 dies (B-II) i considerar règim decreixent i/o polsat (B-II) ⁴⁴ , (B-III) ¹² Fidaxomicina 200 mg/12 h OR 10-14 dies (B-II) Metronidazole 500 mg/8 h OR 10 dies (D-II)

EV: endovenosa; OR: oral; SNG: sonda nasogàstrica.

*No hi ha evidència per al tractament amb fidaxomicina en ICD de compromís vital (D-III)

**vancomicina pot substituir-se per teicoplanin 100 mg/12 h per via oral

**ènema de vancomicina 500 mg en 100 mL de sèrum fisiològic

Altres alternatives terapèutiques de la ICD

En diferents estudis s'han avaluat altres alternatives terapèutiques en el tractament de la ICD.

L'administració de probiòtics podria ocupar un paper en la prevenció de la diarrea associada a antibiòtics o associada a CD,⁴⁶⁻⁴⁹ mentre que en el tractament de la infecció la seva efectivitat és molt limitada. No obstant això, d'acord amb les guies clíniques,^{12,44} actualment no es recomana l'administració de probiòtics per prevenir la ICD primària, ja que l'evidència és limitada i existeix risc potencial de fungèmia o bacterièmia (C-III)¹² (D-1).⁴⁴

El trasplantament de la microbiota fecal ha estat utilitzat de forma efectiva com a estratègia terapèutica en pacients amb recurrència d'ICD.⁵⁰

Altres opcions terapèutiques que s'han estudiat com a coadjuvants del tractament de la ICD són els agents adsorbents de toxines de CD, com les resines d'intercanvi iònic i tolevamer, malgrat que els resultats dels estudis que han avaluat la seva efectivitat no són contundents.⁵¹

Per últim, la immunoteràpia és actualment una àrea de gran interès com a conseqüència de l'emergència de soques hipervirulentes de CD.⁵¹

Conclusions

D'acord amb l'evidència disponible, metronidazole i vancomicina han mostrat una efectivitat similar, per la qual cosa ambdues opcions es consideren d'elecció en un primer episodi d'ICD. No obstant això, en pacients amb ICD greu vancomicina s'ha mostrat superior a metronidazole. Si bé fidaxomicina ha mostrat una menor taxa de recurrències d'ICD a 30 dies, la principal limitació per a la recomanació d'aquest antibiòtic en primera línia o primera recurrència radica en la manca d'evidència suficient procedent dels assaigs clínics en què s'ha estudiat aquesta mol·lècula i en el seu cost superior.

En pacients amb una segona recurrència d'ICD es recomana la utilització de fidaxomicina, atesa la seva associació a una menor taxa de recurrències en els estudis disponibles.

Atès que, en l'avaluació de subgrups, la fidaxomicina ha mostrat superioritat a vancomicina en els pacients oncohematològics, alguns autors la recomanen en aquest tipus de malalts.

Bibliografia

- Vardakas KZ, Polyzos KA, Patouni K, Rafailidis PI, Samonis G, Falagas ME. Treatment failure and recurrence of *Clostridium difficile* infection following treatment with vancomycin or metronidazole: a systematic review of the evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2012;40(1):1-8.
- Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Conver J, Fawley WN, Goorhuis B, et al. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. *Clin Microbiol Rev* 2010;23(3):529-549.
- Jones AM, Kuijper EJ, Wilcox MH. *Clostridium difficile*: a European perspective. *J Infect* 2013;66(2):115-128.
- Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet* 2011;377(9759):63-73.
- Asensio A, Vaque-Rafart J, Calbo-Torrecillas F, Gestal-Otero JJ, Lopez-Fernandez F, Trilla-García A, et al. Increasing rates in *Clostridium difficile* infection (CDI) among hospitalised patients, Spain 1999-2007. *Euro Surveill* 2008;13(31).
- Epidemiologia de *Clostridium difficile* a Catalunya. Dades del Programa VINCat. Disponible a: <http://www.acmcb.es/files/425-3894-DOCUMENT/Freixas23-20oct12.pdf> [Accés: 4 de novembre de 2013].
- Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005;353(23):2442-2449.
- McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC Jr, Kazakova SV, Sambol SP, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005;353(23):2433-2441.
- Miller M, Gravel D, Mulvey M, Taylor G, Boyd D, Simor A, et al. Health care-associated *Clostridium difficile* infection in Canada: patient age and infecting strain type are highly predictive of severe outcome and mortality. *Clin Infect Dis* 2010;50(2):194-201.
- Sirard S, Valiquette L, Fortier LC. Lack of association between clinical outcome of *Clostridium difficile* infections, strain type, and virulence-associated phenotypes. *J Clin Microbiol* 2011;49(12):4040-4046.
- Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2011;364(5):422-431.
- Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, 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). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31(5):431-455.
- Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2009;15(12):1067-1079.
- Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107(7):1011-1019.
- Janarthanan S, Ditch I, Adler DG, Ehrinpreis MN. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107(7):1001-1010.
- Tleyjeh IM, Bin Abdulhak AA, Riaz M, Alasmari FA, Garbati MA, AlGhamdi M, et al. Association between proton pump inhibitor therapy and *Clostridium difficile* infection: a contemporary systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7(12):e50836.
- Flagyl® (metronidazole tablets). 2010. Disponible a: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/012623s061lbl.pdf [Accés: 4 de novembre de 2013].
- Bolton RP, Culshaw MA. Faecal metronidazole concentrations during oral and intravenous therapy for antibiotic associated colitis due to *Clostridium difficile*. *Gut* 1986;27(10):1169-1172.
- Vancocin® (vancomycin hydrochloride capsules). 2011. Disponible a: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/050606s028lbl.pdf [Accés: 4 de novembre de 2013].
- Keighley MR, Burdon DW, Arabi Y, Williams JA, Thompson H, Youngs D, et al. Randomised controlled trial of vancomycin for pseudomembranous colitis and postoperative diarrhoea. *Br Med J* 1978;2(6153):1667-1669.
- Difficid® (fidaxomicin tablets). 2013. Disponible a: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/201699s004lbl.pdf [Accés: 4 de novembre de 2013].

Taula 5. Cost del tractament dels antibiòtics prescrits a la ICD.

Antibiòtic	Pauta posològica	Cost (€)
Metronidazole	500 mg/8 h OR 10-14 dies	3,2-4,5
	500 mg/8 h EV 10-14 dies	36,5-51,1
Vancomicina	125 mg/6 h OR 10-14 dies	34,5-48,3
Fidaxomicina	200 mg/12 h OR 10 dies	1.500

22. Sears P, Crook DW, Louie TJ, Miller MA, Weiss K. Fidaxomicin attains high fecal concentrations with minimal plasma concentrations following oral administration in patients with *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2012;55 Suppl 2:S116-120.
23. Babakhani F, Gomez A, Robert N, Sears P. Postantibiotic effect of fidaxomicin and its major metabolite, OP-1118, against *Clostridium difficile*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(9):4427-4429.
24. Debast SB, Bauer MP, Sanders IM, Wilcox MH, Kuijper EJ. Antimicrobial activity of LFF571 and three treatment agents against *Clostridium difficile* isolates collected for a pan-European survey in 2008: clinical and therapeutic implications. *J Antimicrob Chemother* 2013;68(6):1305-1311.
25. Brazier JS, Raybould R, Patel B, et al. Distribution and antimicrobial susceptibility patterns of *Clostridium difficile* PCR ribotypes in English hospitals, 2007-08. *Euro Surveill* 2008;13(41).
26. Aspevall O, Lundberg A, Burman LG, Akerlund T, Svenungsson B. Antimicrobial susceptibility pattern of *Clostridium difficile* and its relation to PCR ribotypes in a Swedish university hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(5):1890-1892.
27. Pelaez T, Alcalá L, Alonso R, Rodríguez-Creixems M, García-Lechuz JM, Bouza E. Reassessment of *Clostridium difficile* susceptibility to metronidazole and vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(6):1647-1650.
28. Wong SS, Woo PC, Luk WK, Yuen KY. Susceptibility testing of *Clostridium difficile* against metronidazole and vancomycin by disk diffusion and Etest. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;34(1):1-6.
29. Venugopal AA, Johnson S. Current state of *Clostridium difficile* treatment options. *Clin Infect Dis* 2012;55 Suppl 2:S71-76.
30. Safety and efficacy of multiple daily dosing of oral LFF571 in patients with moderate *Clostridium difficile* infections. Disponible a: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01232595?term=clostridium+difficile&rank=8>. NCT01232595 [Accés: 4 de novembre de 2013].
31. Teasley DG, Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, Gebhard RL, Schwartz MJ, et al. Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea and colitis. *Lancet* 1983;2(8358):1043-1046.
32. Wenisch C, Parschalk B, Hasenhundl M, Hirschl AM, Graninger W. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1996;22(5):813-818.
33. Al-Nassir WN, Sethi AK, Nerandzic MM, Bobulsky GS, Jump RL, Donskey CJ. Comparison of clinical and microbiological response to treatment of *Clostridium difficile*-associated disease with metronidazole and vancomycin. *Clin Infect Dis* 2008;47(1):56-62.
34. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis* 2007;45(3):302-307.
35. Bouza E, Dryden M, Mohammed R, Peppe J, Chasan-Taber S, Donovan J, et al. Results of a phase III trial comparing tolevamer, vancomycin and metronidazole in patients with *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Barcelona, Spain, 19-22 April 2008 (abstract).
36. Drekonja DM, Butler M, MacDonald R, Bliss D, Filice GA, Rector TS, et al. Comparative effectiveness of *Clostridium difficile* treatments: a systematic review. *Ann Intern Med* 2011;155(12):839-847.
37. Nelson RL, Kelsey P, Leeman H, Meardon N, Patel H, Paul K, et al. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(9):CD004610.
38. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012;12(4):281-289.
39. Mullane KM, Miller MA, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Sears PS, et al. Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for *Clostridium difficile* infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. *Clin Infect Dis* 2011;53(5):440-447.
40. Cornely OA, Miller MA, Fantin B, Mullane K, Kean Y, Gorbach S. Resolution of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in patients with cancer treated with fidaxomicin or vancomycin. *J Clin Oncol* 2013;31(19):2493-2499.
41. Crook DW, Walker AS, Kean Y, Weiss K, Cornely OA, Miller MA, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection: meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 2012;55 Suppl 2:S93-103.
42. Louie TJ, Cannon K, Byrne B, Emery J, Ward L, Eyben M, et al. Fidaxomicin preserves the intestinal microbiome during and after treatment of *Clostridium difficile* infection (CDI) and reduces both toxin reexpression and recurrence of CDI. *Clin Infect Dis* 2012;55 Suppl 2:S132-142.
43. Rodríguez-Pardo D, Mirelis B, Navarro F. Infections caused by *Clostridium difficile*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013;31(4):254-263.
44. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, The C. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2013.
45. Asensio A, Bouza E, Grau S, Rubio-Rodríguez D, Rubio-Terres C. Cost of *Clostridium difficile* associated diarrhea in Spain. *Rev Esp Salud Publica* 2013;87(1):25-33.
46. 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(4):812-822.
47. Johnson S, Maziade PJ, McFarland LV, Trick W, Donskey C, Currie B, et al. Is primary prevention of *Clostridium difficile* infection possible with specific probiotics? *Int J Infect Dis* 2012;16(11):e786-792.
48. Johnston BC, Ma SS, Goldenberg JZ, Thorlund K, Vandvik PO, Loeb M, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157(12):878-888.
49. Floch MH, Walker WA, Madsen K, Sanders ME, Macfarlane GT, Flint HJ, et al. Recommendations for probiotic use-2011 update. *J Clin Gastroenterol* 2011;45 Suppl:S168-171.
50. Postigo R, Kim JH. Colonoscopic versus nasogastric fecal transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a review and pooled analysis. *Infection* 2012;40(6):643-648.
51. Musgrave CR, Bookstaver PB, Sutton SS, Miller AD. Use of alternative or adjuvant pharmacologic treatment strategies in the prevention and treatment of *Clostridium difficile* infection. *Int J Infect Dis* 2011;15(7):e438-448.

Data de redacció: **Setembre 2013**

En el proper número: **Revisió de la medicació en pacients crònics complexos**

Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Direcció: Francesc Brosa Llinares

Subdirecció: Antoni Gilabert i Perramon

Coordinació editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica: Pilar López Calahorra

Comitè científic: Rafel Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Begoña Eguileor, Núria Escoda, Cristina Espinosa, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, M^a José Gaspar, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madríguez, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Alba Prat, Laia Robert, Berta Sunyer, Amelia Troncoso, Noemi Villén

Secretaria Tècnica: Rosa Rebordosa Masip

Support tècnic: CedimCat

ISSN: 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Gerència de Farmàcia i del Medicament**, Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www20.gencat.cat/portal/site/canalsalut/menuitem.366fae3f89ecc736ba963bb4b0c0e1a0/?vgnextoid=f4ebacb0b7120310vgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextchannel=f4ebacb0b7120310vgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextfmt=default>

<http://medicaments.gencat.cat>

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

