

ISSN 2499-5088

ipoc

Anno 5 · 2 · 2017

Periodico
di Attualità
sulla Clinica
e Terapia
delle Infezioni
nel Paziente
Critico

Infezioni *nel* Paziente Critico

a cura di
Francesco G. De Rosa

Cod. AINF-1233415-0000-ZER-BT-09/2019
Deposito AIFA 18/10/17

EDIZIONI INTERNAZIONALI SRL
EDIMES
Edizioni Medico Scientifiche - Pavia



Anno 5 • Numero 2 • 2017

Editorial Board

Chiara Adembri
Francesco Cristini
Valerio del Bono
Maurizio Sanguinetti

Coordinamento di Redazione

Francesco Giuseppe De Rosa
*Prof. Associato, Malattie Infettive
Vice-Direttore,
Dipartimento di Scienze Mediche
Università di Torino
Ospedale Amedeo di Savoia,
Corso Svizzera, 164 - 10149 Torino
E-mail: francescogiuseppe.derosa@unito.it*

Direttore Responsabile
Paolo E. Zoncada

Autorizzazione Tribunale di Milano
n. 27 del 30/01/2014

Editore

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

EDIMES

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali Srl
Divisione EDIMES
Edizioni Medico Scientifiche - Pavia
Via Riviera, 39 - 27100 Pavia
Tel. 0382.526253 - Fax 0382.423120
E-mail: edint.edimes@tin.it

SOMMARIO

- » **EDITORIALE** **3**
Francesco Giuseppe De Rosa
- » **Epidemiologia
delle infezioni *S. aureus*** **5**
*Stefania Stefani
Floriana Campanile*
- » **Quadri clinici delle infezioni
da MSSA-MRSA** **15**
Fulvio Crippa
- » **Patogenesi delle infezioni
da *Clostridium difficile*
e rischio di recidiva** **22**
Nicola Petrosillo

NORME REDAZIONALI

La rivista pubblica esclusivamente articoli su invito del board editoriale.

Il testo deve essere dattiloscritto e salvato in un file unico come documento .rtf o .doc, in doppio spazio e non deve eccedere il numero di cartelle assegnate, incluse le referenze bibliografiche, tabelle e figure.

La pagina del titolo deve contenere anche il nome dell'/gli autore/i, affiliazione e recapiti (telefono, fax, indirizzo e-mail).

Le voci bibliografiche devono essere citate nel testo con numero arabo progressivo ed ordinate nella bibliografia secondo l'ordine di citazione.

Lo stile delle citazioni deve essere conforme alle norme standard (Vancouver style).

Le abbreviazioni non standard devono essere spiegate in esteso alla prima citazione.

Le tabelle devono essere dattiloscritte ed inserite nel testo dopo la bibliografia, numerate con numeri arabi nell'ordine di citazione. Ogni tabella deve essere munita di relativa legenda esplicativa.

Le illustrazioni devono essere citate nel testo in ordine consecutivo con numeri arabi.

Le legende delle figure devono essere raggruppate ed inserite dopo le tabelle.

Le illustrazioni devono essere inserite nel testo in formato .jpeg o .tif e salvate ad alta risoluzione.

Servizio scientifico offerto alla Classe Medica da MSD Italia S.r.l.

Questa pubblicazione riflette i punti di vista e le esperienze degli autori e non necessariamente quelli della MSD S.r.l.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto fornito dalla ditta produttrice.



© Copyright 2017 Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali srl
Divisione EDIMES
Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia

Via Riviera, 39 - 27100 Pavia
Tel. 0382526253 - Fax 0382423120
E-mail: edint.edimes@tin.it

Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche) senza il permesso scritto dell'editore.

Editoriale

Francesco Giuseppe De Rosa

Professore Associato, Malattie Infettive,
Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino

Le infezioni batteriche sono sempre di grande attualità clinica, microbiologica e terapeutica. Negli ultimi anni le infezioni da batteri Gram-positivi sono state classicamente suddivise, dal punto di vista epidemiologico, in comunitarie o nosocomiali per i diversi aspetti correlati all'antibiotico-resistenza. Inoltre, l'acronimo "ESCAPE", ampiamente usato per sintetizzare il complesso tema della resistenza antimicrobica, comprende in ugual misura batteri Gram-positivi (*Enterococchi*, *C. difficile* e *S. aureus*) e batteri Gram-negativi (*Enterobacteriacee*, *Acinetobacter* spp. e *Pseudomonas* spp.) (1). Tuttavia, le infezioni da batteri Gram-positivi si caratterizzano talvolta per un profilo di antibiotico-resistenza diverso da quello presunto per uno specifico contenitore epidemiologico, come, ad esempio, per le infezioni causate da *S. aureus* e *C. difficile*, alle quali dedichiamo gran parte di questo numero. Dopo un primo articolo ad impronta microbiologica redatto da Stefania Stefani e Floriana Campanile, con sapienti ed attuali considerazioni microbiologiche su *S. aureus*, le infezioni stafilococciche sono sinteticamente illustrate nelle classiche sindromi cliniche da Fulvio Crippa, con rapidi riferimenti anche ai quadri di infezioni necrotizzanti polmonari associati a specifiche caratteristiche microbiologiche ed epidemiologiche. Il panorama attuale delle infezioni stafilococciche bene giustifica la necessità di nuove terapie e nuove molecole come ad esempio il tedizolid, che ha mostrato nei confronti di batteri Gram-positivi una minore suscettibilità ad incrementi della MIC rispetto al linezolid, anche in presenza del gene *cfr* (2). Sono ormai descritti fenomeni complessi di antibiotico-resistenza in ceppi di *S. aureus* responsabili di endocardite infettiva: resistenti alla ceftarolina, tolleranti alla daptomicina e con fenotipo di hVISA (3). Dal punto di vista epidemiologico è stata riscontrata una diversa mortalità nei maschi e nelle femmine con infezioni del torrente circolatorio da *S. aureus*, anche dopo adeguata stratificazione, le donne con neoplasia solida e diabete avevano una mortalità più elevata, come se la sepsi potesse accentuare l'impatto della patologia sottostante oppure, almeno teoricamente, come se ci fosse un diverso effetto del fattore tempo sulla diagnostica e sulla terapia (4).

Abbiamo poi chiesto a Nicola Petrosillo di trattare il rischio di recidiva dell'infezione da *C. difficile* per sottolineare un possibile approccio combinato di terapia dell'infezione e di prevenzione della recidiva, ad esempio con anticorpi monoclonali contro le tossine di *C. difficile* (5). La prevenzione del rischio di recidiva, in gran parte semplicemente legato all'età dei pazienti, dovrà presumibilmente essere discusso laddove si parlerà di percorsi diagnostico-terapeutici dei pazienti fragili, come quello illustrato in maniera esaustiva da Gianmariano Marchesi e Alessandra Tebaldi, che ci ricordano la realtà attuale di pazienti complessi con numerose comorbidità, ricoveri e terapie antibiotiche, dove i successi terapeutici sono il risultato anche di strategie medico-chirurgiche oltre che di *antibiotic stewardship*. La nostra aspettativa, come sempre, è di incontrare il gradimento dei nostri lettori.

»» Bibliografia

1. De Rosa FG, Corcione S, Pagani N, Di Perri G. From ESKAPE to ESCAPE, from KPC to CCC. *Clin Infect Dis*. 2015;60:1289–1290.
2. Barber KE Smith JR, Raut A, Rybak MJ. Tedizolid against *S. aureus* & Enterococci with Reduced Susceptibility to Vanco, Dapto or Linezolid. *JAC*. 2015;71(1):152-5.
3. Nigo M, Diaz L, Carvajal LP, Tran TT, Rios R, Panesso D, Garavito JD, Miller WR, Wanger A, Weinstock G, Munita JM, Arias CA, Chambers HF. Ceftaroline-Resistant, Daptomycin-Tolerant, and Heterogeneous Vancomycin-Intermediate Methicillin-Resistant *S. aureus* Causing Infective Endocarditis. *AAC*. 2017;61(3): pii: e01235-16
4. Tacconelli E, Foschi F. Does gender affect the outcome of community-acquired *S. aureus* bacteraemia? *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(1):23-25.
5. Gupta SB, Mehta V, Dubberke ER, Zhao X, Dorr MB, Guris D, Molrine D, Leney M, Miller M, Dupin M, Mast TC. Antibodies to Toxin B Are Protective Against *Clostridium difficile* Infection Recurrence. *Clin Infect Dis*. 2016;63(6):730-734.

Epidemiologia delle infezioni *S. aureus*

Stefania Stefani, Floriana Campanile

Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche, Università degli Studi di Catania

»» ***Staphylococcus aureus*: un patogeno evergreen**

Staphylococcus aureus rappresenta ancora oggi un problema terapeutico serio, soprattutto quando il microrganismo è responsabile di infezioni gravi. In particolare, *S. aureus* meticillino-resistente (MRSA) è implicato in numerosissime infezioni con spettro vario di gravità, da infezioni di cute e tessuti molli, ad infezioni associate alla inserzione di devices, osteomieliti, batteriemie, endocarditi infettive, così come ascessi e polmoniti nosocomiali, molte delle quali possono aggravarsi in sepsi (1).

In Europa, il microrganismo è isolato nel 12,3% di tutte le infezioni acquisite in nosocomio (2) e dati recenti scaturiti durante uno studio di sorveglianza effettuato su 52 laboratori di microbiologia clinica italiani, ne riporta una prevalenza comparabile, aggirandosi intorno al 11,6% (3).

S. aureus, sia meticillino-sensibile (MSSA) che meticillino-resistente (MRSA) rappresenta il secondo microrganismo isolato nelle infezioni del torrente circolatorio e, soprattutto in quest'ultimo caso, le infezioni sono gravate da un alto tasso di mortalità e da un generale prolungamento della degenza ospedaliera (4-6). Nel nostro paese, MRSA isolato da infezioni sistemiche, si attesta ancora oggi intorno al 34% circa (3, 7).

Il primo isolamento nosocomiale di MRSA risale agli anni 60: da questo primo isolamento, ceppi "hospital-acquired MRSA" (HA-MRSA) si sono diffusi in modo epidemico negli ospedali di tutto il mondo. Negli ultimi 20 anni, si è assistito alla comparsa di infezioni stafilococciche comunitarie sostenute da una nuova entità definita "community-acquired o CA-MRSA" che ha mostrato fin da subito peculiarità d'ospite (nessun fattore di rischio) nonché peculiarità genetiche. Dal 2003, MRSA ha mostrato di essere re-

Indirizzo per la corrispondenza:

E-mail: stefanis@unict.it

sponsabile di infezioni associate agli animali (LA-MRSA), soprattutto in categorie a rischio di contatto con animali da allevamento (8).

La struttura di popolazione di *S. aureus* è stata classificata con metodi molecolari e può essere ascritta a più di 10 linee evolutive (lineages), definite altrimenti complessi clonali o CC, con un numero piuttosto abbondante di cloni minori. I cloni di HA-MRSA sono insorti da complessi clonali quali CC5, CC8, CC22, CC30 e CC45, e ogni specifico clone può avere una specifica distribuzione geografica (9). I cloni di CA-MRSA, sono invece insorti da altri CCs quali CC1, CC30, CC59 e CC80 ma, nonostante la loro differenza epidemiologica e genetica, stanno permeando le realtà ospedaliere, soprattutto statunitensi (10). Le infezioni associate agli animali sono primariamente sostenute da uno specifico clone che è ST398 (CC 398).

Proprio per il forte impatto di MRSA sulla salute dell'uomo, esiste una vastissima letteratura che, in qualche modo, ha tentato di spiegare le ragioni di tale successo, sia dal punto di vista genetico che di adattabilità all'ospite. Certamente la grande adattabilità di *S. aureus* - attraverso regolatori globali capaci di modulare l'espressione di geni di virulenza e di resistenza agli antibiotici, coniugata alla sua versatilità nell'acquisire geni attraverso trasferimento genico orizzontale (HGT) - è alla base del suo incredibile successo come patogeno umano.

Adattabilità e Resistenza agli antibiotici

S. aureus possiede numerosissimi meccanismi di virulenza, molto diversificati tra loro, che conferiscono al microrganismo un profilo patogenetico complesso; questi determinanti sono in grado di spaziare da proteine di superficie alla secrezione di molteplici fattori di virulenza, il tutto sotto lo stretto controllo di numerose vie di regolazione. Inoltre, numerosi geni di antibiotico-resistenza, trasferiti ad alta frequenza alla specie mediante meccanismi di trasferimento orizzontale, hanno portato al rapido sviluppo di cloni "multi-drug resistant" (MDR) capaci di resistere ai più comuni antibiotici anti-Gram positivi (11, 12).

I markers genetici responsabili della virulenza, dell'adattamento all'ospite, della resistenza e selezione dei diversi cloni geograficamente distribuiti a livello globale, sono una parte importantissima della comprensione di *S. aureus* e lo sono ancora di più nell'ottica di studio di futuri targets terapeutici. Così, le conoscenze del genoma di questo microrganismo, che ha un core molto conservato all'interno dei diversi lineages, ci hanno portato a scoprire che ben il 15-20% della restante parte è costituita da elementi genetici mobili e che questa variabilità può essere presente anche all'interno dello stesso lineage, conferendo alla specie

(nelle sue diverse forme epidemiologiche) una particolare adattabilità a nicchie anche diverse tra loro, sia per caratteristiche di virulenza che di resistenza agli antibiotici (13).

Il successo epidemiologico di un particolare clone non dipende quindi solo dal contributo di un singolo gene, ma è il risultato finale dell'interazione di complesse pathways e di sistemi di regolazione che rispondono a segnali esterni, sia di provenienza dell'ospite, sia di provenienza del microrganismo stesso (14). Una discussione in atto verte proprio sulla domanda se tutti i cloni di MRSA posseggano il medesimo potenziale di causare malattia o se, al contrario, solo alcuni cloni con caratteri particolari possano invece essere responsabili di infezioni invasive o croniche.

Alcuni regolatori globali, tra i quali si colloca il sistema *agr*, hanno certamente un ruolo importante nel determinismo dell'infezione da *S. aureus*. Il locus *agr* codifica un sistema "quorum-sensing" che regola l'espressione delle proteine associate alla parete cellulare, in risposta alla concentrazione di un feromone chiamato peptide autoinduttore. La regolazione fine e il polimorfismo di questa regione sono alla base della diversa virulenza e della diversa resistenza dei vari cloni di *S. aureus*. *agr* riveste un ruolo fondamentale durante l'infezione: un locus inattivato di *S. aureus* tende a dare infezioni croniche e ad avere un ruolo nei fenotipi alterati definiti "Small-Colony-Variants" (SCV) o in quelle infezioni dove *S. aureus* riesce a persistere intracellularmente (15). *agr* è, invece, quasi sempre funzionale nelle infezioni sostenute da ceppi virulenti di CA-MRSA, mentre il fenotipo definito *agr* negativo è isolato in circa il 60% delle infezioni nosocomiali, in cui *S. aureus* abbia un locus *agr* disfunzionale.

I vantaggi di questa disfunzionalità sono stati oggetto di numerosi studi e li potremmo riassumere in:

- 1) migliorare la persistenza del microrganismo durante una infezione cronica;
- 2) aumentare la ridotta sensibilità ai glicopeptidi;
- 3) aumentare la fitness del microrganismo in presenza di concentrazioni sub-inibenti di antibiotico. Per una analisi più dettagliata di questi aspetti, si veda la seguente review (13).

Opzioni terapeutiche e resistenze

Il trattamento delle infezioni da *S. aureus* è certamente un tema caldo nel campo dell'antibiotico-terapia per via non solo delle numerose resistenze del microrganismo, ma anche della difficoltà di eradicazione del microrganismo stesso soprattutto in infezioni severe.

In questo ambito esiste certamente un'ampia letteratura, spesso con opinioni diverse a confronto.

Benché programmi di stewardship abbiano, in molti paesi, limitato la frequenza delle infezioni da MRSA, questo patogeno umano è problematico anche per l'alto tasso di ospedalizzazione dei pazienti con infezioni stafilococciche, spesso gravate da lunghi periodi di degenza ed alta mortalità (16). La resistenza alla meticillina, codificata dal gene *mecA*, e recentemente identificata anche con una variante quale il gene *mecC* (17), rappresenta non solo una acquisizione di resistenza ad antibiotici come meticillina e oxacillina, ma il primo passo verso un processo che porta alla acquisizione di resistenze multiple (fenotipo MDR), che conferiscono al microorganismo la capacità di evadere le molteplici terapie antibiotiche. Fenotipi di resistenza circolanti sono rappresentati da microrganismi con resistenze inducibili e/o costitutive ai macrolidi e alle streptogramine di tipo B oppure i ceppi con ridotta sensibilità ai glicopeptidi e alla daptomicina o resistenti al linezolid, alla gentamicina e alla rifampicina.

MRSA e vancomicina

Vancomicina, nonostante la domanda pressante e continua sulla sua idoneità d'uso, rimane una delle molecole più importanti in terapia empirica delle infezioni sistemiche da MRSA.

Il suo profilo di sicurezza, la mancanza di forti evidenze sulla non idoneità nel trattamento di infezioni e la mancanza di alternative chiaramente e pienamente approvate, ne fanno ancora oggi una delle scelte terapeutiche di elezione (12, 16, 17). Nonostante quanto detto, molti algoritmi e indicazioni ne limitano l'uso, soprattutto in relazione all'intervallo di MIC tra 1 e 2 mg/L, in particolare:

- 1) nel caso dell'emergenza di ceppi con ridotta sensibilità ed eteroresistenti - VISA/hVISA - che comunque rimangono di difficile identificazione routinaria. Benché molti studi abbiano riportato una risposta più scarsa di vancomicina in pazienti con infezioni da hVISA, altri recenti lavori hanno fallito in questa associazione (19, 20);
- 2) un aumento del valore di MIC che, pur rimanendo nell'ambito della sensibilità, mostra uno scivolamento verso valori vicini al breakpoint, così come identificato da EUCAST - MIC creep. Anche in questo caso, l'associazione tra valori elevati di MIC e un incremento della mortalità non ha dato risultati conclusivi, definendo invece una correlazione con batteriemie prolungate e allungamenti della degenza;
- 3) *il creep*, così come sopra definito, ha fatto scaturire un dibattito importante sulla dose appropriata di vancomicina, e numerose raccomandazioni riportano l'importanza del monitoraggio del farmaco al fine di mantenere un livello che non sia inferiore a 15-20 mg/L. Questo dosaggio migliorerebbe l'esposizione dell'antibiotico compensando e massimizzando il problema microbiologico.

MRSA daptomicina e linezolid

Daptomicina è un lipopeptide ciclico che agisce depolarizzando la membrana cellulare batterica. Questo antibiotico, licenziato per la prima volta nel 2003, ha un ottimo profilo di sicurezza e una cinetica di battericidia piuttosto rapida. La sua indicazione d'uso è rivolta alle infezioni severe del torrente circolatorio (quando è associata a endocardite infettiva del cuore destro o a infezioni complicate della cute e dei tessuti molli), soprattutto laddove vancomicina non possa trovare un ruolo (resistenza, intolleranza al farmaco) nonché ad infezioni di cute e tessuti molli.

Recenti dati di letteratura hanno riportato casi di ridotta sensibilità in isolati di MRSA che possedevano valori di MIC a vancomicina significativamente aumentati.

Le cause multifattoriali alla base di questi meccanismi adattativi ceppo-specifici, che sono anche correlate all'insorgenza di mutazioni puntiformi in diversi geni coinvolti nella struttura di membrana e nella distribuzione delle cariche di superficie, subentrano in corso di terapia con vancomicina con o senza esposizione selettiva a daptomicina (14).

L'insorgenza di una diminuita sensibilità a daptomicina è stata, inoltre, correlata ad un re-instaurarsi della sensibilità ad oxacillina, fenomeno noto come "seesaw effect", che porta ad un recupero dell'attività antibatterica a diversi beta-lattamici quali amoxicillina-clavulanato, imipenem, cefotaxime e ceftarolina, mediato dalla riduzione delle cariche negative di superficie indotte dai beta-lattamici che favoriscono il legame della daptomicina (adiuvata dalla presenza di ioni calcio) alla membrana (21).

Le indicazioni terapeutiche recenti spingono verso una terapia combinata, in particolare di daptomicina/beta-lattamico, in virtù dell'effetto sinergico nei confronti di ceppi di MRSA-MDR, in grado di aumentare i casi di successi clinici e minimizzare il rischio di resistenza.

Linezolid, antibiotico appartenente alla classe degli oxazolidinoni, agisce bloccando l'assemblaggio del complesso di inizio necessario per la sintesi proteica, e determinando un effetto batteriostatico sulle cellule. Lo spettro d'azione comprende i Gram-positivi e dato il meccanismo d'azione dell'antibiotico, anche alcuni patogeni intracellulari. Linezolid è indicato nel trattamento delle polmoniti comunitarie, nelle infezioni di cute e tessuti molli e in tutte le infezioni polmonari anche severe ad eziologia da Gram-positivi.

La resistenza al linezolid rimane rara, ma quando avviene può essere dovuta a modificazione del target in 23S, associata spesso all'uso prolungato dell'antibiotico (22), oppure alla acquisizione di una RNA metiltransferasi, codificata da un gene denominato *cfr*, che il microrganismo acquisisce per trasferimento orizzontale.

L'acquisizione di un fenotipo resistente è certamente responsabile di una limitazione d'uso dell'antibiotico (23).

►► Nuovi antibiotici

Dal 2013, diversi nuovi agenti antimicrobici sono stati approvati per il trattamento di MRSA. Tra le più promettenti classi di molecole anti - Gram positivi recentemente approvate possiamo annoverare le nuove cefalosporine di quinta generazione - ceftaroline e ceftobiprole - i lipoglicopeptidi - dalbavancin, oritavancin, e telavancin - e il nuovo oxazolidinone - tedizolid. Di seguito, una breve sintesi relativa ai meccanismi d'azione, all'efficacia clinica e alle caratteristiche uniche che li distinguono tra loro e da farmaci più vecchi.

Cefalosporine di quinta generazione - ceftarolina e ceftobiprole

Ceftarolina e ceftobiprole, contrariamente ai tradizionali antibiotici β -lattamici, svolgono attività antibatterica *in vitro* nei confronti di MRSA, grazie ad un'alta affinità di legame per la PBP 2a.

Nel complesso hanno ricevuto l'approvazione per il trattamento di pazienti adulti con gravi infezioni della pelle (ABSSI) sostenute da MRSA (in Italia solo la ceftarolina), e quindi l'approvazione per il trattamento delle polmoniti comunitarie (CAP) ed ospedaliere (HAP; solo il ceftobiprole) (24, 25). In letteratura sono riportati diversi dati clinici anche a supporto della loro elevata efficacia in infezioni gravi quali endocarditi, osteomieliti e infezioni protesiche. L'attività sinergica di ceftarolina in combinazione con daptomicina, unitamente ad una potente ed efficace attività battericida, può essere appropriato in pazienti affetti da sepsi da MRSA (26).

I punti di forza di queste nuove cefalosporine rispecchiano i vantaggi dei β -lattamici: buona tollerabilità, basso tasso di effetti avversi, e farmacocinetica favorevole. La loro attività antistafilococcica si estende anche a isolati con ridotta sensibilità ai glicopeptidi ed eteroresistenti (VISA/hVISA), e daptomicina-non sensibili (DNS) (27).

Per entrambe le molecole, la resistenza è correlata all'insorgenza di diverse mutazioni nella PBP2a e, recentemente, mutazioni a carico di altre penicillin-binding-proteins, PBP2 e PBP4 (28).

Lipoglicopeptidi

Dalbavancin, oritavancin e telavancin, lipoglicopeptidi semisintetici di ultima generazione, possiedono un'eccellente attività battericida *in vitro* contro MRSA. Possiedono una lunga catena laterale lipofila che determina un aumento della permeabilità di membrana, conferendo loro un meccanismo d'azione potenziato rispetto ai glicopeptidi progenitori.

Telavancin ha ottenuto l'approvazione dal Food and Drug Administration (FDA) nel 2009, per il trattamento delle infezioni complicate della pelle e dei tessuti molli (cSSSIs) sostenute da MRSA; in Europa (non in Italia), è indicato per il trattamento delle polmoniti nosocomiali da MRSA e

consigliato nei casi di fallimento terapeutico con altre molecole anti-Gram positivi. Dai dati riportati dalla bibliografia internazionale emerge che ceppi clinici di MRSA presentano valori di ampia sensibilità, con MIC comprese tra $\leq 0,015$ e $0,5$ mg/L. Inoltre, studi *in vitro* su isolati hVISA hanno dimostrato una efficacia battericida superiore a quella di vancomicina e linezolid (29, 30).

Dalbavancin, approvato nel 2014 in USA e nel 2015 in Europa, per il trattamento delle infezioni acute della pelle (ABSSSIs), presenta un'attività 8-16 volte maggiore rispetto a vancomicina e daptomicina, nei confronti di MRSA, VISA e hVISA, con valori di MIC compresi tra $0,03$ e $0,12$ mg/L. Oltre ad una buona penetrazione nei tessuti, a fronte di una ottima tollerabilità, possiede una lunga emivita, che consente il trattamento con un unico dosaggio, apportando notevoli vantaggi: riduzione dei tempi di degenza in ospedale, con conseguente miglioramento della qualità di vita del paziente, e diminuzione del rischio di diffusione nosocomiale (31, 32).

Oritavancin, come dalbavancin, possiede un'emivita plasmatica prolungata, con conseguente somministrazione monodose, e può rappresentare una nuova sfida nella pratica clinica per la gestione ambulatoriale delle ABSSSIs. Ha ricevuto parere favorevole dal Comitato per i Medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), nel 2015. È attivo verso MRSA, hVISA/VISA e VRSA, e mostra eccellente attività antibatterica *in vitro* esibendo valori di MIC compresi tra $0,12$ e $0,25$ mg/L. Oritavancin possiede attività battericida concentrazione-dipendente, raggiunge elevate concentrazioni intracellulari ed è attivo verso le varianti metaboliche di MRSA definite Small-Colony-Variant (SCVs). Per queste ragioni, potrebbe potenzialmente essere un'alternativa terapeutica ideale per il trattamento delle osteomieliti o di infezioni croniche e persistenti (33).

Non sono stati ancora segnalati casi di resistenza ai lipoglicopeptidi, sebbene alcuni lavori abbiano riportato casi di diminuita sensibilità a oritavancin e dalbavancin, che potrebbero preludere allo sviluppo della resistenza.

Oxazolidinoni - Tedizolid

Tedizolid è stato approvato dalla FDA nel giugno 2014, per la terapia delle ABSSSIs e dall'EMA in Europa, nel marzo 2015. Come con il linezolid, agisce legandosi all'RNA ribosomale 23S della subunità 50S, con conseguente inibizione della sintesi proteica. Pur essendo un inibitore reversibile delle monoamino-ossidasi (MAO) *in vitro*; non si prevedono interazioni sulla base del confronto dei valori di IC50 per l'inibizione delle MAO-A e le esposizioni plasmatiche previste nell'uomo. Gli organismi resistenti agli ossazolidinoni per via di mutazioni nei geni cromosomici che codificano per il 23S rRNA o per le proteine ribosomiali (L3 e L4) presentano generalmente resistenza crociata a tedizolid. Il potenziale di interazione serotoninergica

non è stato studiato né in pazienti né in volontari sani, non viene inattivato dalla metil-transferasi codificata dal gene plasmidico *cfz*; in assenza di mutazioni cromosomiche (34).

Questo nuovo oxazolidinone ha ricevuto la licenza per un trattamento di 6 giorni delle ABSSSIs, sia per via endovenosa (IV) che per via orale. I dati sperimentali indicano che mantiene un'elevata concentrazione intracitoplasmatica capace di agire nei confronti delle SCVs e di ceppi altamente invasivi di MRSA; e questo lo renderebbe potenzialmente idoneo alla cura delle infezioni latenti e persistenti (35).

»» Conclusioni

S. aureus è un patogeno importante, capace di dare infezioni sia acute che croniche, spesso di difficile eradicazione e trattamento. Il suo continuo evolvere verso profili di resistenza sempre più complessi ed il suo ruolo di patogeno nosocomiale e non, ci fanno comprendere la complessità delle ragioni alla base della sua diffusione. La grande adattabilità genomica e patogenetica di *S. aureus* è certamente alla base del suo successo come patogeno umano.

»» Bibliografia

- 1 Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. N Engl J Med. 1998; 339: 520-532.
- 2 European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Annual epidemiological report Reporting on 2011 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data. Stockholm 2013. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/annual-epidemiological-report-2013.pdf>.
- 3 Campanile F, Bongiorno D, Perez M, Mongelli G, Sessa L, Benvenuto S, Gona F; AMCLI - *S. aureus* Survey Participants, Varaldo PE, Stefani S. Epidemiology of *Staphylococcus aureus* in Italy: First nationwide survey, 2012. J Glob Antimicrob Resist. 2015; 3: 247-254.
- 4 Esposito S, Purrello SM, Bonnet E, Novelli A, Tripodi F, Pascale R, Unal S, Milkovich G. Central venous catheter-related biofilm infections: An up-to-date focus on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Glob Antimicrob Resist. 2013; 1: 71-78.
- 5 Liu V, Escobar GJ, Greene JD, Soule J, Whippy A, Angus DC, Iwashyna TJ. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. JAMA. 2014; 312: 90-92.
- 6 Campanile F, Bongiorno D, Falcone M, Vailati F, Pasticci MB, Perez M, Raglio A, Rumpianesi F, Scuderi C, Suter F, Venditti M, Venturelli C, Ravasio V, Codeluppi M, Stefani S. Changing Italian nosocomial-community trends and heteroresistance in *Staphylococcus aureus* from bacteremia and endocarditis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012; 31: 739-745.
- 7 European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe. Annual Report of the Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2015. Stockholm 2017. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2015.pdf>.

- 8 Chambers HF, Deleo FR. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nat Rev Microbiol*. 2009; 7: 629-641.
- 9 Cockfield JD, Pathak S, Edgeworth JD, Lindsay JA. Rapid determination of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* lineages. *J Med Microbiol*. 2007; 56: 614-619.
- 10 Otter JA, French GL. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains as a cause of healthcare-associated infection. *J Hosp Infect*. 2011; 79: 189-93.
- 11 Rodvold KA, McConeghy KW. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* therapy: past, present, and future. *Clin Infect Dis*. 2014; 58: S20-27.
- 12 Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, Kaplan SL, Karchmer AW, Levine DP, Murray BE, J Rybak M, Talan DA, Chambers HF; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2011; 52: e18-55. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2011; 53: 319.
- 13 Purrello SM, Garau J, Giamarellos E, Mazzei T, Pea F, Soriano A, Stefani S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A review of the currently available treatment options. *J Glob Antimicrob Resist*. 2016; 7: 178-186.
- 14 Stefani S, Campanile F, Santagati M, Mezzatesta ML, Cafiso V, Pacini G. Insights and clinical perspectives of daptomycin resistance in *Staphylococcus aureus*: a review of the available evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2015; 46: 278-289.
- 15 Bongiorno D, Barone E, Foti A, Stefani S, Campanile F. Relationship between rifampin- and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) genetic background, *rpoB* nucleotide polymorphisms and host-pathogen interaction. 44^o Congresso Nazionale della Società Italiana di Microbiologia - SIM 2016, Pisa, 25-28 settembre 2016.
- 16 Gould IM, David MZ, Esposito S, Garau J, Lina G, Mazzei T, Peters G. New insights into methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pathogenesis, treatment and resistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2012; 39: 96-104.
- 17 García-Álvarez L, Holden MT, Lindsay H et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel *mecA* homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2011; 11: 595-603.
- 18 Schilling A, Neuner E, Rehm SJ. Vancomycin: a 50-something-year-old antibiotic we still don't understand. *Cleve Clin J Med*. 2011; 78: 465-471.
- 19 Khatib R, Jose J, Musta A, Sharma M, Fakhri MG, Johnson LB, Riederer K, Shemes S. Relevance of vancomycin-intermediate susceptibility and heteroresistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66: 1594-1599.
- 20 Satola SW, Lessa FC, Ray SM, Bulens SN, Lynfield R, Schaffner W, Dumyati G, Nadle J, Patel JB. Active Bacterial Core surveillance (ABCs) MRSA Investigators. Clinical and laboratory characteristics of invasive infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates demonstrating a vancomycin MIC of 2 micrograms per milliliter: lack of effect of heteroresistant vancomycin-intermediate *S. aureus* phenotype. *J Clin Microbiol*. 2011; 49: 1583-1587.
- 21 Barber KE, Ireland CE, Bukavyn N, Rybak M.J. Observation of 'seesaw effect' with vancomycin, teicoplanin, daptomycin and ceftaroline in 150 unique MRSA strains. *Infect Dis Ther*. 2014; 3: 35-43.
- 22 Meka VG, Pillai SK, Sakoulas G, Wennersten C, Venkataraman L, DeGirolami PC, et al. Linezolid resistance in sequential *Staphylococcus aureus* isolates associated with a T2500A mutation in the 23S rRNA gene and loss of a single copy of rRNA. *J Infect Dis*. 2004; 190: 311-317.

- 23 Bounthavong M, Zargarzadeh A, Hsu DI, Vanness DJ. Cost-effectiveness analysis of linezolid, daptomycin, and vancomycin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: complicated skin and skin structure infection using Bayesian methods for evidence synthesis. *Value Health*. 2011; 14: 631-639.
- 24 Rao N, Gibson E, Lawson RW, Goodall JJ. Zinforo (Ceftaroline Fosamil) versus other empiric antibiotics for moderate-to-severe Community Acquired Pneumonia (CAP) in adults: a Network Meta-Analysis. *Value in Health*. 2016; 19: 407-408.
- 25 Muller AE, Punt N, Mouton JW. Exposure to ceftobiprole is associated with microbiological eradication and clinical cure in patients with nosocomial pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58(5): 2512-9.
- 26 Abbas M, Paul M, Huttner A. New and improved? A review of novel antibiotics for Gram-positive bacteria. *Clin Microbiol Infect*. 2017 Jun 19. pii: S1198-743X(17)30329-4.
- 27 Saravolatz LD, Stein GE. Oritavancin: a long-half-life lipoglycopeptide. *Clin Infect Dis*. 2015; 61: 627-32.
- 28 Chan LC, Basuino L, Diep B, Hamilton S, Chatterjee SS, Chambers HF. Ceftobiprole- and ceftaroline-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59: 2960-2963.
- 29 Sweeney D, Shinabarger DL, Smart JI, Bruss J, Pillar CM. Evaluation of the bactericidal activity of Telavancin against *Staphylococcus aureus* using revised testing guidelines. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2017.
- 30 Leonard SN, Szeto YG, Zolotarev M, Grigoryan IV. Comparative in vitro activity of telavancin, vancomycin and linezolid against heterogeneously vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (hVISA). *Int J Antimicrob Agents*. 2011; 37: 558-561.
- 31 Dunne MW, Puttagunta S, Giordano P, Krievins D, Zelasky M, Baldassarre J. A randomized clinical trial of single-dose versus weekly dalbavancin for treatment of acute bacterial skin and skin structure infection. *Clin. Infect. Dis*. 2016; 62: 545-551.
- 32 Citron DM, Tyrrell KL, Goldstein EJ. Comparative *in vitro* activities of dalbavancin and seven comparator agents against 41 *Staphylococcus* species cultured from osteomyelitis infections and 18 VISA and hVISA strains. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014; 79: 438-440.
- 33 Saravolatz L, J. Pawlak, L. Johnson. In vitro activity of ceftaroline against community associated methicillin-resistant, vancomycin-intermediate, vancomycin-resistant, and daptomycin-nonsusceptible *Staphylococcus aureus* isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54: 3027-303.
- 34 Locke JB, Zurenko GE, Shaw KJ, Bartizal K. Tedizolid for the management of human infections: *in vitro* characteristics. *Clin Infect Dis*. 2014; 58: S35-42.
- 35 Zhanel GG, Love R, Adam H, Golden A, Zelenitsky S, Schweizer F, et al. Tedizolid: a novel oxazolidinone with potent activity against multidrug-resistant Gram-positive pathogens. *Drugs*. 2015; 75: 253-270.

Quadri clinici delle infezioni da MSSA-MRSA

Fulvio Crippa

AO San Paolo, Polo Universitario, Unità di Malattie Infettive e Tropicali. Milano

Le infezioni da *Stafilococco aureo* comprendono varie manifestazioni cliniche di differente gravità.

La patogenicità di *S. aureus* è dovuta sia a componenti della superficie batterica come il polisaccaride capsulare, la proteina A, la proteina legante la fibronectina (responsabile dell'adesione del batterio alla matrice connettivale) che a proteine extracellulari quali coagulasi, emolisine, enterotossine, tossina dello shock tossico (TSS) e leucocidina di Panton-Valentine (1).

Queste tossine sono in grado di danneggiare le membrane dei leucociti e degli eritrociti e hanno attività proteolitica.

»» Frequenza

Fino all'80% della popolazione viene colonizzata nel corso della vita da *S. aureus*. La maggior parte delle colonizzazioni è intermittente, e solo nel 30% diviene permanente. Le categorie di soggetti più facilmente colonizzate sono rappresentate da soggetti diabetici, operatori sanitari e pazienti nefropatici in dialisi. Le cavità nasali sono il sito prevalente di colonizzazione e la colonizzazione è stata messa in relazione a un aumentato rischio di batteriemia (2).

Pur essendo la colonizzazione da *Stafilococco aureo* molto comune, solo alcune persone sviluppano quadri di infezioni clinicamente rilevanti. I fattori predisponenti per lo sviluppo di infezioni stafilococciche comprendono deficit immunologici (es. neutropenia), diabete mellito, tossicodipendenza, presenza di protesi (ortopediche, valvolari ...), pregresse terapie antibiotiche e trauma.

La trasmissione del microorganismo può avvenire tramite contatto con og-

Indirizzo per la corrispondenza:

E-mail: fulvio.crippa@asst-santipaolocarlo.it

getti contaminati, tosse, starnuti e perfino mediante contatto con animali domestici che fungono da vettori.

»» Infezioni della cute e del tessuto sottocutaneo

In questo tipo di infezioni un importante ruolo patogenetico è sostenuto dalla Leucocidina di Pantone-Valentine (PVL) che è una citotossina che causa distruzione dei leucociti e necrosi tissutale. Questa tossina è prodotta da circa il 5% dei ceppi di *S. aureus*. Geni per la PVL si trovano nel 93% dei ceppi responsabili di foruncolosi, nel 55% dei casi di cellulite e nel 50% di accessi cutanei dovuti a *S. aureus*. Questa tossina è quindi associata con la maggior parte delle infezioni a componente necrotica della cute e del tessuto sottocutaneo (1).

Queste infezioni quindi hanno un ampio spettro di gravità, dalle forme più benigne, come nel caso della follicolite a forme più aggressive e potenzialmente letali come la fascite necrotizzante.

Follicolite

Definita come infiammazione e infezione del follicolo pilifero. Può interessare gli strati superficiali o estendersi ai piani cutanei più profondi. Possibile l'evoluzione cicatriziale delle lesioni più profonde (3).

Impetigine

È una infezione di prevalente interesse pediatrico degli strati superficiali della cute e può essere sostenuta sia da *S. aureus* che da altri organismi Gram positivi (come *Streptococcus* spp.). In base a gravità e estensione può essere trattata con terapia topica che sistemica. Si manifesta nelle due forme, bollosa e non bollosa. Obiettivamente la cute appare eritematosa, disepitelizzata, con lesioni crostose e color giallo-oro. Le lesioni possono essere dolenti o pruriginose. Si tratta di una patologia contagiosa (trasmissione da contatto) (4).

Infezione di ferita chirurgica

S. aureus è responsabile fino al 20% delle infezioni di ferite cutanee. In caso di infezioni intraospedaliere post-chirurgiche è da considerare la possibilità di eziologia sostenuta da ceppi MRSA (*S. aureus* resistente a meticillina). Il controllo della diffusione delle infezioni ospedaliere ha dimostrato efficacia nella riduzione di tale complicità postoperatoria (5).

Sindrome da tossina eritrodermica

(Staphylococcal Scalded Skin Syndrome o SSSS)

È una patologia di pertinenza neonatologica-pediatrica, rara e che si manifesta come dermatite esfoliativa eritrodermica. I ceppi di *S. aureus* coinvolti

nella patogenesi della malattia producono esotossine in grado di provocare distacco dello strato granuloso dell'epidermide. Sono in aumento i casi sostenuti da ceppi di *S. aureus* multiresistenti alla terapia antibiotica (6).

►► Infezioni dei tessuti molli

Piomiosite

La piomiosite è una infezione acuta del muscoloscheletrico che esita in ascesso muscolare. Più frequente nella fascia tropicale rispetto alla fascia climatica temperate. Frequentemente associate con condizioni di immunocompromissione le piomiositi sono in genere espressione di patologie primitive a carico di altri organi e/o apparati e più di rado sono forme primitive. La piomiosite si può anche verificare in seguito a traumi muscolari in soggetti che effettuano attività sportive. Il trattamento si basa sul drenaggio della raccolta purulenta e su terapia antibiotica sistemica protratta (7).

Borsite e artrite settica

S. aureus è la più comune causa di artrite e borsite settica. L'incremento dei casi di borsite e artrite settica sembra correlato con l'incremento di terapie immunosoppressive e di interventi di protesizzazione ortopedica. Comuni le sequele funzionali dell'articolazione interessata dal processo infettivo (8).

I principali quadri clinici sistemici o di apparati comprendono:

Sindrome dello shock tossico (Toxic Shock Syndrome-TSS)

La TSS è una grave complicanza di infezioni da *S. aureus* (soprattutto endocardite e osteomielite) in cui la batteriemia e la conseguente sepsi sono sostenute da ceppi che producono enterotossine. Nel complesso meccanismo immunologico alla base di questa temibile condizione clinica un importante ruolo è anche sostenuto da endotossine, che amplificano l'effetto patogenetico delle enterotossine. Il quadro clinico comprende febbre, eritema cutaneo eritrodermico, ipotensione, disfunzione multiorgano, ipoalbuminemia e anasarca. La mortalità di questa condizione clinica è compresa nelle casistiche pubblicate tra il 5 e il 30% (9).

Endocardite

In molti studi pubblicati una percentuale fino al 30% delle endocarditi su valvola nativa o protesica, specialmente valvola mitrale e valvola aortica, è risultata essere dovuta a *S. aureus*. Oltre alle comuni manifestazioni di endocardite quali febbre e stato settico l'endocardite da *S. aureus* è frequentemente complicata da ischemia cerebrale da emboli settici (17%); embolizzazione a carico di altri organi (fegato, milza, rene e osso (23%); scompenso cardiaco causato da distruzione dei lembi valvolari o da distacco di protesi meccaniche o biologiche (32%) e da ascessi intracardiaci paravalvolari

(14%). Il trattamento chirurgico associato a opportuna terapia antibiotica è frequentemente necessario (48%). La mortalità dell'endocardite è elevata (18%) ed è influenzata da vari fattori quali presenza di valvola protesica, età avanzata, edema polmonare da insufficienza cardiaca, presenza di ascessi paravalvolari e coinvolgimento della mitrale. La complessa gestione clinica di questi pazienti richiede un approccio multidisciplinare con il contributo dell'infettivologo, del microbiologo, del cardiologo del radiologo e del cardiocirurgo (10).

Osteomielite

Le infezioni dell'osso o delle protesi articolari possono avvenire in seguito a diffusione ematogena del microorganismo responsabile di infezioni in altre sedi (es. endocardite, infezioni di cute e/o sottocute) o a inoculo diretto durante trauma e/o interventi chirurgici ortopedici. L'osso è un organo altamente resistente all'infezione che avviene solo in seguito a inoculo con alta carica batterica. Anche in questo caso la presenza di adesine e di forme batteriche in grado di sopravvivere all'interno delle cellule, spesso con sviluppo di resistenze indotte da trattamento antibiotico inappropriato, rendono difficile l'eradicazione dell'infezione e richiedono prolungati tempi di terapia. Dal punto di vista clinico importanti ausili diagnostici sono rappresentati dagli accertamenti radiologici (Radiografie, TAC, RMN, eventualmente da concordare con specialista Ortopedico) e dalla sintomatologia spesso caratterizzata da dolore con impotenza funzionale, febbre e presenza di fistolizzazione tra osso e cute. Anche in questo caso appare indispensabile approccio multidisciplinare. (11)

Polmonite

Circa il 5% delle polmoniti comunitarie è causata da *S. aureus*, con un crescente ruolo di ceppi anche meticillino-resistenti (MRSA), soprattutto nelle polmoniti comunitarie gravi, con necrosi del parenchima polmonare, rapida tendenza alla cavitazione e/o shock settico. La polmonite è più frequente durante le epidemie influenzali. In ambito ospedaliero *S. aureus* è tra le più temibili complicanze della ventilazione assistita. L'evoluzione in polmonite a focolai multipli e confluenti è piuttosto frequente e in caso di ceppi PVL e emolisina produttori la polmonite diviene necrotizzante con conseguente formazione di cavitazioni, evidenti anche agli esami radiologici del torace standard (12, 13).

Infezioni protesiche, di cateteri vascolari e di presidi intravascolari (protesi cardiache, articolari, infezioni di accessi venosi, infezioni di pace maker o defibrillatori, shunts o drenaggi ventricolari esterni)

S. aureus è tra i più importanti agenti patogeni responsabili di sepsi a parenza da presidi medici. L'elevata frequenza di queste infezioni è dovuta

alla capacità del microorganismo di formare biofilm ed è associata alla presenza di adesine sulla sua superficie. Il biofilm rende il microorganismo difficilmente permeabile agli antibiotici, isolandolo dall'ambiente esterno e fungendo da barriera nei confronti di sostanze ad alto peso molecolare. Le adesine invece contribuiscono al legame tra *S. aureus* a tessuti o a materiale protesico. Il trattamento di tali infezioni richiede generalmente la rimozione del presidio medico protesico, intravascolare o intraventricolare (14).

»»» Considerazioni terapeutiche

Il corretto trattamento antibiotico per le infezioni da *S. aureus* deve considerare la possibilità di infezioni sostenute da MRSA e la possibilità di ceppi con resistenze ad altre classi di antibiotici, come ad esempio beta lattamici e chinolonici. In particolare alcune categorie di pazienti (Tabella 1) sono maggiormente a rischio di avere infezioni sostenute da microorganismi resistenti. In tali casi è prudente iniziare un trattamento massimale con antibiotici con attività comprendente i ceppi MRSA. La terapia potrà in seguito essere ottimizzata non appena disponibile l'antibiogramma.

In genere la terapia antibiotica deve essere proseguita per almeno due settimane, con l'eccezione delle endocarditi e delle osteomieliti che richiedono 6-8 settimane di terapia adeguata.

Gli antibiotici a nostra disposizione, per la loro provata efficacia nei confronti di *S. aureus* devono essere utilizzati a dosi e per indicazioni che tengano anche conto del loro volume di distribuzione e della loro penetrazione tissutale.

Tabella 1 - Fattori di rischio per infezione sostenuta da MRSA.

CA-MRSA	H-MRSA
Attività sportive che prevedano contatto fisico con altri soggetti	>14 giorni di degenza
Pazienti reclusi o residenti in comunità professionali (es. militari)	Antibioticoterapia recente/in corso
Esposizione a terapia antibiotica nei sei mesi precedenti	Procedure chirurgiche recenti
Pazienti con storia di tossicodipendenza per via endovenosa	Ricovero in terapia intensiva
Contatto con portatori di MRSA	Presenza di catetere venoso centrale
Bambini, specie se in età prescolare	

CA-MRSA: infezione acquisita in comunità.

H-MRSA: infezione associata ad ospedalizzazione.

Per il trattamento di infezioni MSSA disponiamo di numerose opzioni terapeutiche (beta lattamici, cefalosporine, sulfamidici, chinolonici) da utilizzare in base a sede, gravità di infezione e fattori legati al paziente (allergia, disfunzione d'organo concomitante).

Gli antibiotici a nostra disposizione per il trattamento di infezioni sostenute da MRSA comprendono: Vancomicina, Teicoplanina, Ceftarolina, Daptomicina, Linezolid, Tedizolid e Dalbavancina (oltre ad antibiotici con sensibilità variabile come cotrimossazolo clindamicina, tigeiciclina e minociclina). In terapia di associazione possono anche essere utilizzati Rifampicina o Fosfomicina.

Per una corretta impostazione terapeutica, specie in infezioni gravi o in soggetti immunocompromessi è prudente confrontarsi con specialisti in Malattie Infettive sia in considerazione dell'elevato numero di patologia da ceppi antibiotico-resistenti, della potenziale rapida evolutività delle infezioni da *S. aureus* in tali pazienti, oltre alla frequente presenza di infezioni "metastatiche" che devono essere opportunamente escluse con adeguata metodologia, sia essa microbiologica, clinica o di *imaging*.

» Bibliografia

1. Lina G, Piémont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter MO, Gauduchon V, Vandenesch F, Etienne J. Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis*. 1999; 29(5): 1128-32.
2. von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *N Engl J Med*. 2001; 344: 11-6. PMID: 11136954.
3. Laureano AC, Schwartz RA, Cohen PJ. Facial bacterial infections: folliculitis. *Clin Dermatol*. 2014; 32: 711-4.
4. Nardi N, Schaefer T. Impetigo. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017 Apr 21.
5. Ma N, Cameron A, Tivey D, Grae N, Roberts S, Morris A. Systematic review of a patient care bundle in reducing staphylococcal infections in cardiac and orthopaedic surgery. *ANZ J Surg*. 2017; 87: 239-246.
6. Hennigan K, Riley C. Staphylococcal Scalded Skin Syndrome: A Case Review. *Neonatal Netw*. 2016; 35: 8-12.
7. Comegna L, Guidone PI, Prezioso G, Franchini S, Petrosino MI, Di Filippo P, Chiarelli F, Mohn A, Rossi N. Pyomyositis is not only a tropical pathology: a case series. *J Med Case Rep*. 2016; 10: 372.
8. Wang DA, Tambyah PA. Septic arthritis in immunocompetent and immunosuppressed hosts. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015; 29: 275-89.
9. Kulhankova K, King J, Salgado-Pabón W. Staphylococcal toxic shock syndrome: superantigen-mediated enhancement of endotoxin shock and adaptive immune suppression. *Immunol Res*. 2014; 59: 182-187.
10. David R. Murdoch, MD, MSc, G. Ralph Corey, MD, Bruno Hoen, MD, et al. Clinical Presentation, Etiology and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century.

- ry: The International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2009; 169: 463-473.
11. Schmitt SK. Osteomyelitis. *Infect Dis Clin North Am.* 2017; 31: 325-338.
 12. Wang Y, Zou Y, Xie J, Wang T, Zheng X, He H, Dong W, Xing J, Dong Y. Linezolid versus vancomycin for the treatment of suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a systematic review employing meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015; 71: 107-115.
 13. Jeffrey C. Hageman, Timothy M. Uyeki, John S. Francis et al. Severe Community-acquired Pneumonia Due to *Staphylococcus aureus*, 2003-04 Influenza Season. *Emerging Infectious Diseases*, Volume 12, Number 6 - June 2006.
 14. Paharik AE, Horswill AR. The Staphylococcal Biofilm: Adhesins, Regulation, and Host Response. *Microbiol Spectr.* 2016; 4.

Patogenesi delle infezioni da *Clostridium difficile* e rischio di recidiva

Nicola Petrosillo

Dipartimento Clinico e di Ricerca in Malattie Infettive,
Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani", IRCCS

»»» Introduzione

La diarrea in ospedale e nelle altre strutture sanitarie (lungodegenze, residenze assistite, etc.) rappresenta un problema frequente; *Clostridium difficile* è l'agente causale più frequente di diarrea nosocomiale nel mondo ed è responsabile di morbosità, mortalità e allungamento della degenza ospedaliera (1).

Le caratteristiche epidemiologiche e cliniche della infezione da *C. difficile* sono allarmanti: fino al 25% dei casi di diarrea da antibiotici è attribuibile a *C. difficile*, con un tasso di mortalità dal 3 al 15% e un tasso di recidive dopo il primo episodio fino al 20% (2). In una indagine di prevalenza delle infezioni associate alle procedure assistenziali in 183 ospedali di 10 stati negli Stati Uniti, *C. difficile* è stato valutato come l'agente infettivo in testa tra gli agenti etiologici responsabili di infezioni associate alle cure sanitarie (3).

In uno studio di prevalenza europeo condotto nel 2011-12 dagli ECDC su 273.753 pazienti in 1.149 ospedali della Unione Europea, l'infezione da *C. difficile* rappresentava l'ottava infezione associata all'assistenza sanitaria in Europa con 124.000 casi ogni anno, con una mortalità attribuibile tra il 3 e il 6%, corrispondente a circa 3.700 decessi attribuibili a infezione da *C. difficile* per anno (4).

Uno dei punti critici nella gestione dei pazienti con infezione da *C. difficile* è rappresentato dagli alti tassi di recidiva osservati dopo la diagnosi e

Indirizzo per la corrispondenza:
E-mail: nicola.petrosillo@inmi.it

la terapia dell'episodio primario. Una recidiva di infezione da *C. difficile* viene definita come un ulteriore episodio di infezione dopo che i sintomi dell'episodio primario si siano risolti da almeno tre giorni, e entro 8 settimane dal completamento del trattamento dell'episodio primario (5).

In altre parole, anche quando una terapia antibiotica contro *C. difficile* venga instaurata in tempo, si stima che il tasso di recidive sia intorno al 20%; il rischio di ulteriore recidiva, dopo la prima recidiva, arriva poi fino al 65%.

Nei pazienti ospedalizzati, la recidiva di infezione da *C. difficile* è responsabile di aumentata mortalità e di diminuzione della qualità della vita. Il rischio di recidive successive arriva a condizionare lo stato di vita degli individui che presentano questa condizione e si raddoppia dopo due o più episodi di recidiva. Alla fine il paziente viene intrappolato in un "circolo vizioso" che è problematico da risolvere e rappresenta un notevole carico per le strutture assistenziali (6-8).

L'esatta conoscenza dei meccanismi patogenetici dell'infezione da *C. difficile* resta un punto essenziale per definire eventuali strategie di prevenzione e gestione clinica delle recidive di questa temibile patologia.

►► Patogenesi dell'infezione da *Clostridium difficile*

Quando le spore di *C. difficile* raggiungono l'intestino possono trasformarsi in forme vegetative causando l'infezione.

L'ambiente intestinale è particolarmente favorevole a questo batterio anaerobio, e la presenza di glicina e derivati dell'acido colico facilita la germinazione delle spore.

La modificazione della flora intestinale indotta da terapie antibiotiche ad ampio spettro ha poi un ruolo particolare nel facilitare i processi germinativi, sia per la mancata competizione di specie batteriche nei confronti di *C. difficile*, sia perché la flora normale che metabolizza i colati, impedendo quindi la germinazione delle spore, viene ridotta (9).

Oltre al consumo di antibiotici ad ampio spettro, i principali fattori di rischio per lo sviluppo di infezione da *C. difficile* sono rappresentati dall'età avanzata, dall'immunodepressione, da una malattia renale e dall'ipoalbuminemia (10-13).

Nella patogenesi dell'infezione da *C. difficile* giocano un ruolo chiave le tossine prodotte dalle forme vegetative di questo batterio, visto che *C. difficile* non è un germe invasivo. La maggior parte dei ceppi di *C. difficile* producono due principali tossine, la tossina A (TcdA) e la tossina B (TcdB), generate dai rispettivi geni *tcdA* e *tcdB* all'interno dei loci di patogenicità (PaLoc). Il ruolo di una tossina binaria prodotta da alcuni ceppi di *C. difficile* non è ancora chiaro. Di grande rilievo è il fatto che PaLoc

può essere trasferito orizzontalmente a ceppi non patogeni di *C. difficile*, cioè ceppi che non esprimono la produzione di tossine perché privi dei geni *tcdAe tcdB* (14).

I meccanismi successivi al rilascio di tossine e all'ingresso delle stesse nel citoplasma delle cellule ospiti passano attraverso le seguenti fasi (15):

1. La tossina si lega al recettore della superficie della cellula ospite, in particolare, ma non solo, ai "combined repetitive oligopeptides (CROPs)". Una volta avvenuto il legame, il complesso tossina-recettore entra nella cellula ospite attraverso un meccanismo di endocitosi e richiede la presenza di un endosoma acidificato per il meccanismo di traslocazione. L'acidificazione permette una modifica strutturale della tossina che permette l'esposizione alle regioni idrofobiche che facilitano l'ingresso della tossina stessa all'interno del citoplasma (16).
2. Il processo che porta dall'endosoma al citoplasma è chiamato traslocazione ed è mediato dalla formazione di pori sulla membrana dell'endosoma. I pori permettono il rilascio diretto delle tossine nella matrice citoplasmica (17). I ceppi di *C. difficile* ipervirulenti, es. ribotipo 027, producono tossine che, oltre ad essere in eccesso, sono anche facilitate nel passaggio dall'endosoma all'interno del citoplasma, perché le modificazioni indotte dal pH acido avvengono in condizioni di pH più elevato rispetto a quanto richiesto per le tossine di ceppi non virulenti (18).

All'interno del citoplasma le tossine rilasciano una glucosiltransferasi che inattiva, attraverso un meccanismo di glucosilazione, le proteine Rho. Queste proteine hanno varie funzioni nel citoplasma tra le quali la regolazione dell'"actin cytoskeleton", dei filamenti di miosina (fibre dello stress), della progressione del ciclo cellulare, e della divisione cellulare, così come della regolazione della fagocitosi e della produzione di citochine. In altre parole si tratta di proteine essenziali per il mantenimento della struttura cellulare e della regolazione dei vari segnali di trasduzione della cellula stessa (19).

3. La glicosilazione delle proteine Rho, con la loro inattivazione, è responsabile di un effetto a valle ("downstream") caratterizzato da danni citopatici e citotossici indotti dalle tossine.

Gli effetti citopatici sono caratterizzati da modificazioni strutturali che portano alla deformazione delle cellule e alla perdita delle giunzioni intercellulari e dei contatti tra cellula e cellula, con aumento di permeabilità epiteliali che rappresenta il meccanismo causante la diarrea (20). Inoltre, la ridotta aderenza delle cellule causa fenomeni di apoptosi e di morte cellulare, visto che i meccanismi riparativi sono mediati da citochine actino-dipendenti le quali, a causa della inattivazione delle proteine Rho, sono inibite (19, 21).

Oltre ad effetti citopatici, le tossine causano anche effetti citotossici, il principale dei quali è rappresentato dall'attivazione dell'inflammosoma che è la principale causa della colite infiammatoria indotta da *C. difficile* (22).

»» Rischio di recidiva

Dopo una infezione primaria da *C. difficile* occorre tempo prima che la flora intestinale si ricostituisca, creando un habitat microbiologico ostile alla germinazione delle spore di *C. difficile* e alla produzione delle sue tossine. Questo periodo, detto "periodo di vulnerabilità" inizia dopo alcuni giorni dalla sospensione della terapia anti *C. difficile*; il rischio di recidiva è massimo tra 14 e 24 giorni dopo l'infezione primaria (23).

La precocità di un nuovo episodio di infezione dopo un primo episodio di diarrea da *C. difficile* è caratteristico delle vere "recidive", cioè di quelle infezioni causate dallo stesso ceppo che ha prodotto l'infezione primaria. Episodi di infezione da *C. difficile* che insorgono dopo due mesi dalla infezione primaria sono verosimilmente da attribuire a reinfezioni da parte di altri ceppi di *C. difficile* rispetto a quelli causa della infezione primaria (24-26).

I fattori di rischio di recidiva sono simili a quelli dell'infezione primaria (Tabella 1), come riportato da metanalisi e revisioni sistematiche della letteratura. L'insufficienza renale cronica e la somministrazione di fluorochinoloni sembrano tuttavia avere un peso di rilievo nel rischio di recidiva (27-29). Tuttavia alcuni ricercatori hanno tentato di disegnare dei modelli predittivi.

Già nel 2009, Hu et al. tentarono di identificare fattori di rischio di recidiva di infezione da *C. difficile* da inserire in un modello clinico predittivo

Tabella 1 - Fattori di rischio di recidiva di infezione da *C. difficile*.

Età >65 anni
Precedente episodio di infezione da <i>C. difficile</i>
Insufficienza renale
Presenza di gravi comorbidità
Uso di antibiotici (non contro <i>C. difficile</i>) dopo la remissione della sintomatologia, nel periodo di follow-up
Uso di inibitori di pompa protonica
Precedente ricovero in ospedale o struttura assistenziale

(“prediction rule”) e validarlo in maniera indipendente in una coorte di pazienti. Nel modello predittivo vennero inserite tre variabili, derivate da un modello di regressione logistica multivariata, e cioè l’età >65 anni, una forma primaria grave o fulminante secondo l’indice di Horn ed uso di antibiotici dopo la diagnosi di infezione da *C. difficile*. Il valore predittivo positivo del modello risultò estremamente basso e quindi poco soddisfacente (36,8%), mentre più promettente era il valore predittivo negativo (86,7%) (30).

Nel 2014 Zilberberg et al. studiarono 4196 pazienti con infezione da *C. difficile* dal 2003 al 2009. Di questi, 425 (10,1%) svilupparono una recidiva. In un’analisi multivariata, sei fattori (insorgenza comunitaria di un caso ospedaliero, due o più ospedalizzazioni nei precedenti 60 giorni, soppressione dell’acidità gastrica, uso di fluorochinoloni e di antibiotici ad alto rischio per infezione da *C. difficile*, età avanzata) risultarono predittivi di recidiva. Il modello elaborato presentava un valore predittivo negativo del 90% (31).

Sempre nel 2014, D’Agostino et al., basandosi su fattori clinici derivanti da 2 grandi studi clinici di fase 3 elaborarono un modello per stimare il rischio di recidiva di infezione da *C. difficile*, ed inclusero nel modello finale 4 fattori di rischio indipendenti: età >75 anni, numero di episodi di diarrea nelle precedenti 24 ore (≥ 10), livelli di creatinina $\geq 1,2$ mg/dL, precedente episodio di infezione da *C. difficile* (32).

L’identificazione di tutti i fattori di rischio di recidiva di infezione da *C. difficile* è tuttavia molto più complessa e deve tener conto di vari fattori che nei vari modelli non vengono considerati perché poco studiati, come i livelli di soppressione della flora intestinale, l’ipoalbuminemia, i diversi ceppi di *C. difficile*, i livelli di tossine nel sangue e quelli di immunoglobuline anti *C. difficile*.

Quello dell’immunità è verosimilmente uno dei punti critici nella gestione dei pazienti con infezione primaria e recidiva, anche perché l’immunità umorale gioca un ruolo chiave nel proteggere da forme gravi e recidivanti.

I pazienti che dopo un episodio primario diventano portatori asintomatici di *C. difficile* hanno infatti valori elevati di immunoglobuline G dirette contro le tossine rispetto a coloro che invece permangono sintomatici. Infine, bassi livelli anticorpali contro le tossine sono associati con più elevati tassi di letalità in corso di infezione sintomatica (13, 33, 34).

Di ciò si deve tener conto nella elaborazione di regole di predizione del rischio di recidiva ed anche, verosimilmente, nella gestione clinica del paziente stesso. Di particolare importanza sembrano essere le recenti evidenze di un ruolo protettivo nei confronti delle recidive esercitato da anticorpi monoclonali diretti contro la tossina B (35).

Conclusioni

La recidiva di malattia sintomatica dopo una iniziale risoluzione dei sintomi è una complicanza relativamente frequente nell'infezione da *C. difficile* dal 20 al 30% dei casi. Il rischio di recidiva aumenta dopo il primo episodio e si raddoppia dopo ogni episodio di recidiva, fintantoché il paziente non riesce più ad uscire da un circolo vizioso, problematico da risolvere, caratterizzato da fasi di diarrea e di remissione.

L'età avanzata, l'uso di antibiotici e di inibitori di pompa protonica rappresentano importanti fattori di rischio di recidiva. L'immunità umorale, tuttavia, gioca un ruolo cruciale nel proteggere il soggetto da forme gravi o recidivanti di infezione da *C. difficile*, perché *C. difficile* non è un germe invasivo e la produzione di tossine è la chiave della patogenesi delle recidive.

Bibliografia

1. Evans CT, Safdar N. Current trends in the epidemiology and outcomes of *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis. 2015; 60: S66-S71.
2. Bartlett JG, Gerding DN. Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis. 2008; 46: S12-S18.
3. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, Lynfield R, Maloney M, McAllister-Hollod L, Nadle J, Ray SM, Thompson DL, Wilson LE, Fridkin SK: Emerging Infections Program Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use Prevalence Survey Team. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. N Engl J Med. 2014; 370: 1198-208.
4. European Centre for Disease Control and Prevention. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC; 2013.
5. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect. 2014; 20 (Suppl. 2): 1-26.
6. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Gorbach S, Sears P, Shue YK; OPT-80-003 Clinical Study Group. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med. 364: 422-31.
7. Johnson S. Recurrent *Clostridium difficile* infection: a review of risk factors, treatments, and outcomes. J Infect. 2009; 58: 403-10.
8. Kelly CP. Can we identify patients at high risk of recurrent *Clostridium difficile* infection? Clin Microbiol Infect. 2012; 18 (Suppl. 6): 21-7.
9. Burns DA, Heap JT, Minton NP. *Clostridium difficile* spore germination: An update. Res Microbiol. 2010; 161: 730-4.
10. Anthony DM, Reynolds T, Paton J, Rafter L. Serum albumin in risk assessment for *Clostridium difficile*. J Hosp Infect. 2009; 71: 378-9.
11. Miller MA, Louie T, Mullane K, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Kean Y, Seras P. Derivation and validation of a simple clinical bedside score (ATLAS) for *Clostridium difficile* infection which predicts response to therapy. BMC Infect Dis. 2013; 13: 148.

12. Islam J, Taylor AL, Rao K, Huffnagle G, Young VB, Rajkumar C, Cohen J, Papatheodorou P, Aronoff DM, Llewelyn MJ. The role of the humoral immune response to *Clostridium difficile* toxins A and B in susceptibility to *Clostridium difficile* infection: A case-control study. *Anaerobe*. 2014; 27: 82-6.
13. Di Bella S, Friedrich AW, Garcia-Almodovar E, Gallone MS, Taglietti F, Topino S, Galati V, Johnson E, D'Arezzo S, Petrosillo N. *Clostridium difficile* infection among hospitalized HIV-infected individuals: Epidemiology and risk factors: Results from a case-control study (2002-2013). *BMC Infect Dis*. 2015; 15: 94.
14. Brouwer MS, Roberts AP, Hussain H, Williams RJ, Allan E, Mullany P. Horizontal gene transfer converts non-toxicogenic *Clostridium difficile* strains into toxin producers. *Nat Commun*. 2013; 4: 2601.
15. Di Bella S, Ascenzi P, Siarakas S, Petrosillo N, di Masi A. *Clostridium difficile* Toxins A and B: Insights into Pathogenic Properties and Extraintestinal Effects. *Toxins (Basel)*. 2016; 8: 134.
16. Spyres LM, Daniel J, Hensley A, Qa 'Dan M, Ortiz-Ieduc W, Ballard JD. Mutational analysis of the enzymatic domain of *Clostridium difficile* toxin B reveals novel inhibitors of the wild-type toxin. *Infect Immun*. 2003; 71: 3294-301.
17. Genisyuerk S, Papatheodorou P, Guttenberg G, Schubert R, Benz R, Aktories K. Structural determinants for membrane insertion, pore formation and translocation of *Clostridium difficile* toxin B. *Mol Microbiol*. 2011; 79: 1643-54.
18. Lanis JM, Barua S, Ballard JD. Variations in TcdB activity and the hypervirulence of emerging strains of *Clostridium difficile*. *PLoS Pathog*. 2010; 6: e1001061.
19. Jank T, Belyi Y, Aktories K. Bacterial glycosyltransferase toxins. *Cell Microbiol*. 2015; 17: 1752-65.
20. Ottlinger ME, Lin S. *Clostridium difficile* toxin B induces reorganization of actin, vinculin, and talin in cultured cells. *Exp Cell res*. 1988; 174: 215-29.
21. Johall SS, Solomon K, Dodson S, Borriello SP, Mahida YR. Differential effects of varying concentrations of *Clostridium difficile* toxin A on epithelial barrier function of cytokines. *J Infect Dis*. 2004; 189: 2110-19.
22. Ng J, Hirota SA, Gross O, Li Y, Ulke-Lemee A, Potentier MS, Schenck LP, Vilaysane A, Seamone ME, Feng H, et al. *Clostridium difficile* toxin-induced inflammation and intestinal injury are mediated by the inflammasome. *Gastroenterology*. 2010; 139: 542-552.e3.
23. Eyre DW, Walker AS, Wyllie D, Dingle KE, Griffiths D, Finney J, O'Connor L, Vaughan A, Crook DW, Wilcox MH, Peto TE; Infections in Oxfordshire Research Database. Predictors of first recurrence of *Clostridium difficile* infection: implications for initial management. *Clin Infect Dis*. 2012; 55 (Suppl. 2): S77-87.
24. Wilcox MH, Fawley WN, Settle CD, Davidson A. Recurrence of symptoms in *Clostridium difficile* infection-relapse or reinfection? *J Hosp Infect*. 1998; 38: 93-100.
25. Marsh JW, Arora R, Schlackman JL, Shutt KA, Curry SR, Harrison LH. Association of relapse of *Clostridium difficile* disease with BI/NAP1/027. *J Clin Microbiol*. 2012; 50: 4078-82.
26. Kim J, Seo MR, Kang JO, Kim Y, Hong SP, Pai H. Clinical characteristics of relapses and re-infections in *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20: 1198-204.
27. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Rolston DD, Hernandez AV, Donkey CJ, Fraser TG. Risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015; 36: 452-60.
28. Garey KW, Sethi S, Yadav Y, Du Pont HL. Meta-analysis to assess risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect*. 2008;70: 298-304.

29. Abou Chakra CN, Pepin J, Sirard S, Valiquette L. Risk factors for recurrence, complications and mortality in *Clostridium difficile* infection: a systematic review. PLoS One. 2014; 9: e98400.
30. Hu MY, Katchar K, Kyne L, Maroo S, Tummala S, Dreisbach V, Xu H, Leffler DA, Kelly CP. Prospective derivation and validation of a clinical prediction rule for recurrent *Clostridium difficile* infection. Gastroenterology 2009; 136: 1206-14.
31. Zilberberg MD, Reske K, Olsen M, Yan Y, Dubberke ER. Development and validation of a recurrent *Clostridium difficile* risk-prediction model. J Hosp Med. 2014; 9: 418-23.
32. D'Agostino RB Sr, Collins SH, Pencina KM, Kean Y, Gorbach S. Risk estimation for recurrent *Clostridium difficile* infection based on clinical factors. Clin Infect Dis. 2014; 58: 1386-93.
33. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. N Engl J Med. 2000; 342: 390-7.
34. Warny M, Vaerman JP, Avesani V, Delmée M. Human antibody response to *Clostridium difficile* toxin A in relation to clinical course of infection. Infect Immun. 1994; 62: 384-9.
35. Gupta SB, Mehta V, Dubberke ER, Zhao X, Dorr MB, Guris D, Molrine D, Leney M, Miller M, Dupin M, Mast TC. Antibodies to Toxin B Are Protective Against *Clostridium difficile* Infection Recurrence. Clin Infect Dis. 2016; 63(6): 730-4.



ZERBAXA[®]
ceftolozano/tazobactam
E.V. (1,5 g)



MONODOSE GIORNALIERA EV/ORALE
SIVEXTRO[®]
(tedizolid fosfato) 200 mg

*Prima della prescrizione, consultare il riassunto
delle caratteristiche del prodotto fornito dalla ditta produttrice.*

Esemplare fuori commercio. Omaggio ai Sigg. Medici

ABOUT PHARMA
 **DIGITAL AWARDS 2016**
TIME TO IMPACT

 **MSD** BEST DIGITAL COMPANY

