- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.133.145.168 Sat, 12 Oct 2024, 11:43:33



*Ahimsa Carissimi,[1,7] Lorenzo Gambitta,[2,7] Roberta Marra,[3] Chiara Parati,[4,7] Vincenzo Picerno,[4,7] Filippo Urso,[6,7] Francesca Vivaldi[1,8]*
[1]Azienda USL Toscana Nord Ovest, Lucca
[2]ASST Sette Laghi, Varese
[3]ASL1 Napoli
[4]ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano
[5]Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti (Bari)
[6]AO Cosenza
[7]Componente ASC Infettivologia
[8]Coordinatore ASC Infettivologia

# Focus on: fidaxomicina

La fidaxomicina è un antibiotico appartenente alla classe degli antibatterici macrociclici.

**Nome commerciale**
Dificlir (EMA/31758/2020 EMEA/H/C/2087)[1]

**ATC**
A07AA12 (INTESTINAL ANTIINFECTIVES)[2]

**Indicazioni autorizzate**
È indicato per il trattamento delle infezioni da *Clostridioides difficile* (CDI) note anche come diarrea associata a C. difficile (CDAD) nei pazienti adulti e pediatrici con un peso corporeo di almeno 12,5 kg.

**Forma Farmaceutica**
Compressa rivestita con film contenente 200 mg di fidaxomicina, sospensione orale 40 mg/ml.

**Posologia**
La dose raccomandata secondo RCP è 200 mg (una compressa) somministrati due volte al giorno (una volta ogni 12 ore) per 10 giorni.
Le ultime Linee Guida Europee dell'ESCMID (Società europea di microbiologia clinica e malattie infettive) nei pazienti fragili con alto rischio di recidiva, suggeriscono l'uso di fidaxomicina in regime extended used (ovvero 200 mg/bid 5 gg, 200mg ogni 48h 7-25 gg).

**Meccanismo di azione**
Fidaxomicina è un battericida che inibisce la sintesi dell'RNA da parte della RNA polimerasi batterica. L'inibizione della RNA polimerasi dei Clostridi avviene ad una concentrazione 20 volte inferiore rispetto a quella dell'enzima di E. coli (1 µM vs. 20 µM), il che spiega in parte la significativa specificità dell'attività di fidaxomicina. Fidaxomicina ha dimostrato di inibire la sporulazione di C. difficile in vitro.

**Stato autorizzativo EU/ITALIA - Classificazione ai fini della rimborsabilità**
Autorizzata con procedura centralizzata europea. Classe di rimborsabilità: H.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.133.145.168 Sat, 12 Oct 2024, 11:43:33



La prescrizione, ai fini della rimborsabilità, è soggetta a compilazione della scheda di prescrizione cartacea AIFA da parte dello specialista infettivologo o, in sua assenza, da altro specialista con competenza infettivologica *ad hoc* identificato dal Comitato Infezioni Ospedaliere (CIO) istituito per legge presso tutti i presidi ospedalieri con Circolare del Ministero della Sanità n. 52/1985.
La scheda AIFA individua il paziente target eleggibile al trattamento:

- paziente naïve al trattamento con alto tasso di recidiva: paziente immunocompromesso o con gravi comorbilità;
- paziente già trattato per CDI e presentante una recidiva.

**Contesto eziologico e clinico**

L'infezione da CDI è una delle cause più frequenti di diarrea associata all'uso di antibiotici. Si stima che negli Stati Uniti mezzo milione di persone contrae l'infezione con circa 29.000 decessi all'anno. Spesso si possono sviluppare recidive entro 2 o 8 settimane dal primo episodio e queste hanno un elevato rischio di determinare la morte in pazienti sopra i 65 anni ospedalizzati.
Da un punto di vista microbiologico il CDI si presenta come un bacillo Gram+, sporigeno, producente tossine, anaerobio obbligato. I reservoir del patogeno si trovano nell'ambiente, negli animali e nelle strutture ospedaliere.
La trasmissione è oro-fecale, spesso correlata all'assistenza e per questo, in ambito ospedaliero, sono previsti l'isolamento del paziente colonizzato.
Il quadro clinico del paziente colonizzato con sintomi lievi/moderati presenta tre o più eventi giornalieri di diarrea a cui non poco frequentemente si associano febbre, dolore addominale, nausea e tenesmo rettale. A livello ematochimico si registrano un aumento degli indici di infiammazione, spiccata leucocitosi e neutropenia.
La malattia grave/severa si presenta solitamente con: danno renale acuto, disidratazione, ipoalbuminemia a cui può seguire ipotensione, colite pseudomembranosa e megacolon tossico.
A questo quadro può seguire la sepsi, in quanto l'infiammazione intestinale può diventare la porta d'ingresso per i patogeni per accedere al torrente ematico.
Nel 2021, alla luce delle nuove opportunità terapeutiche, sono state aggiornate le due principali linee guida, quella europea (ESCMID) e quella americana (IDSA), che raccomandano l'uso di fidaxomicina 200 mg come prima scelta e vancomicina 500 mg come seconda scelta.[3]
Diversi studi confermano che le risposte cliniche iniziali della vancomicina sono simili nella generalità dei pazienti a quelle della fidaxomicina; sulle recidive di CDI nei soggetti più fragili/a più alto rischio di recidiva la fidaxomicina è invece più efficace, dunque in queste categorie di pazienti la molecola andrebbe usata in via prioritaria. In Italia la scheda prescrittiva AIFA segue le linee guida internazionali rimborsando l'uso della fidaxomicina in prima linea a pazienti immunocompromessi e quindi ad alto rischio di recidiva, e riservando l'uso in recidiva a pazienti che abbiano già fatto uso di vancomicina in prima linea.
L'efficacia di fidaxomicina nel trattamento delle infezioni da CDI è stata valutata nell'ambito di due studi clinici controllati, randomizzati, di fase tre, multicentrici, in doppio cieco, di non inferiorità verso vancomicina.
Louie et al.[4] hanno arruolato 629 pazienti, istituzionalizzati e non, afferenti a 67 Centri di cui 52 negli USA e 45 in Europa, mentre Cornely et al.[5] hanno arruolato 535 pazienti, istituzionalizzati e non, afferenti a 86 Centri (41 Centri tra USA e Canada e 45 in Europa, di cui 2 in Italia). La fidaxomicina è stata utilizzata alla posologia di 200 mg/bid per 10 giorni e confrontata con vancomicina alla posologia di 125 mg ogni sei ore per 10 giorni. Il follow-up è seguito mediamente dopo 28 giorni.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.133.145.168 Sat, 12 Oct 2024, 11:43:33



Sono stati esclusi dalla coorte i pazienti che alla diagnosi presentavano CDI fulminanti o potenzialmente letali di megacolon tossico, da una storia di colite ulcerosa o morbo di Crohn, o da più di una recidiva di CDI nei tre mesi precedenti l'inizio dello studio. L'endpoint primario era rappresentato dalla percentuale di guarigione clinica, intesa come risoluzione della diarrea due giorni dopo il termine della terapia. In entrambi gli studi, la fidaxomicina è risultata non inferiore alla vancomicina in termini di percentuale di guarigione clinica; non si sono osservate inoltre differenze statisticamente significative nel tempo mediano per la risoluzione della diarrea. Gli endpoint secondari erano rappresentati invece dalla percentuale di recidive e di guarigioni globali al termine del follow-up. In entrambi gli studi, la frequenza di recidive al termine dei 28 giorni di follow-up è risultata significativamente inferiore nei pazienti trattati con fidaxomicina rispetto a vancomicina nelle prime due settimane, mentre la percentuale di guarigioni globali è risultata significativamente maggiore nei pazienti trattati con fidaxomicina rispetto vancomicina.
Un trial clinico di fase tre, multicentrico, randomizzato, in cieco (SUNSHINE)[6] ha valutato la sicurezza e l'efficacia della fidaxomicina e della vancomicina in bambini e in adolescenti, dimostrando che, rispetto alla vancomicina, la fidaxomicina è ben tollerata e ha dimostrato tassi significativamente più elevati di guarigione clinica nei bambini e negli adolescenti con CDI.

## BIBLIOGRAFIA


1. https://drugbank.com/drugs (data ultima consultazione: 09/11/2022).
2. WHOCC - ATC/DDD Index (data ultima consultazione: 09/11/2022).
3. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al.; Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America. Clinical Practice Guidelines for Clostridioides 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: 431-55.
4. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al.; OPT-80-003 Clinical Study Group. Fidaxomicin versus Vancomycin for Clostridioides difficile Infection. N Engl J Med 2011; 364: 422-31.
5. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K, et al.; OPT-80-004 Clinical Study Group. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridioides difficile in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis 2012; 12: 281-9.
6. Wolf J, Kalocsai J, Fortuny C, Lazar S, Bosis S, Korczowski B, et al. Safety and efficacy of fidaxomicin and vancomycin in children and adolescents with Clostridioides (Clostridium) difficile infection: a phase 3, multicenter, randomized, single-blind clinical trial (SUNSHINE). Clin Infect Dis 2020; 71: 2581-8.