

Descrizione di un caso di trattamento di colite necrotizzante da

Clostridioides difficile serotipo 027 con vancomicina gel rettale

D. Mengato¹, L. Pagani², I. Corbucci³, G. Felluga³, N. Sagaria³, A. Tavella¹

1. Servizio Farmaceutico, Ospedale Centrale di Bolzano, Bolzano (BZ)

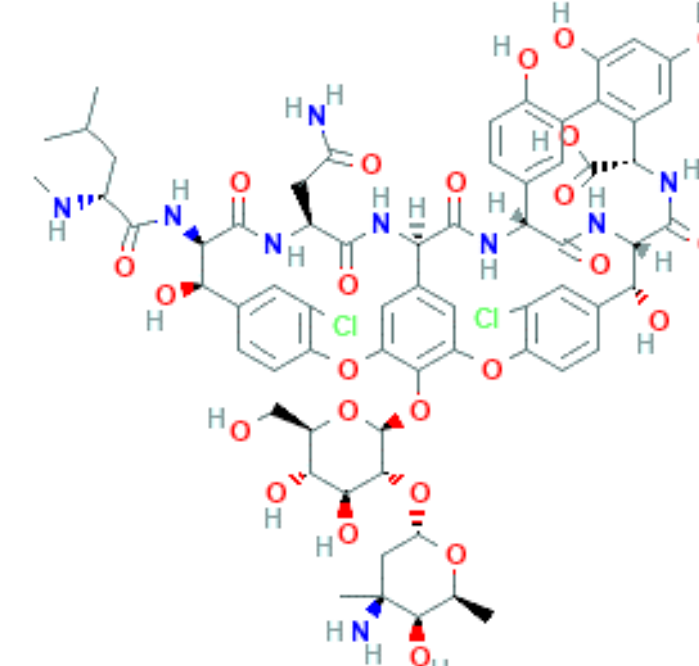
2. Antibiotic Stewardship Program, Azienda Sanitaria dell'Alto Adige, Bolzano (BZ)

3. Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università degli Studi di Padova, Padova (PD)

Introduzione

Le infezioni da *Clostridioides difficile* (CD) sono responsabili di oltre il 25% degli episodi di diarrea antibiotico-correlata nel mondo, rappresentando la prima causa di diarrea associata all'assistenza sanitaria.

Forma di infezione da CD	Terapia d'elezione
Severa	Vancomicina 125 mg/6 ore per os
Complicata	Vancomicina 500 mg/6 ore per os + metronidazolo
Paziente con ileo paralitico o altre disfunzioni coliche gravi	Vancomicina 500 mg/6 ore come irrigazione per via rettale



Vancomicina, antibiotico glicopetidico: la sua formulazione per uso rettale prevede la solubilizzazione in acqua ppi e la successiva diluizione in fisiologica. Volumi di diluizione: 500-1000 ml
Forma farmaceutica: soluzione per irrigazione rettale

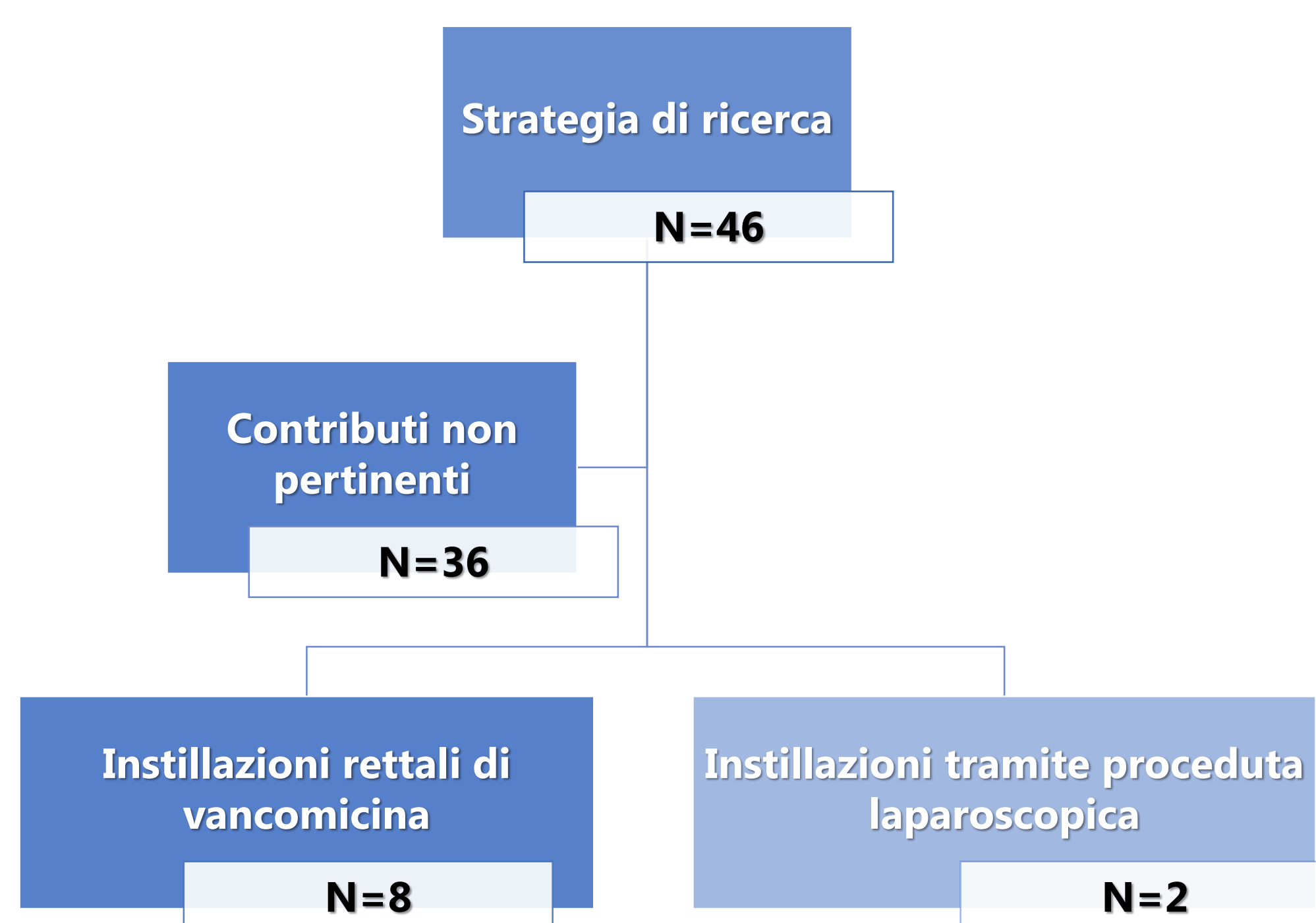
Presentiamo il caso clinico di P. Z., un paziente immunodepresso ricoverato in Terapia Intensiva con polmonite da CMV e affetto da numerose comorbidità, tra le quali una forma severa di CD serotipo 027 condizionante un intervento di colectomia totale per pancolite necrotizzante: è stato necessario studiare una forma farmaceutica ad hoc per consentirne il trattamento ottimale con vancomicina rettale, non avendo efficace possibilità di assorbimento ed azione a livello colico dopo somministrazione orale.

Materiali e metodi

È stata effettuata una ricerca in letteratura per vagliare le possibili opzioni di allestimento di vancomicina rettale. La strategia di ricerca utilizzata in PubMed è stata ("*Clostridium difficile*"[Mesh]) AND "*Vancomycin*" AND ("*Administration, Rectal*"[Mesh] OR "*rectal*" OR "*intracolonic*"). Una volta accertata l'assenza di medicinali registrati per l'utilizzo previsto, si è passati allo studio di fattibilità di una preparazione galenica che potesse rispondere alle esigenze del paziente.

Risultati (1)

La strategia ricerca ha prodotto 46 risultati, di cui 10 relative all'applicazione rettale di vancomicina.



I 10 studi selezionati descrivono i casi di 75 pazienti trattati con diversi dosaggi di vancomicina.

Dosaggio di vancomicina rettale	N° pazienti (%)
250 mg ogni 6 ore	2 (2,7)
1000 mg ogni 6 ore	49 (67,2)
500 mg ogni 6 ore	9 (12,3)
500 mg ogni 8 ore	2 (2,7)
500 mg ogni 12 ore	10 (13,7)
125 mg ogni 12 ore	1 (1,4)
totale	73 (100)

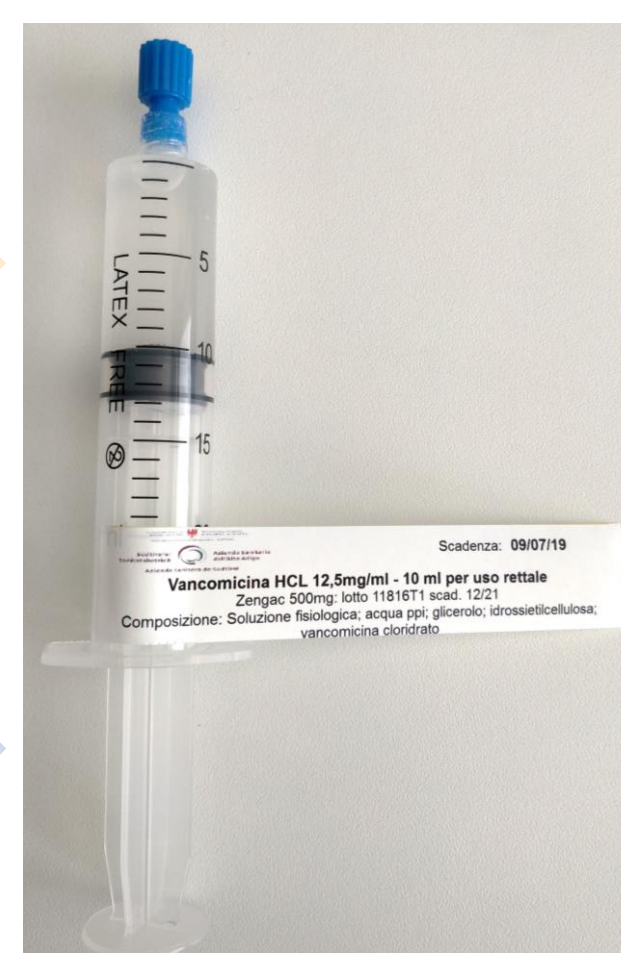
Caratteristiche del nostro caso clinico:

Challenge clinici

- Recente colectomia totale
- Temporanea perdita del controllo dello sfintere

Challenge farmaceutici

- Impossibilità di proporre grossi volumi di irrigazioni rettali
- Necessità di garantire un adeguato tempo di contatto



Risultati (2)

È stato realizzato un gel a base di idrossietilcellulosa nel quale è stata miscelata la vancomicina ricostituita. Ogni siringa contiene 125 mg di principio attivo in 10 ml di gel.

L'efficacia è stata dimostrata dalla completa risoluzione dell'infezione in meno di 7 giorni di trattamento.

Compendio Sanitario Bolzano - Economato Prov: De		Foglio di Lavorazione (REGISTRO DELLE PREPARAZIONI)		Documento n. 15 Versione 4 ALLEGATO N.1	Effettivo dal 01/01/04 Pagina 1 di 1
Data Preparazione: 02/07/2019		Paziente: P.Z.		Numero Progressivo: 00463	
Medico: L. Pagani		Paziente: P.Z.		Data Ricetta: 01/07/2019	
Forma Farmaceutica: Gel		Tariffazione: Magistrale		FORMULA Vancomicina HCL 12,5mg/ml - 10 ml per uso rettale	
Quantità per Confezione: 10g		FORMULA Vancomicina HCL 12,5mg/ml - 10 ml per uso rettale			
Confezioni: 1		Peso Totale (g): 10			
Verifica Pulizia Locali, Puliti SI		Verifica Pulizia Attrezzatura, Utensili, Confezionamento, Puliti SI			
RIFERIMENTI ALLE PROCEDURE OPERATIVE ED EVENTUALI INTEGRAZIONI					
Procedura Operativa N. 11					
1. ricostituire la vancomicina con acqua ppi nel suo flaconcino					
2. in un becker predisporre la quantità di soluzione fisiologica prevista dalla formula e diluire la vancomicina ricostituita					
3. aggiungere il glicerolo					
4. aggiungere gradualmente e sotto costante agitazione l'idrossietilcellulosa fino alla formazione di un gel omogeneo					
5. con una siringa da 60 ml prelevare il gel appena formato e portare eventualmente a volume finale di 40ml con fisiologica					
6. riportare, con l'aiuto di un rubinetto a tre vie, in siringa luer lock da 20 ml					
COMPONENTI					
	Quantità	QT. TOTALE	COSTO	VENDITA	ECC.
1 03985 vancomicina cloridrato	500 mg	0,125 g	0	0	
2 00858 acqua sterile iniettabile	10 ml	2,5 g	0	0,0052	
3 00642 idrossietilcellulosa	1 g	0,25 g	0	0	
4 00457 glicerolo	2 g	0,5 g	0,0084	0,0103	
Lotto Impiegato 2018 / 000022 06/04/18					
5 80012 SOLUZIONE FISIOLGICA 0,9%	20,5 ml	6,625 g	5,4545	13,30898	
FRASI ED AVVERTENZE DA RIPORTARE IN ETICHETTA					
Zengac 500mg; lotto 11816T1 scad. 12/21					
Composizione: Soluzione fisiologica; acqua ppi; glicerolo; idrossietilcellulosa; vancomicina cloridrato					
Prezzo Praticato: - Sost. 88,21 - Cont. 0,00 - Onor. 7,54 - Add. 0,00 - Add. Extra 0,00 - TOTALE 95,75					
Contenitore: Nessun Contenitore - Occ - 0					
Data Limite Utilizzazione: 09/07/2019					

Conclusioni

- In pazienti con infezione da CD complicata risulta determinante **garantire buoni livelli di vancomicina in situ**.
- La **somministrazione rettale**, qualora non fosse possibile quella orale, rappresenta un'opzione terapeutica molto importante che diventa addirittura **indispensabile in pazienti con ileo paralitico o sottoposti a colectomia**.
- La somministrazione di un **gel galenico di vancomicina**, rispetto alle classiche instillazioni rettali, **augmenta il tempo di contatto del farmaco con la mucosa garantendo una maggiore efficacia d'azione**.
- La **galenica clinica** risulta essere **indispensabile per garantire al paziente la miglior opzione terapeutica in considerazione del suo quadro clinico**.

Bibliografia

Kim PK, Huh HC, Cohen HW, Feinberg EJ, Ahmad S, Coyle C, Teperman S, Boothe H. Intracolonic vancomycin for severe *Clostridium difficile* colitis. Surg Infect (Larchmt). 2013 Dec;14(6):532-9. doi: 10.1089/sur.2012.158. Epub 2013 Apr 5. PubMed PMID: 23560732; PubMed Central PMCID: PMC3899947.
Akamine CM, Ing MB, Jackson CS, Loo LK. The efficacy of intracolonic vancomycin for severe *Clostridium difficile* colitis: a case series. BMC Infect Dis. 2016 Jul 7;16:316. doi: 10.1186/s12879-016-1657-1. PubMed PMID: 27388627; PubMed Central PMCID: PMC4937541.