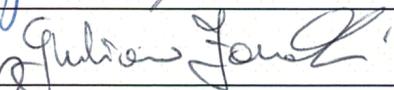
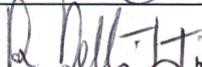
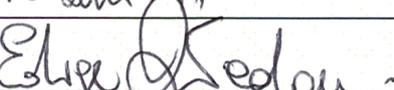
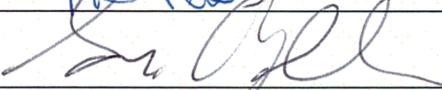
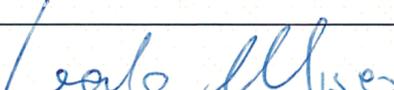




PROTOCOLLO PER
LA PREVENZIONE
E IL CONTROLLO
DELLE INFEZIONI DA
CLOSTRIDIUM DIFFICILE

Revisione 2

Ottobre 2022

GRUPPO DI LAVORO		
Prof.ssa T. Santantonio	Direttore S.C. Malattie Infettive	
Dott. G. Villone	Dirigente Medico Direzione Sanitaria	
P. Pagone	CPS Infermiere Direzione Sanitaria	
Dott. G. Fanelli	Medico in Formazione Specialistica Igiene e Medicina Preventiva	
Dott.ssa A. Carretta	Dirigente Medico S.C. Malattie Infettive	
Dott.ssa R. De Nittis	Dirigente Medico S.S.D. Microbiologia e Virologia	
Dott.ssa E. Quitadamo	Farmacista S.C. Farmacia	
Dott.ssa R. Stea	Direttore S.C. Farmacia	
Prof. L. Cipolloni	Direttore S.C. Medicina Legale	
APPROVATO		
Dott. L. Miscio	Direttore Sanitario	



INDICE

INTRODUZIONE	3
1. Eziologia e Patogenesi	3
2. Sintomatologia	4
3. Diagnosi	4
Materiale per la raccolta	5
Campione idoneo	5
Conservazione	6
Algoritmi Diagnostici	7
4. Terapia	9
5. Misure di controllo	14
6. Sanificazione ambientale	16

Allegato: Scheda di monitoraggio AIFA per la prescrizione di Fidaxomicina



INTRODUZIONE

Il *Clostridium Difficile* o come recentemente riclassificato e rinominato *Clostridioides difficile*, nonostante questo nome non sia di uso corrente, è la principale causa di diarrea e colite da antibiotici, risultando responsabile del 20-30% dei casi di diarrea associata ad essi, del 50-75% dei casi di colite e di oltre il 90% dei casi di colite pseudomembranosa.

Da circa un decennio, l'incidenza delle infezioni da *C. difficile* è in crescita nei paesi occidentali e tale fenomeno si riflette negativamente sulla mortalità, sui tempi di degenza e sui costi di terapia.

1. EZIOLOGIA e PATOGENESI

Il *C. difficile* è un batterio anaerobio, gram-positivo, sporigeno. È presente nell'intestino del 65% dei bambini sani e del 4%-15% dei soggetti adulti sani, dove la normale flora intestinale ne inibisce la crescita.

Le fasi principali della patogenesi della diarrea/colite da *C. difficile* includono la distruzione della normale flora intestinale da parte degli antibiotici, la colonizzazione intestinale ad opera di ceppi tossinogenici di *C. difficile*, la produzione di tossine (A o B o entrambe) che alterano le strutture citoscheletriche delle cellule bersaglio, da cui derivano il danno e la flogosi dell'epitelio della mucosa intestinale. La colonizzazione avviene tramite contagio per via fecale-orale. Mentre le forme vegetative del batterio sono labili e vengono uccise in ambiente acido, le spore sono acido resistenti e raggiungono il duodeno dove a contatto con la bile maturano nella forma vegetativa.

Fattori di rischio per l'infezione da *C. difficile*

I fattori di rischio per la diarrea indotta da *C. difficile* comprendono:

- Età > 65aa
- Uso protratto di antibiotici: Cefalosporine (in particolare di 3^a generazione), Penicilline (in particolare ampicillina e amoxicillina), Clindamicina, Fluorochinoloni
- Degenza ospedaliera prolungata
- Vivere in una casa di cura
- Grave malattia di base (diabete, infezione da HIV, malattia renale cronica, malattie intestinali croniche)
- Utilizzo di inibitori della pompa protonica e antagonisti dei recettori H2, chemioterapia



2. SINTOMATOLOGIA

L'infezione da ceppi enterotossigenici di *C. difficile* può causare un ampio spettro di quadri clinici, dallo stato di portatore asintomatico a forme fulminanti e fatali di colite.

Quando evidenti, i segni e i sintomi dell'infezione insorgono generalmente 5-10 giorni dopo l'inizio di un trattamento antibiotico. La diarrea può essere di modesta entità o presentarsi con più di 20 scariche al giorno di feci acquose. Coesistono con frequenza variabile, febbre (30-50%), leucocitosi (50-60%), dolore addominale (20-33%), disidratazione, nausea, ipoalbuminemia.

Le complicanze più frequenti includono:

- Megacolon tossico (letalità elevata fino al 64%)
- Perforazione del colon
- Volvolo
- Enteropatia proteino-disperdente

La recidiva dell'infezione si verifica nel 20% dei casi. Dopo la prima recidiva il rischio di recidive multiple varia tra il 40% e il 65%.

3. DIAGNOSI

L'infezione da *C. difficile* va sospettata nei pazienti con diarrea e storia di recente terapia antibiotica e in tutti i pazienti ospedalizzati da oltre 72 ore, anche se non trattati con antimicrobici. La diagnosi di infezione si basa sui segni clinici, sintomi e sui test di laboratorio.

Nella nostra azienda l'esame di laboratorio standard per la diagnosi di infezione da *C. difficile* include la ricerca dell'Antigene Glutammato Deidrogenasi (GDH) e la ricerca dei ceppi produttori di tossine A e B con metodica molecolare (v. Fig.1, Fig.2)

Quali pazienti testare per C. difficile?

❖ Pazienti degenti con:

- Diarrea al momento del ricovero non attribuibile a causa nota.
- Diarrea entro le prime 48 h in pazienti provenienti da RSA o lungo degenza o da un precedente ricovero.
- Diarrea insorta da più di 48-72 h dal ricovero.

❖ Pazienti ambulatoriali con

- Diarrea dimessi da un precedente ricovero ospedaliero da non più di 4-8 settimane
- Diarrea grave



Materiale per la raccolta

Contenitore sterile di plastica fornito di cucchiaino o contenitore sterile a bocca larga con tappo a vite.

Campione idoneo

Feci liquide-diarroiche appena emesse o semi formate appena emesse (le feci sono classe 5,6,7 della scala di Bristol, si devono adagiare sul fondo del contenitore e assumerne la forma). La quantità di campione deve essere indicativamente non meno di un cucchiaino per garantire il più possibile un risultato finale attendibile del test.

Scala di Bristol



Campione non idoneo

Non deve essere eseguita su feci formate, né su tampone rettale, (eccetto nel caso di sospetto ileoparalitico associato a *C. difficile*).



Conservazione

Il campione va consegnato al più presto in laboratorio (possibilmente entro 1 h).

In alternativa può essere conservato:

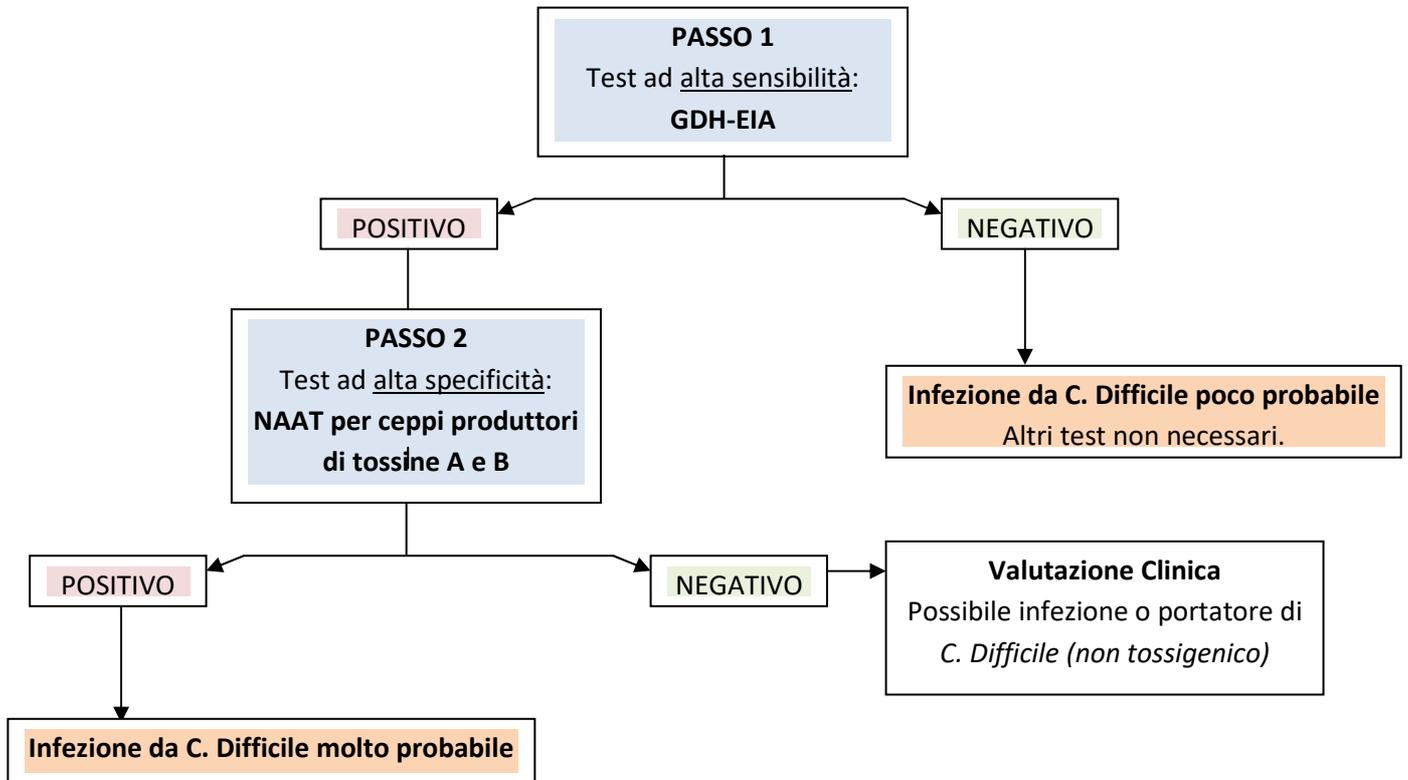
- A temperatura di 2-8 °C per non oltre 24 ore
- A temperatura di -20°C per periodi più lunghi

Dopo un primo campione positivo non è raccomandata la ripetizione del test di laboratorio durante lo stesso episodio di diarrea.

Non è raccomandato inoltre ripetere il test per dimostrare la guarigione.



Fig.1 Algoritmo Diagnostico

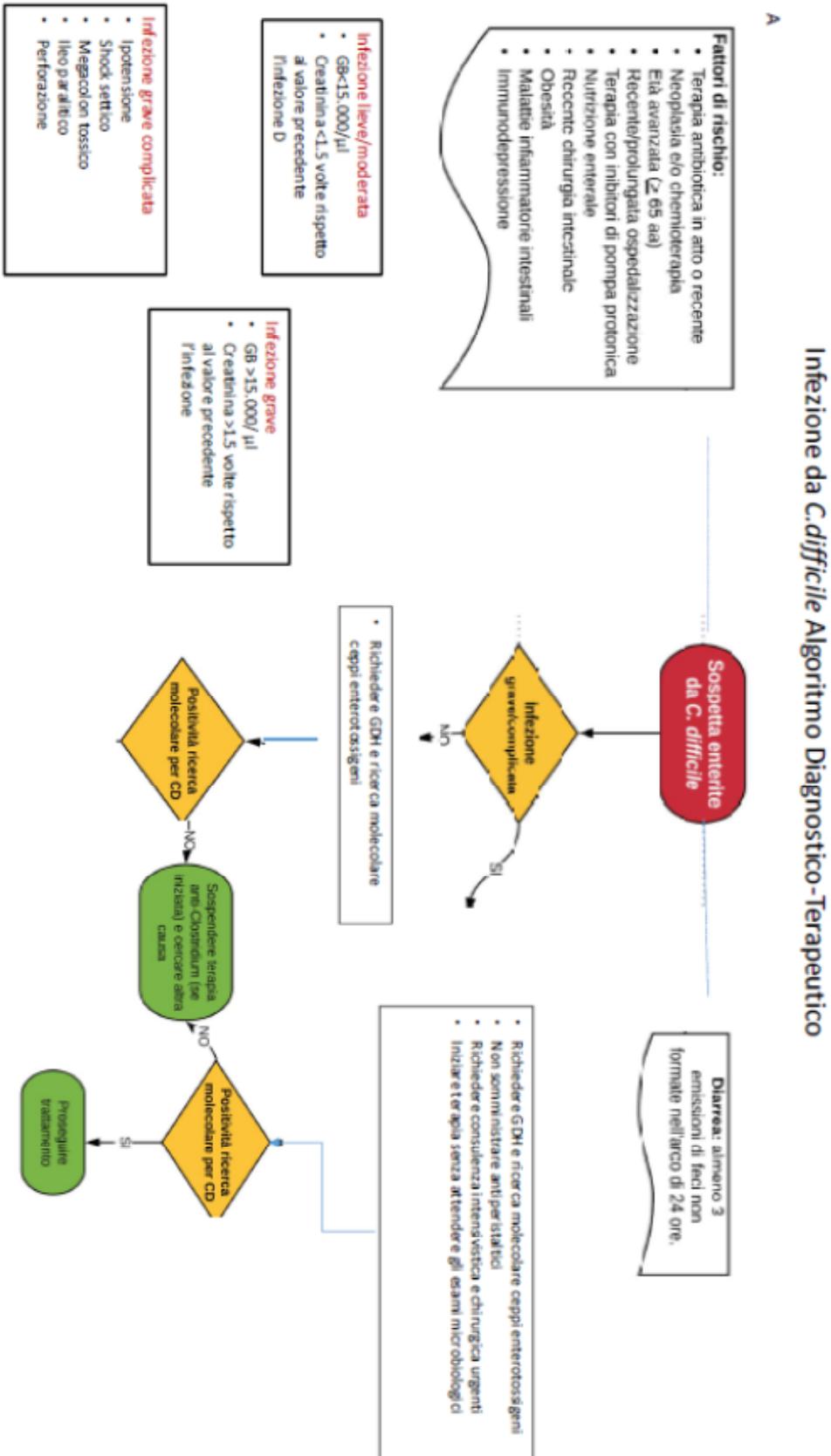


GDH: Glutammato Deidrogenasi

NAAT: test di amplificazione dell'acido nucleico



Fig.2





4. TERAPIA

L'approccio terapeutico alla colite da *C. difficile* implica la sospensione (se clinicamente consentito) del trattamento antibiotico responsabile dell'insorgenza dell'infezione ed il reintegro idroelettrolitico o la necessaria terapia di supporto. Inoltre è controindicato l'uso di farmaci che rallentino la motilità intestinale.

Gli interventi terapeutici sono rivolti a:

1. Eradicare le forme vegetative di *C. difficile* (antibiotici)
2. Correggere la disbiosi (probiotici, trapianto di feci)
3. Aumentare la risposta immune dell'ospite (anticorpi monoclonali)

TRATTAMENTO PRIMO EPISODIO

Infezione lieve o moderata (Fig.3)

Leucocitosi con GB $<15.000/\mu\text{l}$ o incremento della creatininemia ≤ 1.5 volte rispetto al valore precedente all'infezione.

- Fidaxomicina 200 mg x 2/die per 10 gg se alto rischio recidiva (età >65 aa, precedente ospedalizzazione negli ultimi 3 mesi, uso concomitante di antibiotici, infezione nosocomiale, uso di PPI). Fidaxomicina ha il più ristretto spettro di attività ed è meno dannosa per il microbioma intestinale. Recenti studi randomizzati controllati hanno dimostrato a parità di efficacia con Vancomicina, un minor rischio di recidiva con l'impiego della Fidaxomicina. Di conseguenza le linee guida internazionali ne raccomandano l'uso in prima linea (1-3).
- Quando non è disponibile Fidaxomicina, la terapia di seconda scelta è la Vancomicina somministrata per os alla dose di 125 mg x 4/die per 10 gg.
- Il Metronidazolo orale 500 mg x 3/die per 10 gg dovrebbe essere usato solo quando Vancomicina e Fidaxomicina non sono disponibili. Metronidazolo non è più raccomandato come terapia di prima linea per il trattamento dell'infezione da *C. difficile* in quanto due studi recenti randomizzati controllati hanno dimostrato l'inferiorità del Metronidazolo rispetto a Vancomicina.

Secondo la normativa AIFA, la prescrizione di Fidaxomicina è tuttora subordinata alla compilazione di una scheda di monitoraggio nominativa per paziente che ne prevede la somministrazione nel primo episodio solo per pazienti intolleranti ad altre terapie (Vancomicina) o ad alto rischio di recidiva, mentre può essere prescritta a tutti per gli episodi successivi al primo.

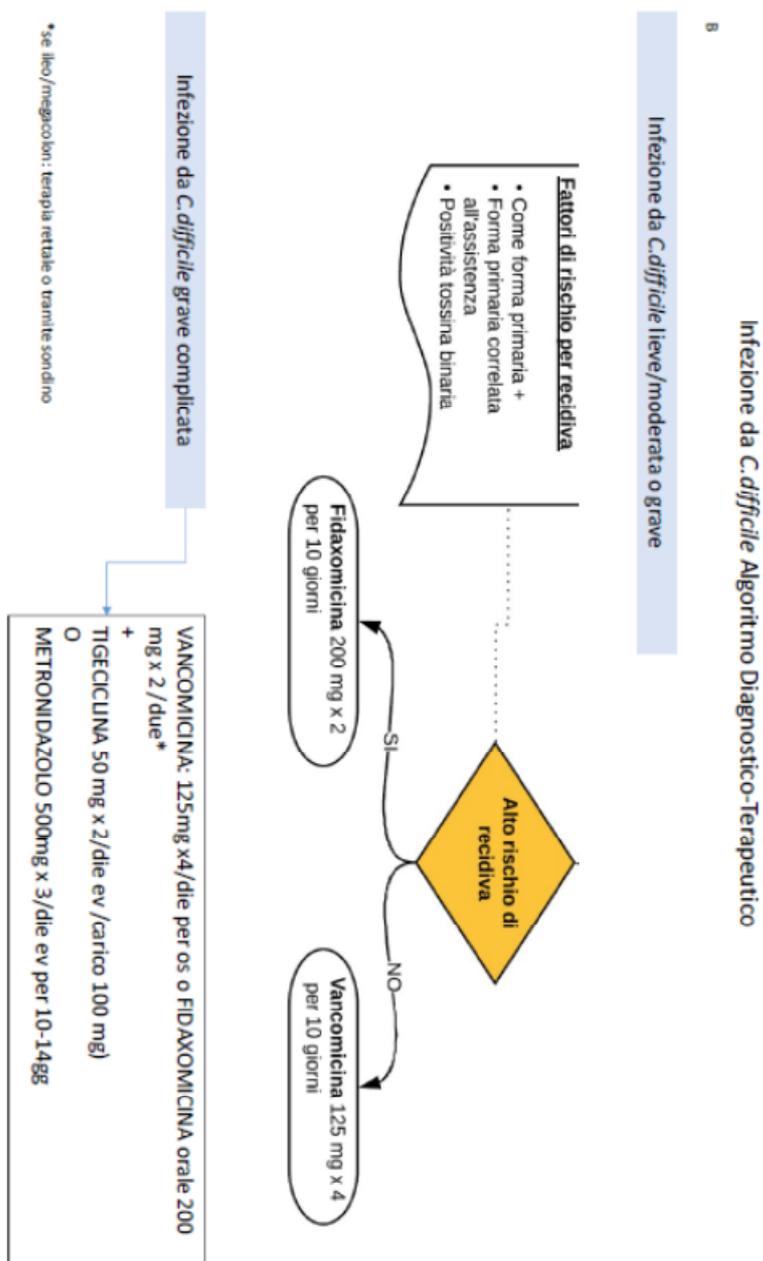


Infezione grave (Fig.3)

Leucocitosi con GB >15.000/μl o incremento della creatininemia >1.5 volte rispetto al valore precedente all'infezione.

Il trattamento raccomandato è simile a quello dell'infezione lieve o moderata.

Fig.3





Infezione grave complicata

In presenza di infezione grave complicata (ipotensione o shock settico, ileo paralitico, megacolon tossico), richiedere consulenza chirurgica ed iniziare terapia per *C.difficile* senza attendere gli esami microbiologici.

Avviare la seguente terapia: Vancomicina orale 125 mg x 4/die o Fidaxomicina 200 mg x 2/die. Non ci sono dati a supporto della superiorità di un trattamento sull'altro. Quando non è possibile la somministrazione orale, somministrare la terapia per via rettale o attraverso sondino nasogastrico.

Aggiungere alla precedente terapia Tigeciclinaev 50 mg x 2/die (100 mg dose carico) o Metronidazolo 500 mg x 3/die. La durata del trattamento dipende dall'evoluzione clinica del paziente, ma normalmente è di 10-14 giorni.

Non vi sono evidenze a favore dell'uso di alte dosi di Vancomicina orale 500 mg x 4 /die.

Gestione delle recidive (Fig. 5)

Per recidiva si intende la ripresa della diarrea entro 8 settimane dalla completa risoluzione dell'episodio precedente.

Va ricordato che la ricerca della tossina di *C. difficile* rimane positiva al termine del trattamento (motivo per il quale non va eseguito un "test di eradicazione" alla fine della terapia) e quindi la Microbiologia è scarsamente d'aiuto, specialmente nelle recidive precoci. In ogni caso, una ricerca della tossina che dia esito negativo permette di escludere la diagnosi di recidiva.

I fattori di rischio più importanti per la recidiva includono: età > 65 aa, infezione nosocomiale da *C. difficile*, ospedalizzazione nei 3 mesi precedenti, precedente infezione da *C. difficile*, continuato uso di antibiotici, PPI terapia. Il rischio di recidiva è più elevato in presenza di multipli fattori di rischio.

Treatmento del primo episodio di recidiva

- Nei pazienti trattati con Fidaxomicina → trattare con Fidaxomicina + Bezlotoxumab
- Nei pazienti trattati al primo episodio con Vancomicina → trattare con Fidaxomicina 200 mg x2/die per 10 gg.
- Considerare uso prolungato Fidaxomicina (regime pulsed di Fidaxomicina, cioè 200 mg po due volte al dì per 5 giorni e poi 200 mg po a giorni alterni dal 7° al 25° giorno (off label).



- Quando non disponibili le opzioni terapeutiche precedenti, considerare vancomicina tapered and pulsed regimen (mg 125 quattro volte al dì per 10-14 giorni + due volte al dì per 7 giorni + una volta al dì per 7 giorni + ogni 48h per 7 giorni + ogni 72h per 7giorni (off label).

Bezlotoxumab è un anticorpo monoclonale umano antitossina che si lega con alta affinità alla tossina B di *C.difficile* e ne neutralizza l'attività. Si somministra alla dose di 10 mg/kg ev in un'unica somministrazione. Bezlotoxumab previene la recidiva fornendo un'immunità passiva contro la tossina prodotta a seguito dello sviluppo delle spore di *C.difficile* persistenti o di nuova acquisizione.

La prescrizione di Bezlotoxumab è riservata allo specialista infettivologo.

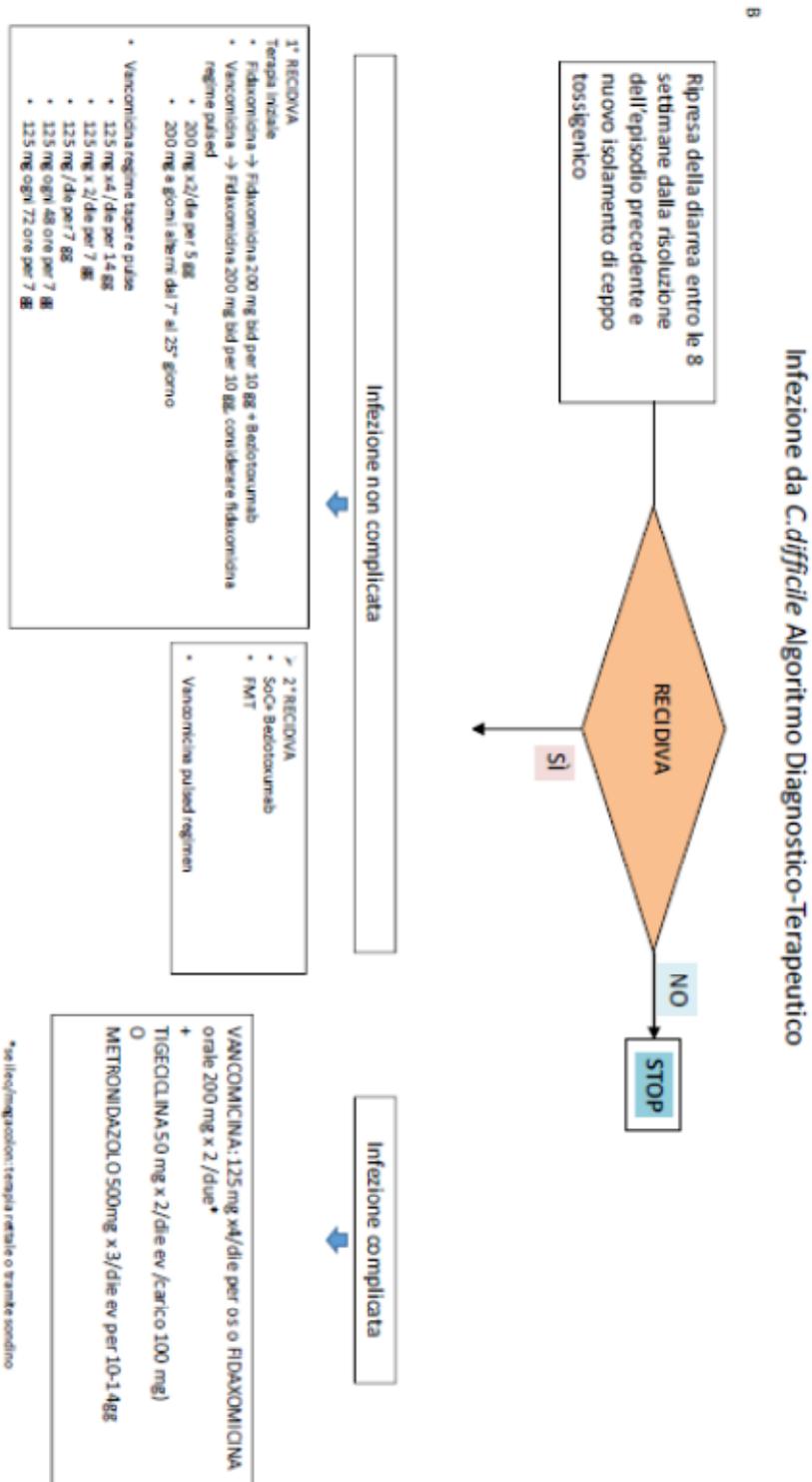
Essa deve essere fatta su scheda cartacea specifica e limitata a diagnosi microbiologica di recidiva, per soggetti oltre i 65 anni di età o con Zar score ≥ 2 o immunocompromessi. (Fig.4)

Fig.4 ZAR score

Parametro	Punteggio
Età > 60 aa	1
Albumina < 2,5 mg/dL	1
Leucociti > 15000	1
Temperatura > 38,3°C	1
Colite pseudomembranosa	2
Paziente in Terapia Intensiva	2



Fig.5





5. MISURE DI CONTROLLO

- Collocare il paziente in stanza singola con bagno; in seconda istanza è possibile l'isolamento in coorte di pazienti infetti o colonizzati dal medesimo agente eziologico; effettuare isolamento funzionale con precauzioni da contatto nel medesimo ambiente di degenza solo se non vi sono alternative possibili e comunque in assenza di incontinenza fecale;
- Identificare la stanza di degenza con un cartello;
- Le misure di isolamento devono essere applicate anche in caso di sospetto in attesa di conferma di laboratorio;
- Le misure di isolamento devono essere protratte sino a 48 ore dalla risoluzione della diarrea;
- Incoraggiare i pazienti alle buone pratiche di igiene, quali lavaggio delle mani con molta frequenza, in particolare dopo l'utilizzo del bagno, nonché fare la doccia al fine di ridurre la contaminazione da spore di *Clostridium difficile* sulla cute;
- Applicazione rigorosa delle precauzioni da contatto con utilizzo di guanti e sovracamici monouso che, una volta utilizzati, vanno conferiti nei contenitori per rifiuti sanitari pericolosi a rischio infettivo;
- Lavaggio delle mani con acqua e detergente in quanto il gel alcolico non è efficace contro le spore;
- Utilizzare, ove possibile, materiale monouso;
- Utilizzare strumenti dedicati; ove non possibile effettuare un'accurata disinfezione nel passaggio tra un paziente e l'altro con disinfettanti sporicidi compatibili con gli strumenti stessi; dette precauzioni devono essere applicate con particolare attenzione alle attrezzature di uso comune a più pazienti quali le sedie a rotelle e i sollevapazienti;
- Le macchine lavapadelle non sempre garantiscono azione chimica, meccanica, di tempo e temperatura tali da garantire un effetto sporicida; è pertanto opportuno utilizzare padelle monouso da smaltire nel maceratore, oppure padelle ricoperte da sacchetto igienico, oppure padelle personalizzate;
- In caso di utilizzo di padelle personalizzate, all'atto della dimissione del paziente, effettuare immersione per 30 minuti in una soluzione di cloroderivato 5.000 ppm; procedere quindi a lavaggio e disinfezione meccanica;
- Predisporre all'esterno della stanza di degenza un carrello con il materiale monouso necessario all'adozione delle misure da contatto;



- Predisporre all'interno della stanza di degenza un carrello con strumenti dedicati (ad esempio termometro, sfigmomanometro, fonendoscopio, saturimetro, glucometro, laccio emostatico);
- Predisporre all'interno della stanza di degenza contenitori per biancheria infetta e per rifiuti sanitari pericolosi a rischio infettivo.
- Ridurre il più possibile gli spostamenti del paziente. Qualora lo spostamento sia strettamente necessario, avvisare il personale della struttura di destinazione dello stato di soggetto infetto da *Clostridium difficile* e delle precauzioni da adottare;
- In caso di paziente incontinente limitare il più possibile durante gli spostamenti il potenziale spandimento di materiale fecale mediante posizionamento di pannolone.

Lavaggio delle mani, operatori sanitari

Gli operatori sanitari effettueranno il lavaggio delle mani, con acqua e detergente, nei seguenti momenti dell'assistenza:

- Prima del contatto con il paziente;
- Dopo il contatto con il paziente;
- Nel passaggio tra un paziente e l'altro;
- Nel passaggio tra una procedura assistenziale e l'altra sul medesimo paziente;
- Dopo in contatto con tutto ciò che sta attorno al paziente (unità paziente);
- Dopo contatto con tutte le superfici dei servizi igienici;
- Prima di indossare i guanti da utilizzare per l'assistenza;
- Dopo aver rimosso i guanti utilizzati nell'assistenza;
- Prima di una manovra da effettuare in asepsi;
- Dopo esposizione a materiale biologico;
- Dopo contatto con biancheria sporca;
- Prima di lasciare la stanza di degenza.



PRECAUZIONI PER I PAZIENTI E PER I VISITATORI

Lavaggio delle mani

Il paziente autosufficiente deve lavare le mani, con acqua e detergente, prima di mangiare e dopo l'utilizzo dei servizi igienici;

- Il paziente allettato deve essere aiutato ad effettuare l'igiene delle mani con gel alcolico o con salviettine imbevute in più momenti della giornata; questa pratica non è efficace quanto il lavaggio con acqua e detergente ma riduce comunque in modo importante la contaminazione microbica;
- I visitatori devono lavare le mani con acqua e sapone prima del contatto con il paziente, dopo il contatto con il paziente, dopo il contatto con tutte le superfici dei servizi igienici, prima di dar da mangiare, prima di lasciare la stanza di degenza.

Precauzione nella stanza di degenza

- Limitare il più possibile in numero di visitatori;
- La visita di bambini deve essere rinviata al termine dell'isolamento del paziente affetto da *Clostridium difficile*;
- I visitatori dovranno indossare guanti e camice monouso;
- Durante la visita è vietato sedersi sul letto ed appoggiare oggetti sul comodino;
- In caso di uso di telefono cellulare evitare di far toccare la superficie del telefono al paziente;
- Prima di uscire dalla stanza di degenza, guanti e camice monouso dovranno essere introdotti nel contenitore per rifiuti sanitari pericolosi a rischio infettivo;
- Dopo aver riposto camice e guanti nel contenitore, prima di uscire dalla stanza, il visitatore dovrà lavare le mani con acqua e detergente.

6. SANIFICAZIONE AMBIENTALE

Tra le misure di prevenzione dell'infezione da *C. difficile*, particolare importanza spetta alla detersione e disinfezione della stanza di degenza e del bagno.



Materiali da utilizzare negli interventi di detersione e disinfezione in presenza di infezione sospetta o accertata da *Clostridium difficile*

- Gli interventi di pulizia e disinfezione di ambienti che ospitano pazienti con infezione sospetta o accertata da *C. difficile* devono essere effettuati al termine della pulizia delle altre stanze di degenza.
- È indicato l'utilizzo di panni monouso.
- Al termine delle operazioni, i materiali riutilizzabili (carrello, secchi) devono essere detersi e disinfettati con un disinfettante a base di cloro 1.000 ppm, tempo di contatto dieci minuti.
- Il materiale monouso utilizzato deve essere conferito in un contenitore per rifiuti sanitari pericolosi a rischio infettivo.

Detersione e disinfezione della stanza di degenza in presenza di paziente con infezione sospetta o accertata da *Clostridium difficile*

- La frequenza di intervento è di due volte al giorno.
- Tutte le superfici della stanza e gli oggetti posti in vicinanza del paziente devono essere detersi e disinfettati.
- Porre particolare attenzione all'unità paziente ed alle superfici che possono essere più facilmente toccate con le mani (testiera e pediera del letto, sponde, superfici del comodino, interruttori della luce, pulsante di chiamata, maniglie, manopole dei rubinetti).
- La detersione deve essere approfondita con azione meccanica di sfregamento con successivo risciacquo.
- Alla detersione deve seguire la disinfezione con disinfettante a base di cloro 1.000 ppm, tempo di contatto dieci minuti. Se si utilizza un detergente-disinfettante, il disinfettante deve sempre essere sempre a base di cloro 1.000 ppm. In questo caso si fa un primo trattamento seguito da risciacquo e poi un secondo trattamento con un tempo di contatto di dieci minuti.

Detersione e disinfezione del bagno della stanza di degenza in presenza di paziente con infezione sospetta o accertata da *Clostridium difficile*

- La frequenza minima di intervento è di tre volte al giorno, con interventi aggiuntivi al bisogno in caso di contaminazione visibile con materiale fecale.



- Tutte le superfici del bagno devono essere deterse e disinfettate, ponendo una particolare attenzione a quelle a più frequente contaminazione (tavoletta del WC, bidet, piano della comoda, manopola del rubinetto, dispenser del sapone, interruttore della luce). Istruire i pazienti ad abbassare il coperchio copri-water prima di premere il tasto dello sciacquone per evitare la dispersione dei batteri e delle spore nell'ambiente e ridurre le possibilità di contaminazioni del bagno.

Detersione e disinfezione dell'ambiente di degenza alla dimissione o trasferimento di paziente con infezione sospetta o accertata da *Clostridium difficile*

- Alla dimissione o trasferimento del paziente, la detersione e disinfezione dell'ambiente devono essere effettuate al termine della pulizia delle altre stanze di degenza.
- Prima di iniziare le operazioni di detersione e disinfezione rimuovere e conferire nel contenitore per rifiuti sanitari pericolosi a rischio infettivo tutti i materiali d'uso presenti (sapone liquido, asciugamani in carta, carta igienica) e gli eventuali dispositivi medici monouso.
- Rimuovere le lenzuola e tutti gli altri effetti lettereci (traversa, coprimaterasso, cuscini, copriletto, coperta), collocarli negli appositi doppi sacchi per biancheria infetta e inviarli al servizio di lavanderia per lavaggio e disinfezione.
- Detergere tutte le superfici iniziando dalle zone pulite (per esempio davanzali delle finestre) per terminare con quelle sporche (servizi igienici).
- La detersione deve essere condotta in modo accurato su tutte le superfici strutturali (pavimenti, pareti) e su tutte le superfici degli arredi e delle suppellettili (testiera e pediera del letto, sponde, testaletto, pulsante di chiamata, interruttori della luce, maniglie, comodino, armadio, sedie, tavolo, asta per fleboclisi, monitor, TV).
- Far seguire alla detersione una disinfezione con un disinfettante a base di cloro 5.000 ppm, tempo di contatto 10 minuti.
- Effettuare infine il ripristino dell'ambiente.



BIBLIOGRAFIA

1. Kelly CR et al. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infections. *Am J Gastroenterol*. 2021; 116:1124.
2. Johnson S et al. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. *Clin Infect Dis*. 2021;73: e1029.
3. vanPrehn J et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *ClinMicrobiol Infect*. 2021;27: S1



ALLEGATO



**SCHEDA DI MONITORAGGIO AIFA PER LA PRESCRIZIONE DI
DIFICLIR (fidaxomicina)
(valido per una unica prescrizione)**

Centro prescrittore _____
Nome e cognome del Clinico prescrittore _____
Recapito telefonico _____

Paziente (nome, cognome) _____	Età _____
Sesso M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	Codice fiscale (CF) _____
Indirizzo _____ Tel. _____	
ASL di residenza _____ Medico curante (MMG) _____	

DIFICLIR è indicato per il trattamento negli adulti delle infezioni da *Clostridium difficile* (CDI - *Clostridium difficile* infections) note anche come diarrea associata a *C. difficile* (CDAD - *C. Difficile* - associated diarrhoea). Può essere prescritto da centri ospedalieri e territoriali del SSN in pazienti con diagnosi microbiologica di CDI/CDAD (GDH positivo *oppure* con tossina A e/o B positiva) per il trattamento:

Del primo episodio in:

- Pazienti intolleranti o che non rispondono alla terapia di prima scelta (vancomicina e metronidazolo) *oppure*
- Pazienti ad alto rischio di recidiva come:
 - Paziente immunocompromesso (trapiantato, sotto chemioterapia antritumorale, HIV positivo/AIDS, altre immunodeficienze), *oppure*
 - Paziente con altre gravi patologie concomitanti. In questo caso, specificare _____

Degli episodi successivi al primo:

- Trattamenti delle infezioni ricorrenti da CD.

Dose e durata del trattamento	
<input type="checkbox"/> Dose/die: 200 mg x 2/die	Durata prevista del trattamento: 10 giorni

Data ___/___/___

Timbro e firma del clinico prescrittore

13A07592

