

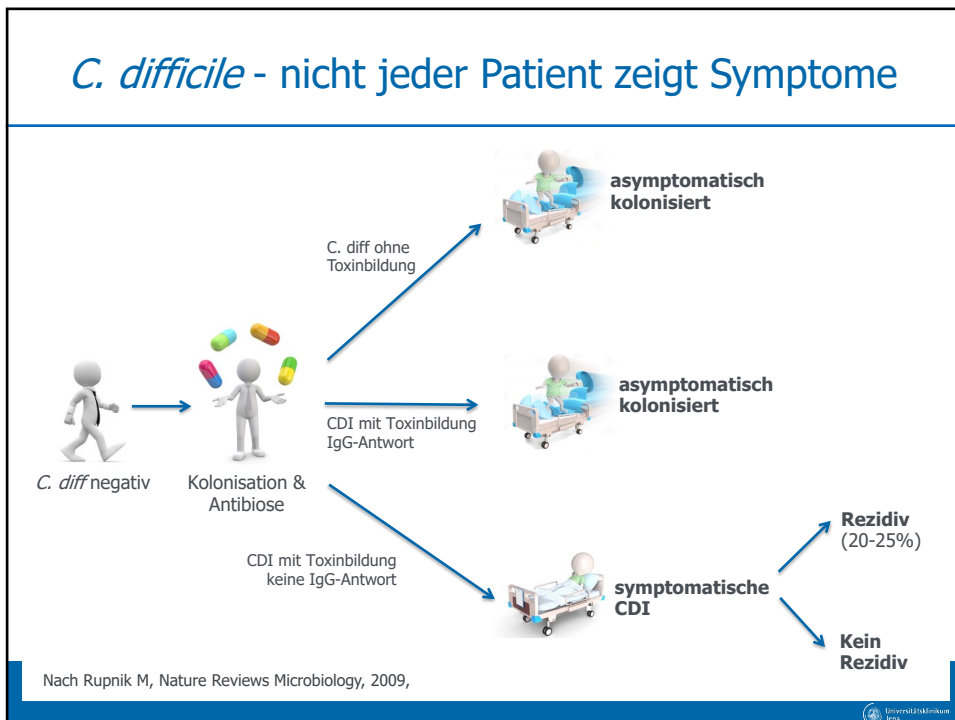
**UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
Jena**

Update *Clostridioides difficile* Erkrankungen

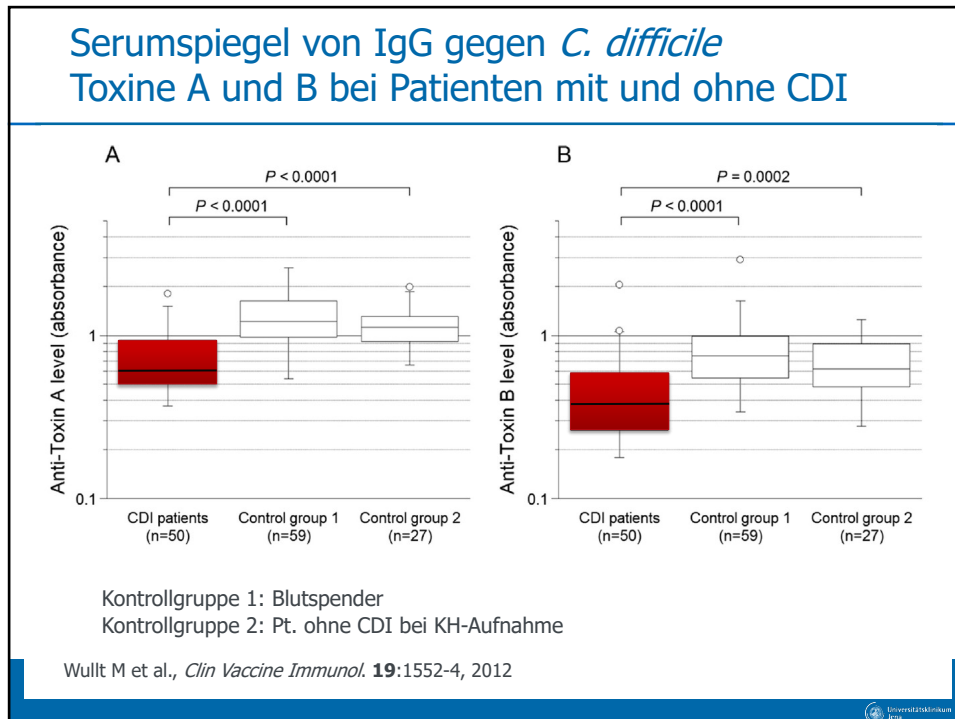
PD Dr. med. Christina Bahrs

- Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Uniklinikum Jena
- Medizinische Universität Wien, Univ. Klinik für Innere Medizin I, Klinische Abteilung für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin

1



2



3

Diagnostik – keine wirklichen Neuigkeiten

Zytotoxizitätstest (zellkulturbasiertes Verfahren)

- Goldstandard, aufwendig (3-7 Tage)
- hohe Sensitivität & hohe Spezifität

Toxin A/B AG-Test (Enzymimmunoassays)

- geringe Sensitivität (78 – <90%), hohe Spezifität

Glutamat Dehydrogenase (GDH) AG-Test (EIA)

- Hohe Sensitivität, NPV 99,8%, keine Unterscheidung von toxischen und nicht-toxischen Stämmen möglich


PCR (Toxin A u./o. B Nachweis)

- Hohe Sensitivität & Spezifität (NPV 98%), hohe Kosten
- Keine Unterscheidung aktive Infektion vs. asymp. Kolonisation (Überdiagnostik! Laxantien!)

4

Rezente Aktualisierung Therapieempfehlungen 2021

Clinical Microbiology and Infection 27 (2021) S1–S21



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com




Guidelines


European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases:
2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults

Clinical Infectious Diseases


IDSA GUIDELINES



Infectious Diseases Society of America



hiv medicine association



OXFORD

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

Stuart Johnson,¹² Valéry Lavergne,¹⁴ Andrew M. Skinner,¹² Anne J. Gonzales-Luna,⁵ Kevin W. Garey,⁵ Ciaran P. Kelly,⁶ and Mark H. Wilcox⁷

5

IDSA: Therapie für 1. CDI Episode

Erste CDI Episode (nicht fulminant)

- **Mittel der 1. Wahl:** Fidaxomicin 2 x 200mg p.os, 10 Tage
(conditional recommendation, moderate certainty of evidence)
- **Akzeptable Alternative:** Vancomycin 4 x 125mg p.os, 10 Tage
- Alternative bei nicht schwere CDI (Leukozytose ≤ 15 Gpt/l und Serum-Kreatinin $< 1,5$ mg/dL) + Vanco und Fidaxomicin nicht verfügbar:
Metronidazol 3x500mg p.os, 10-14 Tage

Erste CDI Episode (fulminant: Schock, Megacolon, Ileus)

- Vanco 4 x 500mg oral/nasogastrale Sonde + Metronidazol i.v. 3 x 500mg, Vanco-Einläufe (4 x 500mg/100ml bei Ileus)

6

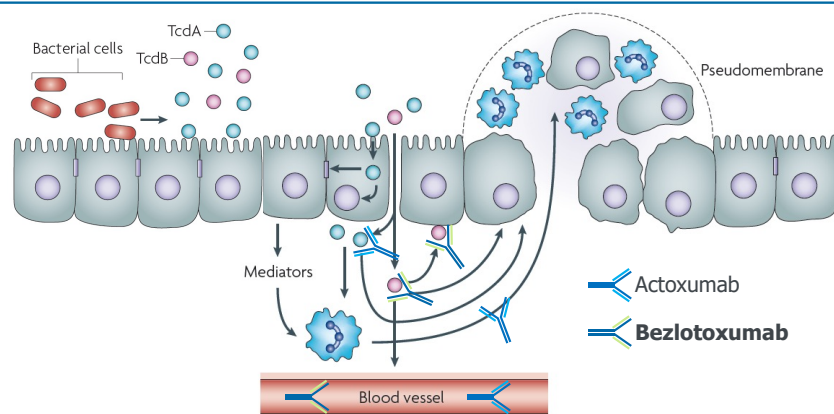
IDSA: Therapie des Rezidivs

Erstes CDI Rezidiv

- **Mittel der 1. Wahl: Fidaxomicin p.o. Standard** (2 x 200mg für 10 Tage) **oder verläng. Pulstherapie** (2 x 200mg Tag 1-5, 1 x 200mg jeden 2. Tag für 20 Tage) (conditional recommendation, low certainty of evidence)
- **Alternative: Vancomycin p.o. als Tapering/Pulstherapie** (z.B. 4 x 125mg für 10-14 Tage, 2 x 125mg für 7 Tage, 1x 125mg für 7 Tage, dann alle 2-3 Tage für 2 – 8 Wochen)
Vancomycin 4x 125mg für 10 Tage nur mehr nach Metronidazol als Initialtherapie
- **Begleitende Therapie zum SOC: Bezlotoxumab 10 mg/kg i.v. 1x** insbes. für Pat. mit CDI Rezidiv innerhalb von 6 mon (conditional recommendation, very low certainty of evidence)

7

Rezidivprophylaxe: passive Immunisierung



Toxin A (TcdA, blau): überwiegend apicale Bindung an Zellmembran
Toxin B (TcdB, pink): überwiegend basolaterale Bindung an Zellmembran

Grafik erstellt von MSD nach:
Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN, Nature Reviews Microbiology, July 2009

8

The **NEW ENGLAND**
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JANUARY 26, 2017 VOL. 376 NO. 4


Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection

M.H. Wilcox, D.N. Gerding, I.R. Poxton, C. Kelly, R. Nathan, T. Birch, O.A. Cornely, G. Rahav, E. Bouza, C. Lee, G. Jenkin, W. Jensen, Y.-S. Kim, J. Yoshida, L. Gabryelski, A. Pedley, K. Eves, R. Tipping, D. Guris, N. Kartsonis, and M.-B. Dorr, for the MODIFY I and MODIFY II Investigators*

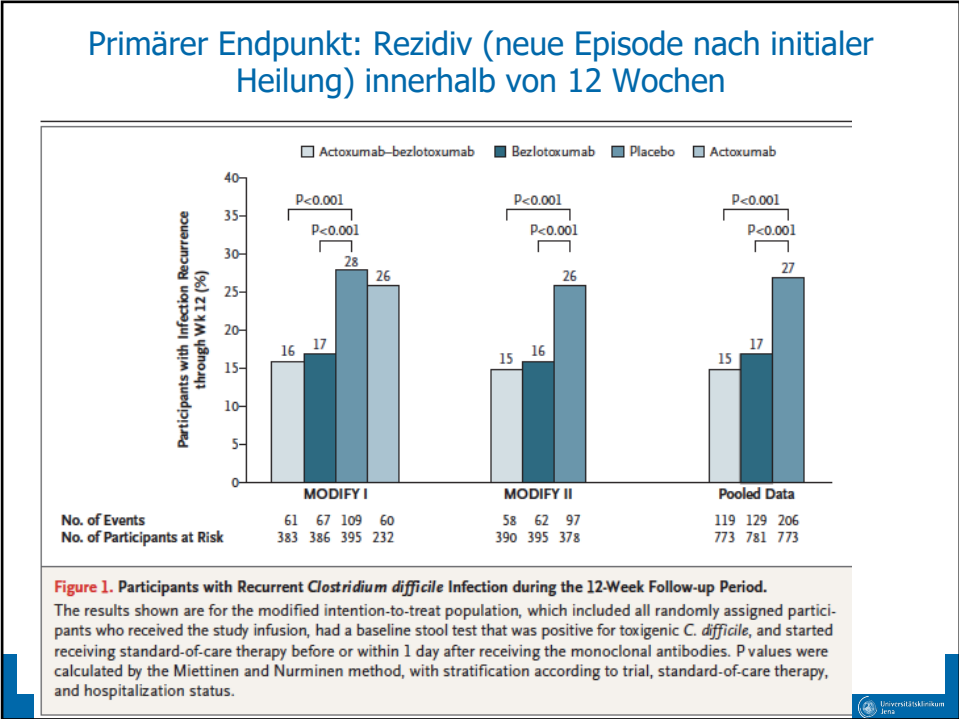
In 2 RCT Studien *Modify I* und *Modify II* erhielten Pat. mit primärer bzw. rezidivierender C. diff. Infektionen zusätzlich zum Standard of care

- Bezlotoxumab
- Actoxumab plus Bezlotoxumab
- Placebo

In Modify I wurde der Studienarm mit SOC + Actoxumab alleine nach der vordefinierten Interimsanalyse wegen fehlender Wirksamkeit gestoppt.



9



10

IDSA: Bezlotoxumab + SOC vs. SOC

1. CDI Episode (mit und ohne Risikofaktoren)



Figure 4. Forest plot, PICO 3: Post hoc subgroup analysis of CDI recurrence after ICC (follow-up 12 weeks). Data published in Gerding et al, 2018 [19] (post hoc analysis of Wilcox et al, 2017 [18]). Abbreviations: CDI, *Clostridioides difficile* infection; CI, confidence interval; ICC, initial clinical cure; M-H, Mantel-Haenszel test; PICO, Patient/Population, Intervention/Indicator, Comparator/Control, Outcome; SOC, standard of care.

CDI Rezidiv in den letzten 6 Monaten

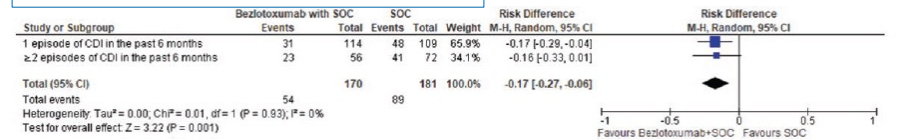


Figure 5. Forest plot, PICO 3: Post hoc subgroup analysis of CDI recurrence after ICC (follow-up 12 weeks). Data provided by company (Merck & Co., Inc.) through personal communication with the guideline panel (post hoc analysis of Wilcox et al, 2017 [18]). Abbreviations: CDI, *Clostridioides difficile* infection; CI, confidence interval; ICC, initial clinical cure; M-H, Mantel-Haenszel test; PICO, Patient/Population, Intervention/Indicator, Comparator/Control, Outcome; SOC, standard of care.

11



Stellungnahme der DGVS zum IQWiG-Bericht Nr. 641 Bezlotoxumab (Clostridium-difficile-Infektion)- Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tab. 2: Anteil der Patienten mit CDI Rekurrenz (nach klinischer Heilung der Primärinfektion) (nach 19)

	kein	ein	zwei	drei oder mehr
	Risikofaktor	Risikofaktor	Risikofaktoren	Risikofaktoren
Antibiose plus Bezlotoxumab	18,8 %	17,1 %	26,9 %	21,2 %
nur Antibiose	20,9 %	31,3 %	41,1 %	46,1 %
NNT	ca. 50	ca. 7	ca. 7	ca. 4

- Alter ≥ 65 Jahre,
- Vorgeschichte einer oder mehrerer Episoden einer CDI in den letzten sechs Monaten,
- immunsupprimiert (basierend auf dem Gesundheitszustand oder den verabreichten Medikationen, der/die zu einer Immunsuppression führen könnte(n)),
- schwere CDI,
- infiziert mit hypervirulentem Stamm (Ribotyp 027, 078 oder 244) sowie infiziert mit Ribotyp 027.

12

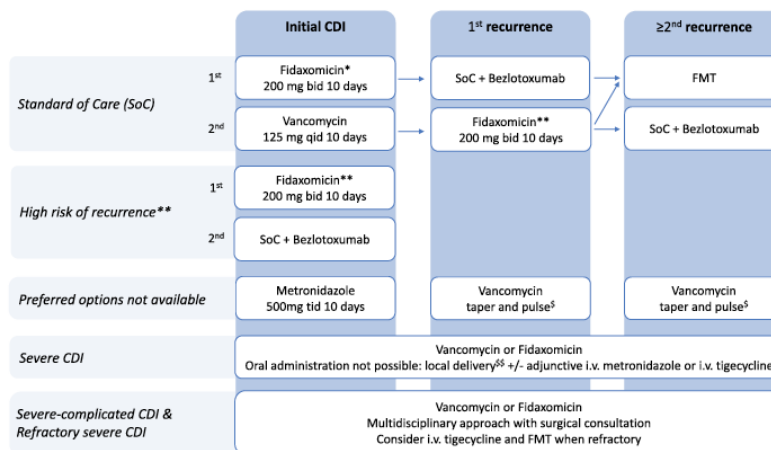
IDSA: Therapie des Rezidivs

Mehr als ein CDI Rezidiv

- Fidaxomicin p.o. Standard oder verlängerte Pulstherapie
- Vancomycin p.o. als Tapering/Pulstherapie
- Vancomycin, gefolgt von Rifaximin
(Vanco 4 x 125mg für 10 Tage, Rifaximin 3 x 400 mg für 20 Tage)
- *Fäkale Stuhltransplantation* (zumindest 3 CDI-Episoden sollten adäquat antibiotisch therapiert worden)
- Begleitende Therapie zum SOC: Bezlotoxumab 10 mg/kg i.v. 1x

13

ESCMID - Therapieempfehlungen



* Risk stratification for risk of recurrence may be applied for selective use of fidaxomicin in case of limited access or resources.
 ** Consider extended fidaxomicin: 200 mg bid on day 1-5, 200 mg q4h on day 7-25. Most important risk factor for recurrence is age >65-70 years. Additional risk factor(s) to consider are healthcare-associated CDI, prior hospitalization ≤ 3 months, prior CDI episode, continued non-CDI antibiotic use, and PPI therapy started during/after CDI diagnosis. The risk of recurrence is assumed higher with more risk factors present.
 § Vancomycin taper and pulse: 2 weeks 125 mg qid, followed by 1 week 125 mg bid, then 1 week 125 mg qd, then 1 week 125 mg q4h, and finally 125 mg q7h for 1 week.
 §§ Rectal or nasoduodenal delivery

Fig. 1. Suggested treatment algorithm.

14

ESCMID: Therapie für 1. CDI Episode

- Bei nicht schwerer CDI: STOPP der Antibiotikatherapie und strenge Observanz für 48h (good practice statement)
- **Mittel der 1. Wahl: Fidaxomicin 2 x 200mg p.os, 10d**
(*strong recommendation, moderate level of evidence*)
 - Begrenzter Zugang zu Fidaxomicin → Risikostratifizierung (good practice statement)
 - Fidaxomicin nicht verfügbar → Vancomycin 4 x 125mg p.o., 10d (strong recommendation, high level of evidence)
 - *Fidaxomicin und Vancomycin nicht verfügbar* - dann Metronidazol (strong recommendation, high level of evidence)



15

ESCMID: Therapie für 1. CDI Episode

Bei hohem Risiko für ein Rezidiv

- Extended Fidaxomicin
(weak recommendation, low level of evidence)
- Wenn Fidaxomicin nicht verfügbar ist Bezlotoxumab + SOC
cave: Pat. mit Herzinsuffizienz – strenge Nutzenrisikoabwägung

Schwere/schwer komplizierte CDI

- Vanco 4x125mg für 10d bzw. Fidaxomicin 2x200mg für 10d – gleichwertig angesehen (good practice statement)
- Bei **Verschlechterung** oder **Progression zu schwer komplizierter CDI** kann zusätzliche Gabe von Tigecyclin i.v. 2x50mg (LD 100mg) erwogen werden, **rechtzeitig Chirurg hinzuziehen**



16

Evaluation Therapieansprechen

- Stuhlfrequenz abnehmend, - konsistenz zunehmend
- Laborparameter
- Beobachtung täglich und Beurteilung nach wenigstens Tag 3 (Metronidazol 5 Tage)
- „Stuhlnormalisierung“ kann Wochen dauern
- Keine mikrobiologische Testung zur Erfolgskontrolle



17

Teicoplanin zur Therapie ?

Comparative efficacy of treatments for *Clostridium difficile* infection: a systematic review and network meta-analysis

Tomas Beinortas*, Nicholas E Burr*, Mark H Wilcox, Venkataraman Subramanian

Lancet Infect Dis 2018;
18: 1035-44

Published Online
July 16, 2018
[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30285-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30285-8)

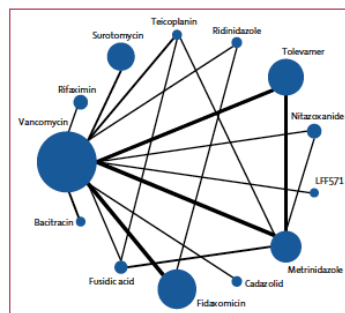


Figure 3: Network of eligible comparisons for efficacy of treatments of *Clostridium difficile*
Linewidth is proportional to the number of trials comparing every pair of treatments. The size of the circle is proportional to the number of patients assigned to receive the treatment.

18

Summary

Background Several new treatments for *Clostridium difficile* infections have been investigated. We aimed to compare and rank treatments for non-multiply recurrent infections with *C difficile* in adults.

Methods We did a random effects network meta-analysis within a frequentist setting to obtain direct and indirect comparisons of trials. We searched MEDLINE, Embase, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials, and ClinicalTrials.gov for published and unpublished trials from the creation of these databases until June 30, 2017. We included randomised controlled trials of treatments for non-multiply recurrent infections with confirmed *C difficile* in adults (at least 18 years) that reported both primary cure and recurrence rates, and we used the Cochrane Risk of Bias tool to appraise trial methods. For our analysis, we extracted the total numbers of patients with primary cure and recurrence from published and unpublished reports. The primary outcome was sustained symptomatic cure, defined as the number of patients with resolution of diarrhoea minus the number with recurrence or death.

Findings Of 23004 studies screened, 24 trials, which comprised 5361 patients and 13 different treatments, were included in the analysis. The overall quality of evidence was rated as moderate to low. For sustained symptomatic cure, fidaxomicin (odds ratio 0.67, 95% CI 0.55–0.82) and teicoplanin (0.37, 0.14–0.94) were significantly better than vancomycin. Teicoplanin (0.27, 0.10–0.70), ridinilazole (0.41, 0.19–0.88), fidaxomicin (0.49, 0.35–0.68), surotomycin (0.66, 0.45–0.97), and vancomycin (0.73, 0.56–0.95) were better than metronidazole. Bacitracin was inferior to teicoplanin (0.22, 0.06–0.77) and fidaxomicin (0.40, 0.17–0.94), and tolevamer was inferior to all drugs except for LFF571 (0.50, 0.18–1.39) and bacitracin (0.67, 0.28–1.58). Global heterogeneity of the entire network was low (Cochran's $Q=15.70$; $p=0.47$).

Interpretation Among the treatments for non-multiply recurrent infections by *C difficile*, the highest quality evidence indicates that fidaxomicin provides a sustained symptomatic cure most frequently. Fidaxomicin is a better treatment option than vancomycin for all patients except those with severe infections with *C difficile* and could be considered as a first-line therapy. Metronidazole should not be recommended for treatment of *C difficile*.

Operation

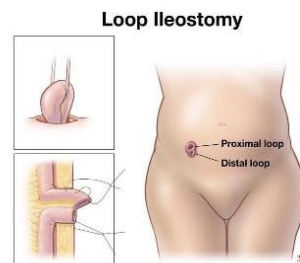
Indikation:

- Fulminanter Verlauf (schwere Sepsis/sept. Schock)
- Laktatazidose (OP bevor $>5\text{mmol/l}$), fehlendes Therapieansprechen
- Peritonitis, toxisches Megacolon, Perforation
- Mortalität: OP \ll Fortführung konservative Therapie

Methode:

- Subtotale Kolektomie mit Ileostoma
- Doppelläufiges Ileostoma mit Kolon-Lavage
- Tod: 19% vs 50%; $< 0,01$

Neal MD, Ann Surg 2011; 254 (3): 423-429



**The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE**

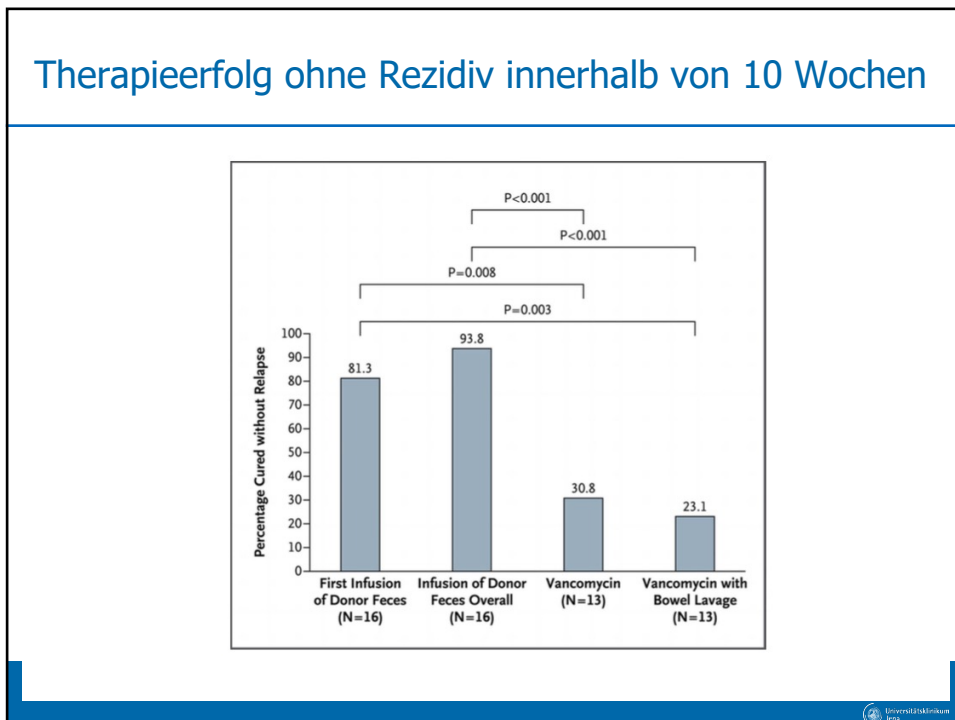
ESTABLISHED IN 1812 JANUARY 31, 2013 VOL. 368 NO. 5

**Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent
*Clostridium difficile***

Els van Nood, M.D., Anne Vrieze, M.D., Max Nieuwdorp, M.D., Ph.D., Susana Fuentes, Ph.D.,
Erwin G. Zoetendal, Ph.D., Willem M. de Vos, Ph.D., Caroline E. Visser, M.D., Ph.D., Ed J. Kuijper, M.D., Ph.D.,
Joep F.W.M. Bartelsman, M.D., Jan G.P. Tijssen, Ph.D., Peter Speelman, M.D., Ph.D.,
Marcel G.W. Dijkgraaf, Ph.D., and Josbert J. Keller, M.D., Ph.D.



22



23

Übersichtsarbeit

Fäkaler Mikrobiota-Transfer

Deutsches Ärzteblatt | Jg. 117 | Heft 3 | 17. Januar 2020

Gesicherte Indikationen, Spenderscreening und Applikationsformen

Andreas Stallmach, Arndt Steube, Philip Grunert, Michael Hartmann, Lena M. Biehl, Maria J. G. T. Vehreschild


Zusammenfassung

Hintergrund: Der fäkale Mikrobiota-Transfer (FMT) zur Behandlung der rekurrenten Clostridioides-difficile-Infektion (rCDI) wird auch in Deutschland zunehmend angewandt. Zusätzlich werden FMT in wissenschaftlichen Protokollen, aber auch in individuellen Heilversuchen durchgeführt. Ein verbindlicher Standard zum Spenderscreening und dem methodischen Vorgehen ist dabei nicht etabliert; erscheint aber aufgrund der potenziellen Gefahren, die mit einem FMT verbunden sein können, dringend nötig.

Methode: Selektive Literaturrecherche unter Einschluss nationaler und internationaler Konsensuskonferenzen.

Ergebnisse: Ein FMT ist aufgrund seiner Effektivität in der Behandlung der rCDI die Therapie der Wahl. Er ist auch bei Patienten mit Immundefizienz ein grundsätzlich nebenwirkungsarmes Therapieverfahren. Voraussetzung ist, dass ein umfangreiches Spenderscreening unter Einbeziehung aufwendiger klinischer und mikrobiologischer Untersuchungen sowie die Verwendung strukturierter Fragebögen repetitiv durchgeführt wird. Die Verwendung tiefgefrorener, verkapselter Mikrobiota in der Therapie der rCDI ist genauso effektiv wie andere Applikationsformen.

Schlussfolgerung: Aufgrund der Möglichkeiten zur Standardisierung im Vorgehen, der notwendigen Qualitätskontrollen sowie der raschen Verfügbarkeit ist eine Verkapselung des fäkalen Mikrobioms (FM) mit Lagerung bei -20° C das Vorgehen der Wahl. Bei Patienten mit rCDI sollte ein FMT mittels oraler Einnahme von Kapseln durchgeführt werden. Aktuelle Forschungsarbeiten zielen auf die Identifikation der therapeutisch aktiven Bestandteile im FM ab; eine rekombinante Herstellung wird angestrebt, ist aber noch nicht absehbar.



24

TABELLE 1

Notwendige Stuhluntersuchungen im Rahmen klinischer Prüfungen beim Spender im Screening-Prozess (nach [e2])


Bakterien/Pilze	Viren	Parasiten
Salmonella	Norovirus GI, GII	Entamoeba histolytica
Shigella	Adenovirus	Giardia lamblia
Vibrio	Astrovirus	Cryptosporidium sp.
Campylobacter	Rotavirus	Dientamoeba fragilis
Yersinia	Enteroviren (exkl. Rhinoviren)	Blastocystis hominis
Clostridioides difficile (Kultur) C. difficile Toxin B (PCR)	Aichivirus	Cyclospora, Isospora
Helicobacter pylori (Stuhl-PCR)	Sapovirus (I, II, IV, V)	Mikrosporidien
Listeria monocytogenes		Ova
enterohämorrhagische E. coli (EHEC/STEC)		
enteroaggregative E. coli (EAEC)		
enteropathogene E. coli (EPEC)		
enterotoxigene E. coli (ETEC) Hst		
enteroinvasive E. coli (EIEC)		
Plesiomonas shigelloides		
MDRO: - Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae (CRE) - Extended-spectrum-β-lactamase-resistente Bakterien (ESBL) - Methicillin-resistente S. aureus (MRSA) - Vancomycin- und Glycopeptid-resistente Enterococci (VRE, GRE)		
Candida auris		

Notwendige Blutuntersuchungen im Rahmen klinischer Prüfungen beim Spender im Screening-Prozess (nach [e2])

Bakterien	Viren	Parasiten
Treponema pallidum	Cytomegalovirus (CMV) Eppstein-Barr-Virus (EBV) Hepatitis-Virus (A, B, C, E) HIV-1, -2 HTLV-1, -2	Strongyloides stercoralis Trichinella sp. Toxoplasma gondii

Erkrankungen und Risikokonstellationen, die im Rahmen klinischer Prüfungen beim Spender im Screening-Prozess auszuschließen sind (nach [e2])

- Erkrankungen**
 - gastrointestinale Erkrankungen (eigene/familiär): Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, andere entzündliche Darmerkrankungen, Reizdarmsyndrom, chronische Verstopfung oder Diarrhö, Zöliakie, Zustand nach Darmresektion oder Magenverkleinerung
 - akute Diarrhö (eigene/Umfeld) in den vergangenen vier Wochen
 - ungeformter Stuhl in den vergangenen vier Wochen
 - frühere Typhus- (beziehungsweise allgemeine Salmonella-)Infektionen
 - Tuberkuloseerkrankung (aktuell/retrospektiv)
 - systemische Autoimmunerkrankungen (unter anderem Multiple Sklerose)
 - atopische Erkrankungen
 - neurologische oder psychiatrische Erkrankungen (Depression, chronisches Schmerz-Syndrom [Fibromyalgie, chronisches Fatigue-Syndrom etc.]
 - maligne Erkrankungen
 - metabolische Erkrankungen (Diabetes, Adipositas [BMI ≥ 30 kg/m²])
 - Risikofaktoren für Creutzfeldt-Jakob-Erkrankungen
 - Krankenhausaufenthalt in den vergangenen sechs Monaten
- medizinische Behandlung**
 - langfristige medikamentöse Behandlung (zum Beispiel Antibiotika, Immunsuppressiva, Protonenpumpenhemmer, systemische antineoplastische Mittel)
 - Antibiotikabehandlung in den vergangenen drei Monaten
 - Proband an klinischen Studien in den vergangenen sechs Monaten
- Reisen**
 - in den vergangenen sechs Monaten Reisen in Länder mit erhöhtem Risiko für infektiöse Darmerkrankungen
- soziale Faktoren**
 - Hochrisiko-Sexualverhalten
 - Oefingnisaufenthalt
 - Drogengebrauch
 - Körpermodifikationen wie Tattoo, Piercing etc. in den vergangenen sechs Monaten
 - Bluttransfusionen in den vergangenen fünf Jahren
 - berufliche Tätigkeit im Krankenhaus oder in anderen Institutionen des Gesundheitssystems mit Patientenkontakt bzw. in der Landwirtschaft



25

Prävention

- Antibiotic Stewardship 👍
- Aktive Immunisierung 👍
- Passive Immunisierung → ausgewählte Patienten insbesondere bei Vorliegen mehrere Risikofaktoren
- Probiotika – uneinheitliche Datenlage
- Antibiotikaphylaxe → ggf. bei ausgewählten Patienten mit multiplen Rezidiven

26

Safety, immunogenicity, and efficacy of a *Clostridioides difficile* toxoid vaccine candidate: a phase 3 multicentre, observer-blind, randomised, controlled trial

Guy de Bruyn, David L Gordon, Theodore Steiner, Paul Tambyah, Catherine Cosgrove, Mark Martens, Ehab Bassily, Eng-Soon Chan, Dhaval Patel, Josh Chen, Julian Torre-Cisneros, Carlos Fernando De Magalhães Francesconi, Richard Gesser*, Robert Jeanfreau, Odile Launay, Thelma Laot, Rayo Morfin-Otero, Ernesto Oviedo-Orta, Yoon Soo Park, Franco M Piazza, Christine Rehm, Enrique Rivas, Steve Self, Sanjay Gurunathan

Findings Between July 30, 2013, and Nov 17, 2017, we enrolled and randomly assigned 9302 participants to the *C difficile* vaccine candidate group (n=6201) or to the placebo group (n=3101). 6173 (99·5%) participants in the *C difficile* vaccine candidate group and 3085 (99·5%) participants in the placebo group received at least one dose of the vaccine. The study was terminated after the first planned interim analysis because of futility. In the *C difficile* vaccine candidate group, 34 *C difficile* infections were reported over 11 697·2 person-years at risk (0·29 infections per 100 person-years [95% CI 0·20–0·41]) compared with 16 *C difficile* infections over 5789·4 person-years at risk in the placebo group (0·28 infections per 100 person-years [0·16–0·45]), indicating a vaccine efficacy of –5·2% (95% CI –104·1 to 43·5). In the *C difficile* vaccine candidate group, 2847 (46·6%) of 6113 participants reported an adverse event within 30 days of injection compared with 1282 (41·9%) of 3057 participants in the placebo group. The proportion of participants who had an adverse event leading to study discontinuation was 4·8% in both groups (296 participants in the *C difficile* vaccine candidate group and 146 participants in the placebo group). 1662 (27·2%) participants in the *C difficile* vaccine candidate group reported at least one serious adverse event compared with 851 (27·8%) participants in the placebo group.

Interpretation In adults at risk for *C difficile* infection, a bivalent *C difficile* toxoid vaccine did not prevent *C difficile* infection. Since the *C difficile* vaccine candidate met the criteria for futility, the study was terminated and clinical development of this vaccine candidate was stopped.

Funding Sanofi Pasteur.

Lancet ID, Sept 2021

27

Phase 3 CLOVER Trial for Pfizer's Investigational Clostridioides Difficile Vaccine Indicates Strong Potential Effect in Reducing Duration and Severity of Disease Based on Secondary Endpoints



17.500 Erwachsene > 50 Jahre → CDI: 17 Pat. vs. 25 Pat. in Placebogruppe
→ prim. Endpunkt nicht erreicht

The two primary efficacy endpoints in CLOVER were first primary episode of CDI ≥14 days following completion of the third dose and first primary episode of CDI ≥14 days following completion of the second dose. Vaccine efficacy under the primary endpoint was 31% (96.4% CI -38.7, 66.6) following the third dose and 28.6% (96.4% CI -28.4, 61.0) following the second dose for the *C. difficile* vaccine candidate. For all CDI cases recorded 14 days post dose 3, vaccine efficacy 49%, 47% and 31% up to 12 months, 24 months and at final analysis, respectively.

A highly favorable potential benefit was noted in reducing the duration and severity of disease. The pre-specified secondary endpoint of the proportion of participants who sought medical attention for CDI showed a 0-11 case split, corresponding to 100% vaccine efficacy. None of the participants with CDI in the vaccine group (0 out of 17; n=8,766) required medical attention (including hospitalization) compared to 11 (out of 25; n=8,769) in the placebo group. In addition, the median CDI duration was 1 versus 4 days and the mean duration was 3 versus 16 days comparing vaccine to placebo, corresponding to a 75% and 80% reduction in disease episode, respectively, in vaccinated people.

<https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/phase-3-clover-trial-pfizers-investigational-clostridioides>, Tuesday, March 01, 2022 - 06:45am



28

ESCMID Leitlinie – Prophylaxe mit CDI-Antibiotika

- **Routine prophylaxis with anti-CDI antibiotics when on systemic antibiotic treatment is not recommended.** *Good practice statement*
- **In very selected patients with a history of multiple recurrent CDI precipitated by systemic antibiotic use, prophylaxis with microbiota sparing anti-CDI antibiotics may be warranted, after carefully balancing the risk and benefits, and after consultation with an Infectious Diseases or Clinical Microbiology specialist.** *Good practice statement*



29

Zusammenfassung

- Erntzunehmendes Problem i.R. einer AB-Tx (4% der Pat.)
- 20-25% der Patienten bekommen ein Rezidiv
- Prävention! – ABS, Hygiene
- Haupteckpfeiler der Therapie:
 - STOPP Antibiotikatherapie
 - ~~Metronidazol~~, insbes. Fidaxomicin, Vancomycin
 - Bei schweren Verläufen frühzeitig an OP denken
- Bezlotoxumab als Zusatz zur Standardtherapie bei hohem Rezidivrisiko gewinnt an Bedeutung