Carlo Poma

Sistema Socio Sanitario
Regione Lombardia
ASST Mantova

Mantova, MAMU
6 Ottobre 2023



Strategie di controllo dell'infezione da Clostridioides difficile

Gianni Gattuso
SC Malattie Infettive - SS Gestione ICA
ASST Ospedale "Carlo Poma"
MANTOVA

The most frequently reported types of HAI were:

respiratory tract infections (21.4% pneumonia and 4.3% other LTRI),

urinary tract infections (18.9%),

surgical site infections (18.4%),

bloodstream infections (10.8%) and

gastro-intestinal infections (8.9%), with C. difficile infections (CDI)

accounting for 44.6% of the latter or 4.9% of all HAI.

Suetens C et al Euro Surveill 2018

Redefining ESKAPE…as ESCAPE

Proposed revisions capture additional pathogens

E	Enterococcus faecium	
S	Staphylococcus aureus	
C	Clostridium difficile	Acknowledges the growing virulence of C. difficile
A	Acinetobacter baumannii	
P	Pseudomonas aeruginosa	
E	Enterobacteriaceae	Enterobacteriaceae captures K. pneumoniae, Enterobacter spp., and other resistant species including Escherichia coli and Proteus spp.

Peterson LR. Clin Infect Dis. 2009

Nosocomial diarrhea may be due to infectious and non-infectious causes

- AB-associated diarrhea occurs in 3% to 30% of pts on AB in hospital
  - Clostridium difficile is the most important cause
  - Other causes poorly understood
    - Staph aureus
    - Candida spp
    - Enterotoxigenic C. perfringens
    - Salmonellosis

- C. difficile occurs in
  - 20% to 30% of pts with AB-associated diarrhea
  - 50% to 75% of those with AB-associated colitis
  - >90% of those with AB-associated pseudomembranous colitis

- In USA:
  --200-400 millions cases/year
  --1.8 millions in hospital
  --3100 deaths/year

Risk factors for CDI

- Older age (> 65 years)
- Altered microbiome
- Antibiotic use (increased risk related to duration and number of atb)
- Hospitalization (increased risk related to duration of atb)
- ICU stay

The Attributable Burden of Clostridium difficile Infection to Long-Term Care Facilities Stay: A Clinical Study

Karanika S. et al. J of Am Geriatric Soc 2017

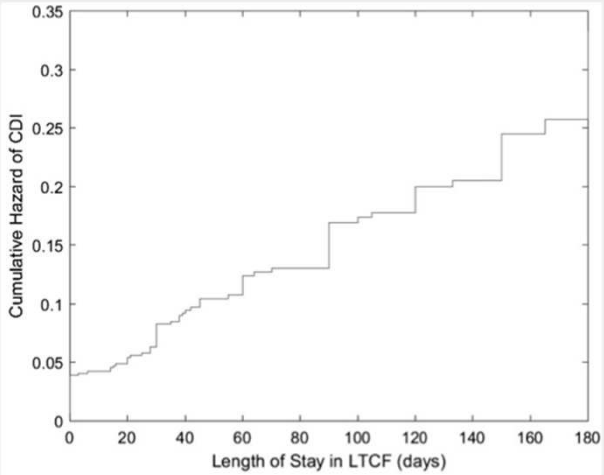


Figure 2. Kaplan Meier graph. Cumulative hazard of CDI based on length of stay in LTCFs (days). First 6-month period is depicted.

Table 1. CDI Prevalence Between LTCF and Community Residents, Subgrouping Per Age and Length of Stay in LTCFS

	LTCF Residents		Community Residents		
	With CDI	Without CDI	With CDI	Without CDI	*P* Value
Total Population	145	503	68	999	<.001
Subgrouping per Age					
18–64 years	45	187	43	746	<.001
≥65 years	100	316	25	253	<.010
Length of Stay in LTCFs (mean in days ± SD)	295.61 ± 363.96	148.20 ± 323.44	N/A	N/A	<.001

CDI, Clostridium difficile infection; LTCF, long-term care facilities; SD, standard deviation.

Prevenzione della CDI

1) Prevenzione "farmacologica"

2) Prevenzione della trasmissione

3) Prevenzione delle recidive

Prevenzione della CDI

1) Prevenzione "farmacologica"

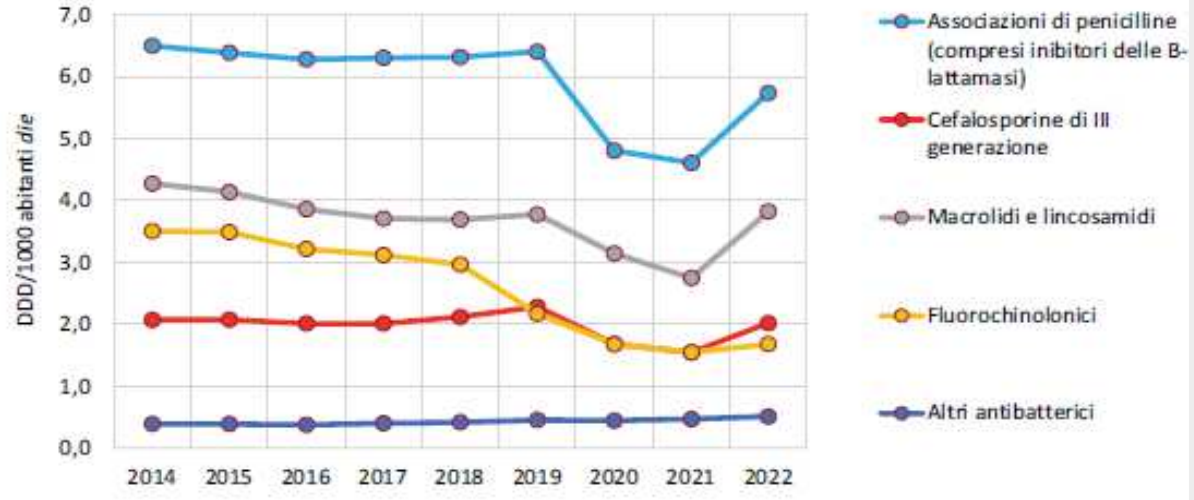
PRINCIPALI INDICI DI SPESA, DI CONSUMO E DI ESPOSIZIONE

Antimicrobici per uso sistemico

Spesa pubblica* in milioni di euro (% sul totale)	**2.616,4**	**(10,6)**
Δ % 2022-2021		4,9
Range regionale spesa lorda *pro capite*:	30,4	48,8
DDD/1000 ab *die (% sul totale)**	**21,1**	**(1,6)**
Δ % 2022-2021		16,2
Range regionale DDD/1000 ab *die*:	13,1	26,7

* *comprende la prescrizione convenzionata e gli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche*

Figura 3.4.1b Antibiotici, andamento temporale 2014-2022 del consumo (DDD/1000 abitanti *die*) dei sottogruppi a maggior spesa



AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

REPORT AIFA 2022

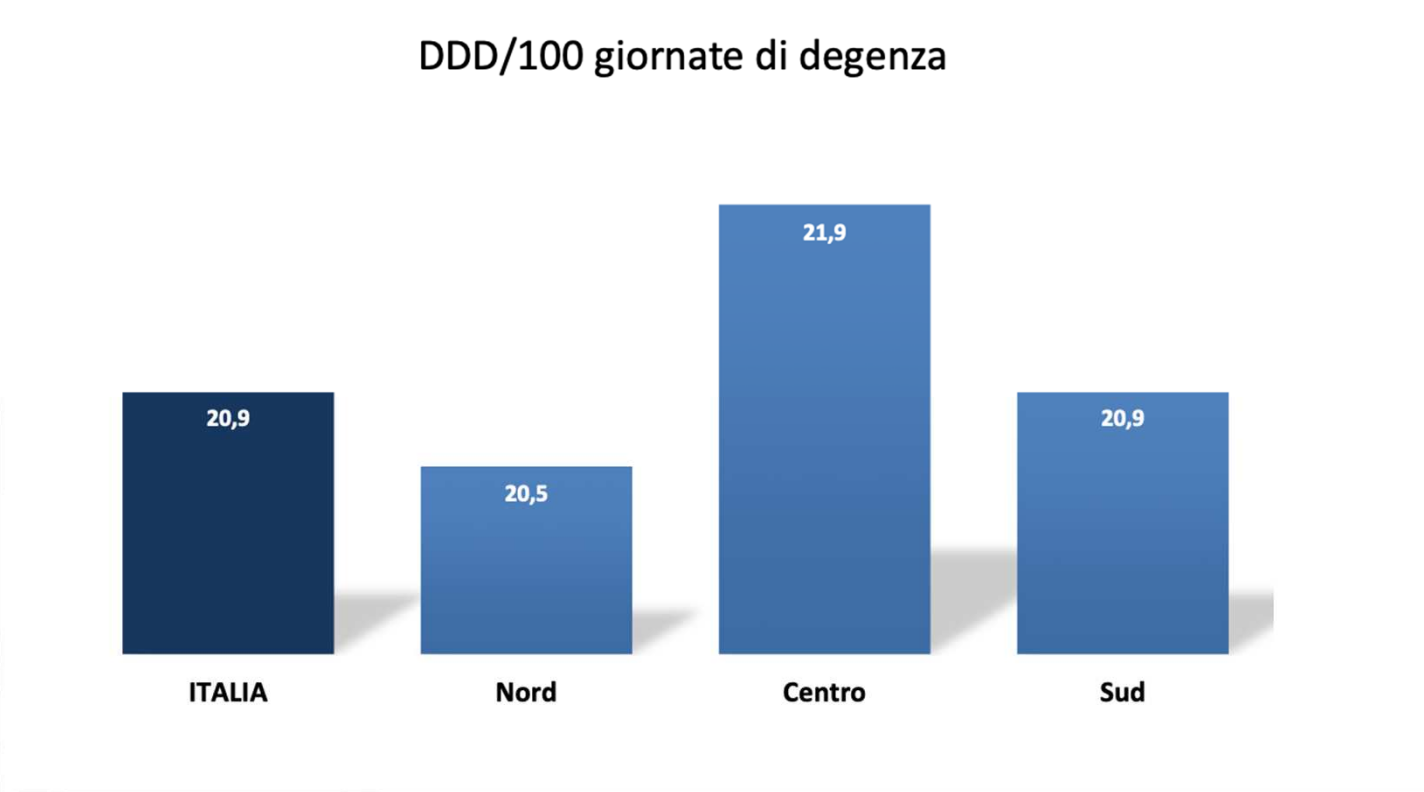
Figura 3.4.1a Antibiotici, andamento temporale 2014-2022 del consumo e del costo medio per giornata di terapia



- Nel 2022 si assiste a una ripresa dei consumi degli antibiotici sistemici, attestandosi su un valore di 16,1 DDD/1000 abitanti die (+24,0% rispetto al 2021), a cui corrisponde una spesa pro capite di 13,22 euro (+19,2% rispetto all'anno precedente; Figura 3.4.1a e Tabella 3.4.1a), mentre il costo medio per DDD, dopo un aumento nel 2021 rispetto al 2020, registra una diminuzione nel 2022 del 3,9% ed è pari a 2,24 euro.

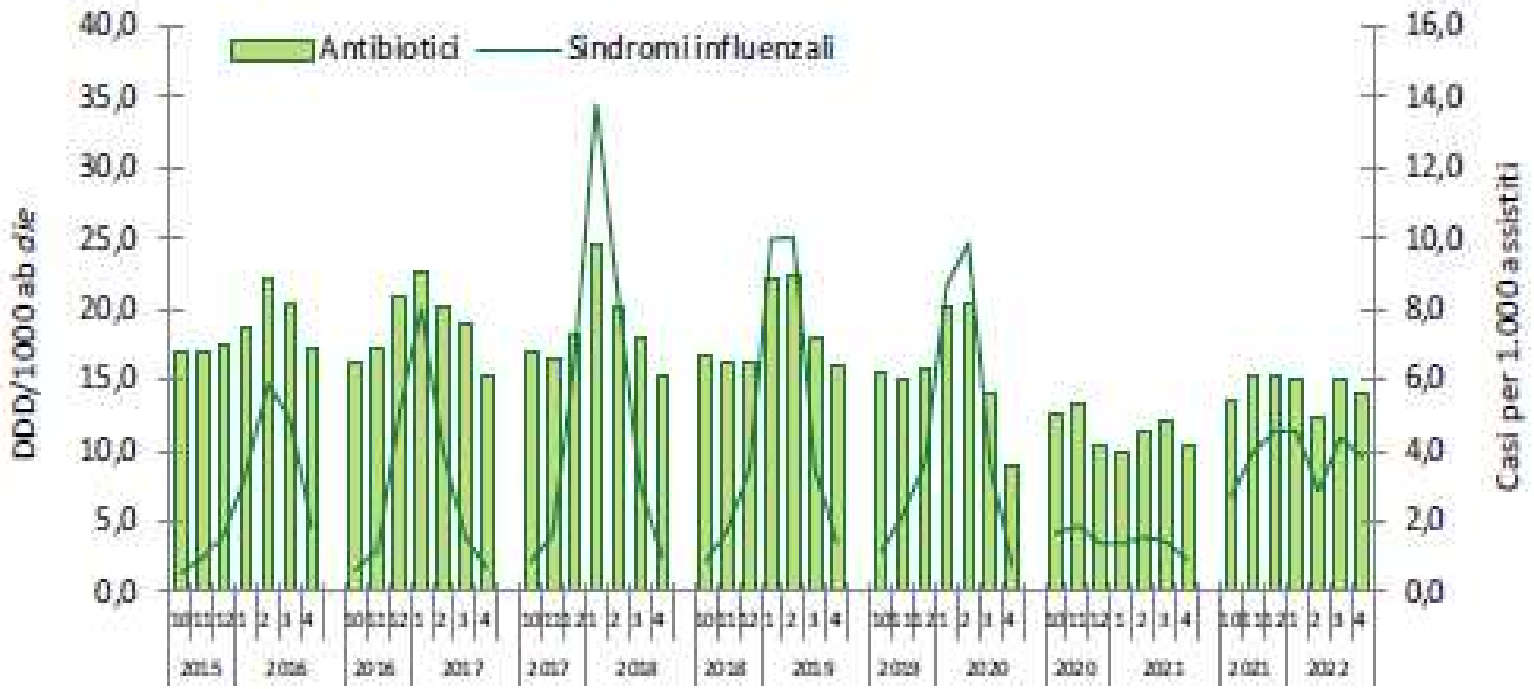
Nel 2022 si assiste a una ripresa dei consumi degli antibiotici per uso sistemico, dopo la forte riduzione osservata durante la pandemia da COVID-19. Gli aumenti più rilevanti hanno interessato le associazioni di penicilline (compresi gli inibitori delle beta-lattamasi), che coprono un terzo dei consumi, i macrolidi e lincosamidi e le cefalosporine di terza generazione. Questi dati, anche alla luce di quanto recentemente vissuto con la pandemia da COVID-19, suggeriscono da un lato la necessità di linee di indirizzo antibioticoterapico per il territorio, con correlate campagne di sensibilizzazione per arginare gli incrementi osservati e dall'altro la necessità di avviare verifiche e più articolate analisi di approfondimento; ad esempio, si potrebbe condurre un *cross-match* dei dati su piattaforme quali Premal o con DataBase microbiologico/epidemiologico, al fine di correlare i trend di incremento dei consumi in relazione a dati delle microbiologie, alle segnalazioni delle patologie infettive ed eventualmente anche di ricovero, così da evidenziare eventuali incrementi della diffusione di batteri patogeni. Quest'ultima riflessione deriva anche dall'incremento osservato nel consumo dell'amoxicillina/acido clavulanico ed amoxicillina da sola, che potrebbe trovare una sua spiegazione parziale nell'incremento di infezioni da streptococco gruppo A registrate in tutta Europa ed anche in Italia, come possibile effetto post-COVID-19 per una ridotta esposizione antigenica.

Consumi di antibiotici rilevanti per terapia infezioni MDR (assistenza ospedaliera, 2020)



22,7% consumo ospedaliero
+24,6% rispetto a 2019

Figura 2.17 Correlazione tra consumo (DDD/1000 ab *die*) di antibiotici sistemici (J01) in assistenza convenzionata e incidenza di sindromi influenzali (casi per 1000 assistiti) nel periodo 2015-2021



Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis

Lancet Infect Dis 2017; 17: 990–1001

David Baur, Beryl Primrose Gladstone*, Francesco Burkert, Elena Carrara, Federico Foschi, Stefanie Döbele, Evelina Tacconelli*

Reductions in the incidence of CDI: 32%; p=0·0029

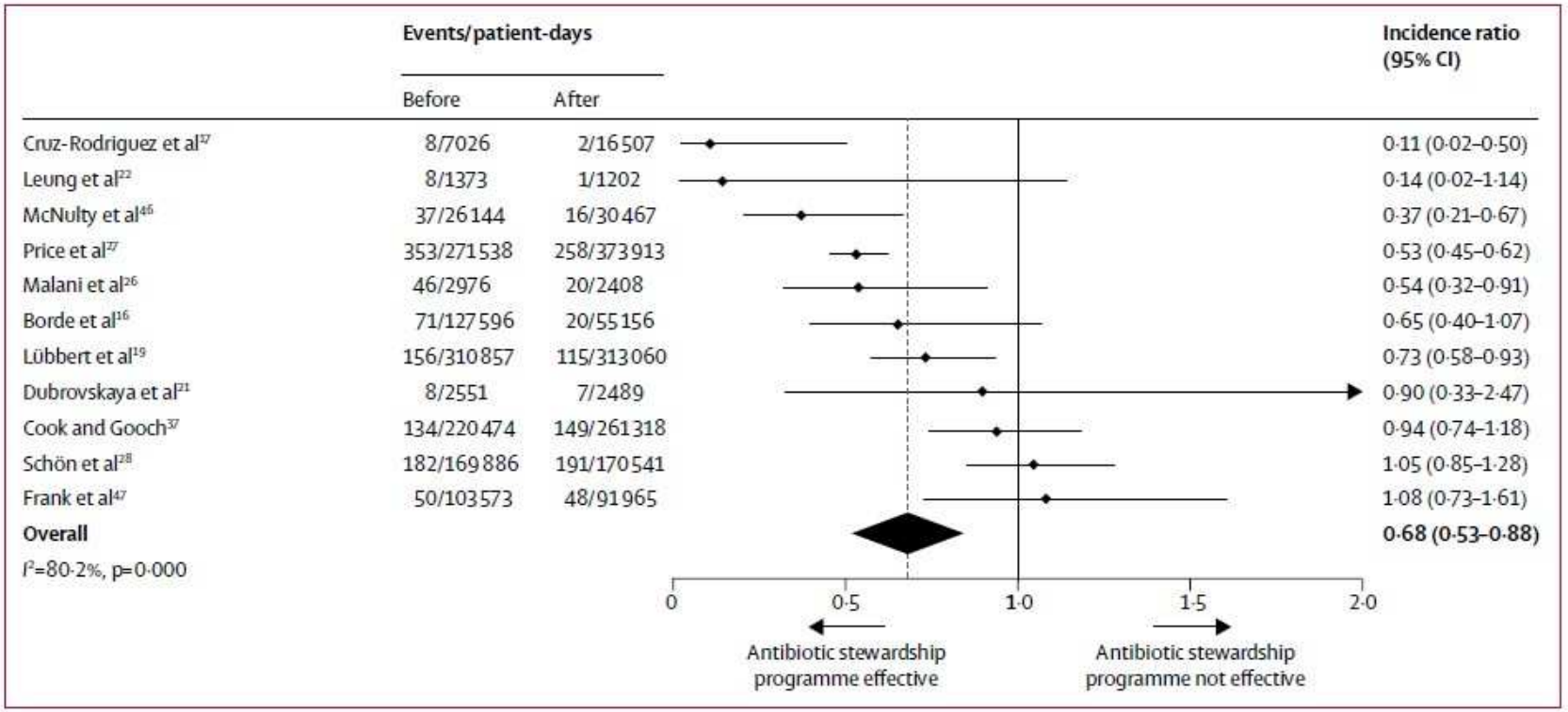


Figure 4: **Forest plot of the incidence ratios for studies of the effect of antibiotic stewardship on the incidence of *Clostridium difficile* infections**

ASP significantly reduce the incidence of infections and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and CDI in hospital inpatients

It is time to define an organizational model for the prevention and management of infections along the surgical pathway: a worldwide cross-sectional survey

Massimo Sartelli[1*], Francesco M. Labricciosa[2], Federico Coccolini[3], Raul Coimbra[4], Fikri M. Abu-Zidan[5], Luca Ansaloni[6], Majdi N. Al-Hasan[7], Shamshul Ansari[8], Philip S. Barie[9], Miguel Angel Caínzos[10], Marco Ceresoli[11], Massimo Chiarugi[3], Jeffrey A. Claridge[12], Enrico Cicuttin[3], Evan Patchen Dellinger[13], Donald E. Fry[14], Xavier Guirao[15], Timothy Craig Hardcastle[16], Andreas Hecker[17], Ari K. Leppäniemi[18], Andrey Litvin[19], Sanjay Marwah[20], Emilio Maseda[21], John E. Mazuski[22], Ziad Ahmed Memish[23], Andrew W. Kirkpatrick[24], Leonardo Pagani[25], Mauro Podda[26], Huseyin Kemal Rasa[27], Boris E. Sakakushev[28], Robert G. Sawyer[29], Fabio Tumietto[30], Yonghong Xiao[31], Wedad Faraj Aboubreeg[32], Harissou Adamou[33], Lali Akhmeteli[34], Emrah Akin[35], Maria Grazia Alberio[36], Felipe Alconchel[37], Ibrahim Amadou Magagi[33], Ana Belén Araúz[38], Giulio Argenio[39], Boyko C. Atanasov[40], Semra Demirli Atici[41], Selmy Sabry Awad[42], Efstratia Baili[43], Lovenish Bains[44], Miklosh Bala[45], Oussama Baraket[46], Suman Baral[47], Vladislav A. Belskii[48], Moussa Benboubker[49], Offir Ben-Ishay[50], Pierpaolo Bordoni[51], Abdalia Boumédiène[52], Giuseppe Brisinda[53], Laura Cavazzuti[54], Sujith J. Chandy[55], Maria Michela Chiarello[56], Nicola Cillara[57], Guglielmo Clarizia[51], Maria-Elena Cocuz[58], Iuliu Gabriel Cocuz[59], Luigi Conti[60], Raffaella Coppola[61], Yunfeng Cui[62], Jacek Czepiel[63], Fabrizio D'Acapito[64], Dimitrios Damaskos[65], Koray Das[66], Belinda De Simone[67], Samir Delibegovic[68], Zaza Demetrashvili[69], Dzemail S. Detanac[70], Sameer Dhingra[71], Stefano Di Bella[72], Evgeni N. Dimitrov[73], Agron Dogjani[74], Mario D'Oria[75], Irina Magdalena Dumitru[76], Mutasim M. Elmangory[77], Octavian Enciu[78], Massimo Fantoni[79], Daniela Filipescu[80], Francesco Fleres[51], Domitilla Foghetti[81], Pietro Fransvea[53], Mahir Gachabayov[82], Rita Galeiras[83], Gianni Gattuso[84], Wagih M. Ghannam[85],

Antimicrobial stewardship (AS) is a pivotal component of IPC. AS promotes the appropriate use of antibiotics, improving patients' outcomes and decreasing the incidence of infections caused by MDROs. Several studies demonstrated that ASPs significantly reduce the incidence of infections and colonization with MDROs and *Clostridium difficile* infections of hospital inpatients [9]. The best tactical approaches for effective AS programs are not definitively established and are likely to vary based on local culture, policies, routine clinical practice, and probably on resources. Many hospitals remain without formal programs, and those that maintain as programs continue to struggle with gaining acceptance across service lines. Therefore, every hospital worldwide

Sartelli M. et al. WJES 2022

Randomized Controlled Trial

Clinical Infectious Diseases

Effectiveness of Oral Vancomycin for Prevention of Healthcare Facility-Onset CDI in Targeted Patients During Systemic Antibiotic Exposure

Efficacy of Oral Vancomycin Prophylaxis

Outcome	Cases, n (50)	Controls, n (50)	*P* Value
Healthcare facility-onset *Clostridioides difficile* infection	0	6	.03
Community-onset, healthcare facility-associated *C. difficile* infection	0	2	.49

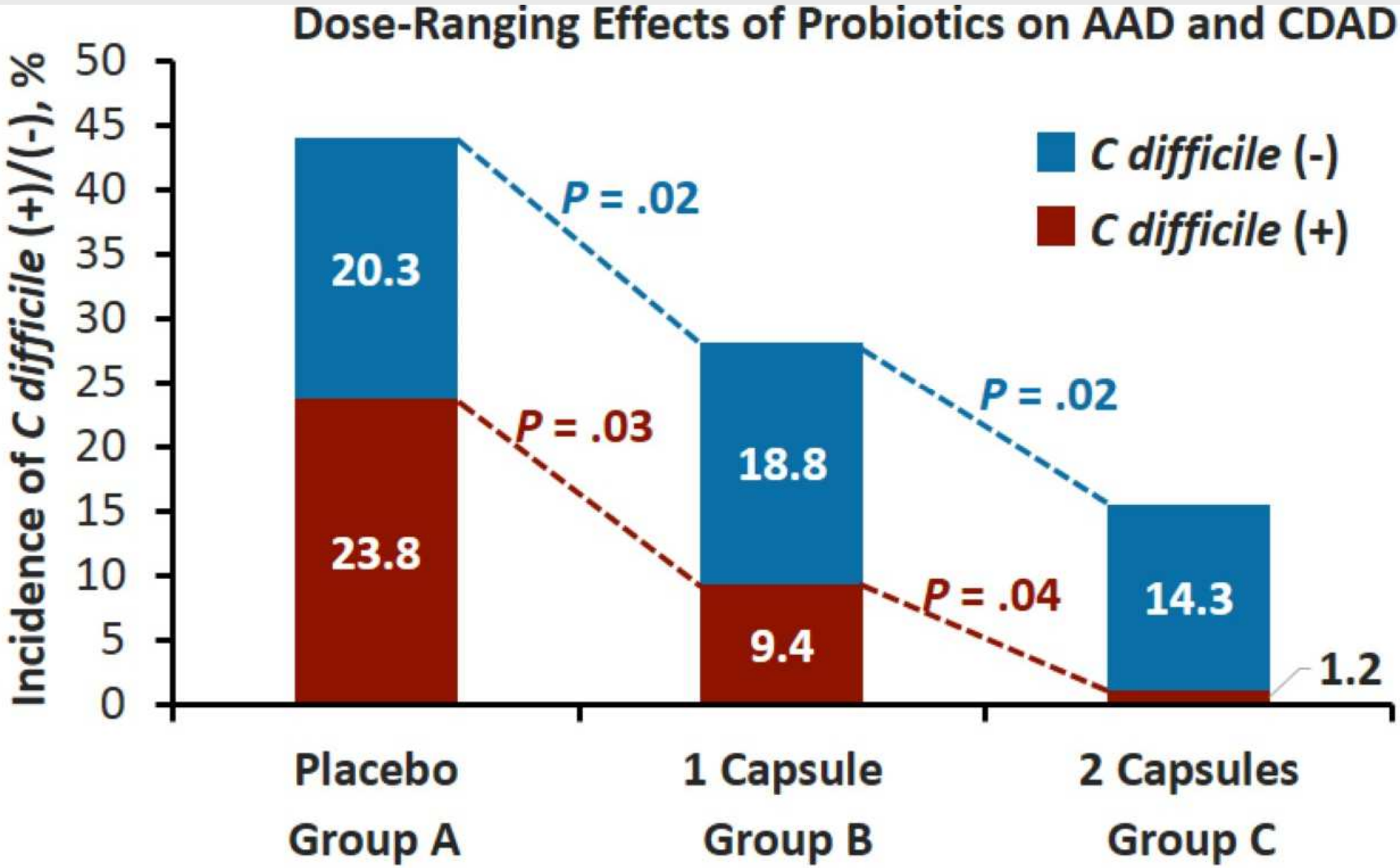
Once-daily oral vancomycin was a clinically efficacious, well-tolerated, cost-effective option for patients at risk for developing HCFO-CDI while hospitalized

(Target patients were ≥60 years old, hospitalized ≤30 days prior to the index hospitalization, and received systemic antibiotics during prior hospitalization)

Johnson SW et al, 2020

Probiotics - effect on prevention of CDAD

Gao XW et al. Am J Gastroenterol 2010



Probiotics

IDSA/SHEA Guidelines 2018

There are insufficient data at this time to recommend administration of **probiotics** for primary prevention of CDI outside of clinical trials (no recommendation).

ACG Guidelines 2021

We recommend against probiotics for the prevention of CDI in patients being treated with antibiotics (primary prevention) (conditional recommendation, moderate quality of evidence).

We recommend **against probiotics** for the recurrence of CDI - secondary prevention (strong recommendation, very low quality of evidence).

ESCMID Guidelines 2021

Routine administration of probiotics to prevent CDI when on Atx treatment is not recommended. Strong, low

Prevenzione della CDI

2) Prevenzione della trasmissione



Il rischio di acquisire una infezione (ICA) in Italia è, in media, della stessa entità o maggiore di quanto riportato in letteratura

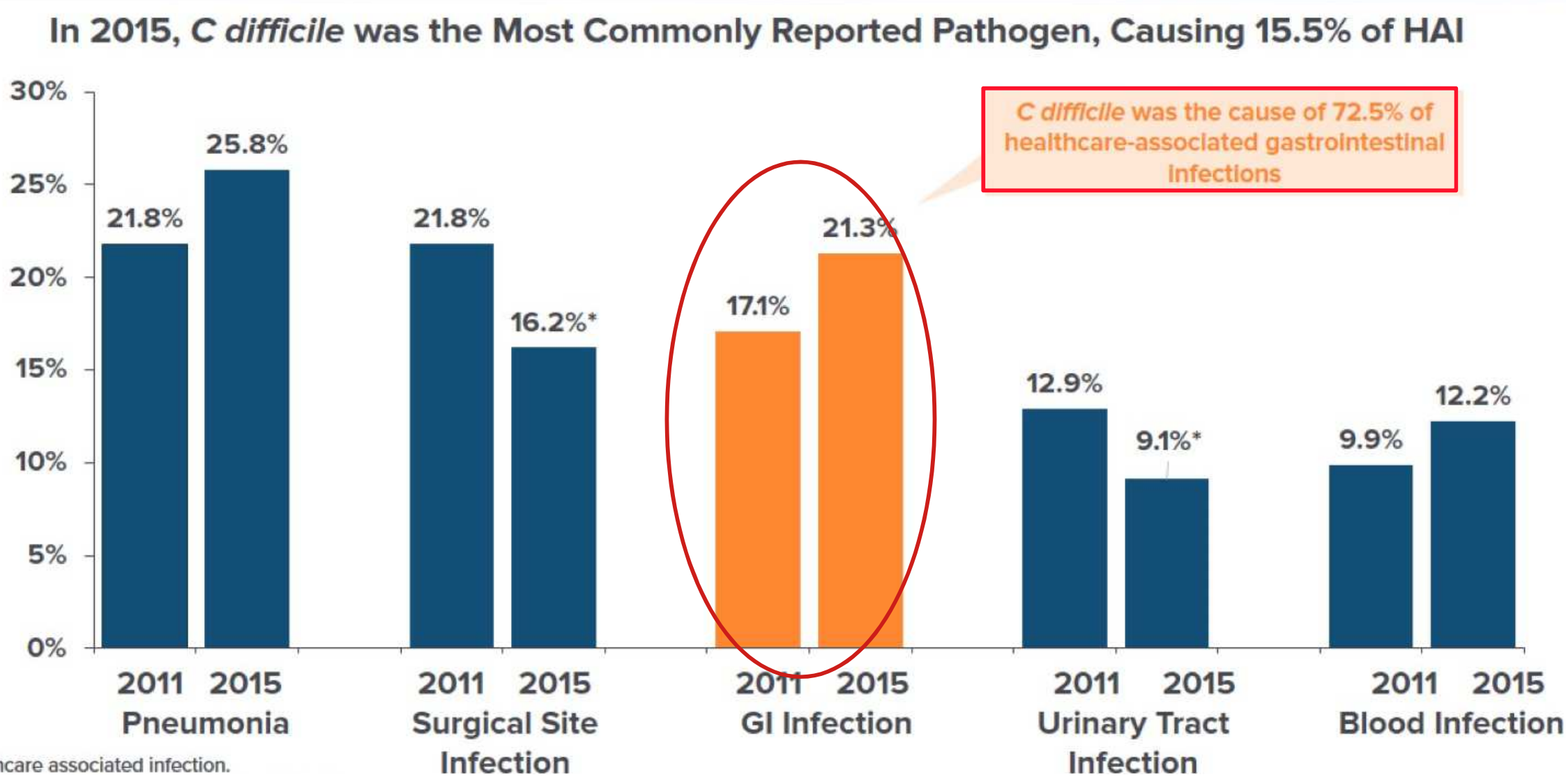
--Ogni anno si verificano in Italia 450.000-700.000 ICA (incidenza 5%-8%) , che sono direttamente responsabili di 4500-7000 decessi

Se si assume che il 30% sia prevenibile:

--ogni anno sono potenzialmente prevenibili 135.000-210.000 infezioni e 1350-2100 decessi

C diff is a common cause of HAI

Magill SS et al NEJM 2018



E operativamente?

1. Linee Guida e protocolli

   Precauzioni standard (lavaggio delle mani, DPI, disinfezione e sterilizzazione dei DM, decontaminazione, pulizia e disinfezione ambientale, precauzioni per ridurre il rischio infettivo in corso di manovre invasive)

   Precauzioni di isolamento (atte ad evitare la trasmissione dei germi per contatto, via aerea e droplet)

2. Educazione sanitaria degli operatori sanitari

3. Educazione sanitaria di pazienti e visitatori

INDICE

1. SCOPO "BUNDLE" PER MINIMIZZARE LA TRASMISSIONE CROCIATA DI CLOSTRIDIUM DIFFICILE	Pag. 2
1.1 INTRODUZIONE	Pag. 3
2. CAMPO DI APPLICAZIONE	Pag. 4
2.1. Responsabilità	Pag. 4
2.1.1 Scheda paziente per la valutazione dell'applicazione del protocollo di prevenzione e trattamento del CD	Pag. 5
3. DIAGRAMMA DI FLUSSO	Pag. 7
4. SIGLARIO	Pag. 7
5. DESCRIZIONE DELLE ATTIVITA'	Pag. 7
5.1. TERMINOLOGIA e ABBREVIAZIONI	Pag. 7
5.2 ATTIVITÀ SPECIFICHE	Pag. 8
5.2.1 Identificazione del paziente affetto da ICD	Pag. 8
5.2.2 Procedura sulle feci per la ricerca del CD	Pag. 8
5.2.3 Sistemazione del paziente	Pag. 9
5.2.4 Predisposizione della camera di degenza per isolamento da contatto	Pag. 9
5.2.5 Trasporto del paziente	Pag. 9
5.2.6 Parenti e visitatori	Pag. 9
5.3 MISURE ASSISTENZIALI	Pag. 10
5.4 PULIZIA E DISINFEZIONE	Pag. 10
5.5 TRATTAMENTO	Pag. 11
5.6 GESTIONE DI EVENTI EPIDEMICI	Pag. 13
5.7 DIMISSIONE DEL PAZIENTE	Pag. 13
6. RIFERIMENTI	Pag. 14

(Barrare con una croce dopo esecuzione)

Criteri di valutazione	sì	no	Note
SISTEMAZIONE DEL PAZIENTE			
Il paziente è collocato in camera singola o con altri pazienti affetti da ICD.			
Esiste un bagno dedicato solo al paziente			
La stanza è attrezzata secondo quanto previsto da protocollo			
MISURE ASSISTENZIALI			
Prima di accedere in stanza il personale indossa i guanti monouso puliti			
I guanti utilizzati vengono rimossi prima di uscire dalla camera di isolamento e sono eliminati nel contenitore rifiuti pericolosi posto all'interno della camera			
Il personale subito dopo aver rimosso i guanti si lava le mani con sapone e/o una soluzione antisettica			
La biancheria del letto viene sostituita tutti i giorni			
La biancheria sporca viene racchiusa ermeticamente all'interno dell'apposito sacco all'interno della stanza			
Al paziente è assegnato il materiale e gli ausili dedicati:			
- padella			
- pappagallo			
- materiale per medicazione			
- vassoio per vitto			
- fonendoscopio			
- sfigmomanometro			
- termometro			
-elettrodi riutilizzabili per ECG			
PULIZIA e DISINFEZIONE			
La camera di degenza viene pulita e disinfettata tutti i giorni			
Per la pulizia si utilizza materiale dedicato			
La camera di degenza viene pulita al termine della pulizia delle altre stanze			
I servizi igienici sono disinfettati giornalmente			
Alla dimissione il coprimaterasso, le coperte, i cuscini, il materassino antidecubito vengono sostituiti e quelli utilizzati vengono inviati al trattamento disinfezione			
Alla dimissione la camera di degenza viene pulita a fondo e disinfettata accuratamente			
TRASPORTO			
I servizi di destinazione ed il servizio ambulanze sono avvisati preventivamente delle condizioni del paziente			
PARENTI e VISITATORI			
Devono indossare i guanti monouso ed eventualmente il camice monouso			
Vengono addestrati dal personale al corretto utilizzo di dispositivi di protezione			
Si lavano le mani con soluzione antisettica dopo aver lasciato la camera			

L'Infermiere data ___/___/___

2.1.1 SCHEDA PAZIENTE PER LA VALUTAZIONE DELL'APPLICAZIONE DEL PROTOCOLLO DI PREVENZIONE E TRATTAMENTO DEL CLOSTRIDIUM DIFFICILE

DATI ANAGRAFICI: ETICHETTA PZ FOGLIO N°____

Paziente proveniente da Domicilio ☐ RSA ☐ Reparto di degenza ☐ Altro ☐	Data compilazione / /
Patologia principale ed eventuali comorbilità significative	
POSITIVITA' dei campioni di feci per Clostridium difficile tossinogenico	Data risposta ___/___/___
Trattamento antibiotico precedente o in atto SI NO **Tipo/i di antibiotico:** _____	Data inizio ___/___/___ Data fine ___/___/___
Trattamento con Inibitori di Pompa Protonica SI NO	Data inizio ___/___/___ Data fine ___/___/___
Terapia con 1° **Metronidazolo** ☐ 2° **Vancomicina** ☐ **Altro** _____	Data inizio ___/___/___ Data fine ___/___/___

Da conservare IN CARTELLA

E da inviare in copia all'Ufficio Controllo Infezioni Ospedaliere (CIO)- Mantova , per posta interna.

Transmission

- Transmitted through feces
  - Bathtubs, toilets, and rectal thermometers reservoirs for spores
- Enter body via mouth or mucous membranes
- Healthcare workers working with different patients

Isolation Precautions – Practiced Since the Middle Ages



Preventing spread of C diff in the hospital

- Antibiotic stewardship
- Hand Hygiene

—Soap and water may not eliminate all spores

—4% chlorhexidine soaps recommended

- Single-use disposable and dedicated equipment in patient's room
- Barrier precautions
- Gloves and gowns
- Contact precautions for 48 hours after resolution of diarrhea, or duration of stay

Surawicz CM et al. Am J Gastroenterol 2013

World Health Organization | Patient Safety

A World Alliance for Safer Health Care

WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care

First Global Patient Safety Challenge Clean Care is Safer Care



GIORNATA MONDIALE
DELL'IGIENE
DELLE MANI
5 MAGGIO



Lavarsi le mani salva la vita

Un gesto semplice che può fare la differenza

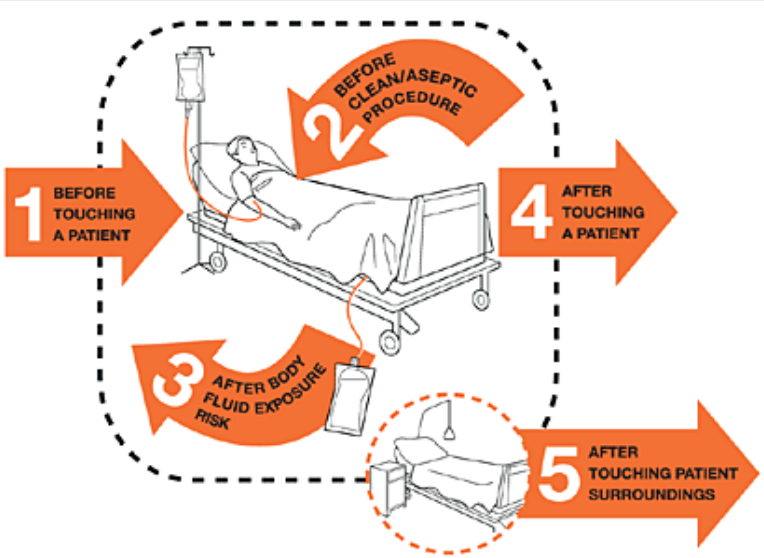
Avere le mani pulite riduce del 40% il rischio di infezioni virali e batteriche[1], Covid-19 incluso[2].
Nelle strutture sanitarie il 30% delle contaminazioni potrebbero essere evitate[3].
Non sottovalutare questo gesto, rappresenta la nostra prima misura contro i contagi[4].
Attenzione, l'uso dei guanti non sostituisce l'igiene delle mani. Se usati in maniera scorretta i guanti possono diventare un importante veicolo di diffusione dei microrganismi nell'ambiente[2].

Bibliografia
1. salute.gov.it/portale/news/p3_2_4_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=salastampa&p=null&id=4537
2. salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=5570&area=nuovoCoronavirus&menu=vuoto
3. microbiologiaitalia.it/batteriologia/perche-e-importante-lavarsi-le-mani
4. doveecomemicuro.it/enciclopedia/prevenzione/igiene-mani

Campagna di sensibilizzazione sull'Antimicrobico Resistenza promossa da Pfizer. Materiale di proprietà Pfizer: se ne concede l'utilizzo solo per scopi didattici o divulgativi.



The mechan arised in
the World H elines "five
moments":
1) presence nt's
environment
2) transfer
3) microbes
4) incorrect
5) cross-tra



Prevenzione della CDI

3) Prevenzione delle recidive

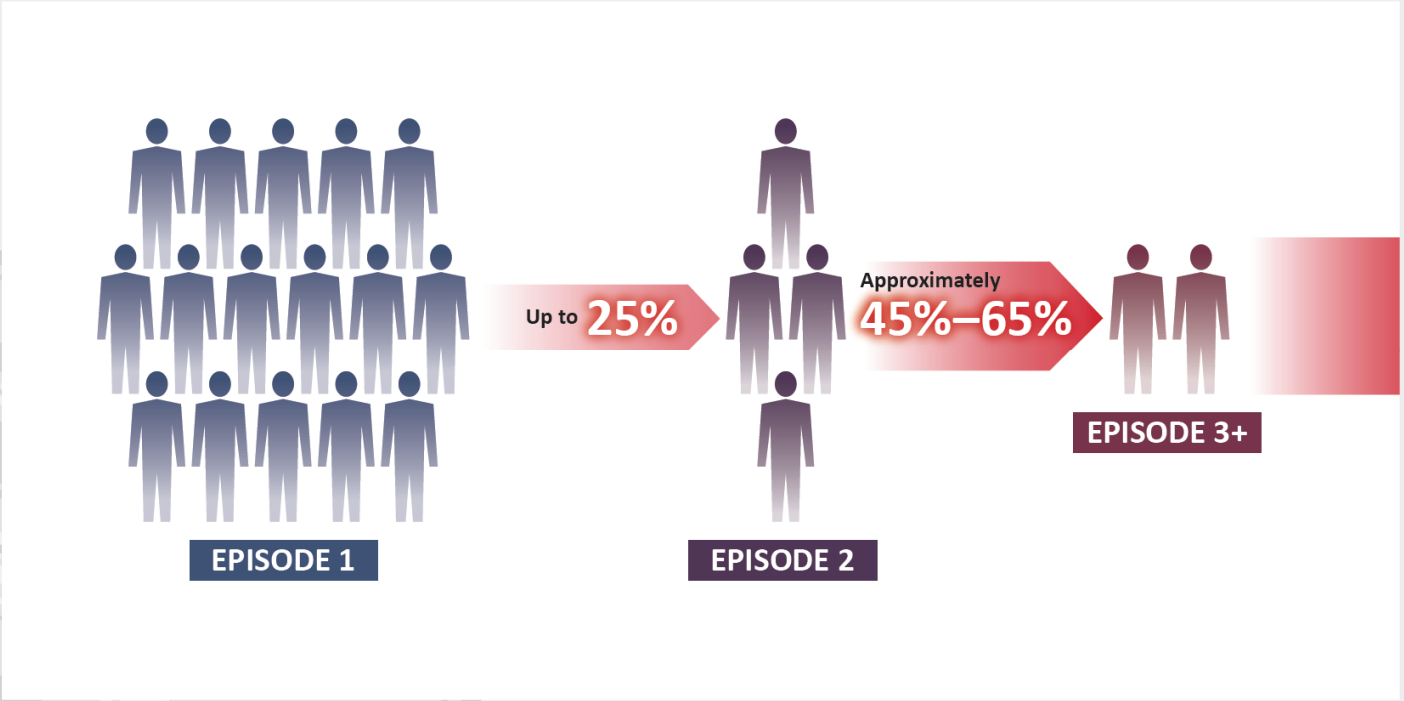
Epidemiology of Recurrent CDI (rCDI)

- Recurrence of symptomatic disease following initial resolution of symptoms is a frequent complication, defined as symptoms of re-infection within 8 weeks of the prior episode; rCDI occurs in **20-30%** of CDI patients.
- In hospitalised patients, rCDI is responsible for increased mortality and decreased quality of life.
- The risk of subsequent recurrences after a first one doubles after 2 or more recurrent episodes.
- Finally the patient could be trapped in a 'recurrent CDI cycle', which is problematic to resolve, and further increases the burden to healthcare facilities.

Louie TJ et al. N Engl J Med 2011
Johnson S et al J Infect 2009
Kelly C et al Clin Microb Infect 2012

Risk of CDI Recurrence Increases Proportionally With Each Subsequent Episode

Recurrence is common and disproportionately affects the elderly.
After an initial CDI episode, **up to 25%** of patients have recurrent CDI, and approximately **45% to 65%** of these patients have further recurrences.



The 3 most current guidelines (IDSA, ACG, and ESCMID) recognize and differentiate treatment recommendations for initial, recurrent, and multiple recurrent CDI cases.

Risk factor	Score
Age >65 years	1
Severe underlying disease (Horn index score of 3 or 4)[a]	1
Additional antibiotic use	1
Add one point for each risk factor present to determine score (range 0–3)	

[a]The Horn index rates the severity of underlying disease into one of four categories on the basis of clinical judgement: 1 = mild (single mild illness); 2 = moderate (more severe illness but uncomplicated recovery expected); 3 = severe (major complications or multiple conditions requiring treatment); 4 = fulminant (catastrophic life-threatening illness).

Recurrent *Clostridium difficile* infection is associated with increased mortality

M. A. Olsen[1,2], Y. Yan[2,3], K. A. Reske[1], M. D. Zilberberg[4,5] and E. R. Dubberke[1]

CMI 2015

TABLE 2. Mortality at 30, 60, 90 and 180 days in patients with and without recurrent *Clostridium difficile* infection (CDI)

Time to death	Recurrent CDI Died *n* (%)	No recurrence Died *n* (%)	Log-rank p
≤30 days	33 (7.8)	306 (8.7)	0.532
≤60 days	75 (17.8)	506 (14.3)	0.076
≤90 days	102 (24.2)	627 (17.7)	0.002
≤180 days	153 (36.3)	909 (25.7)	<0.001

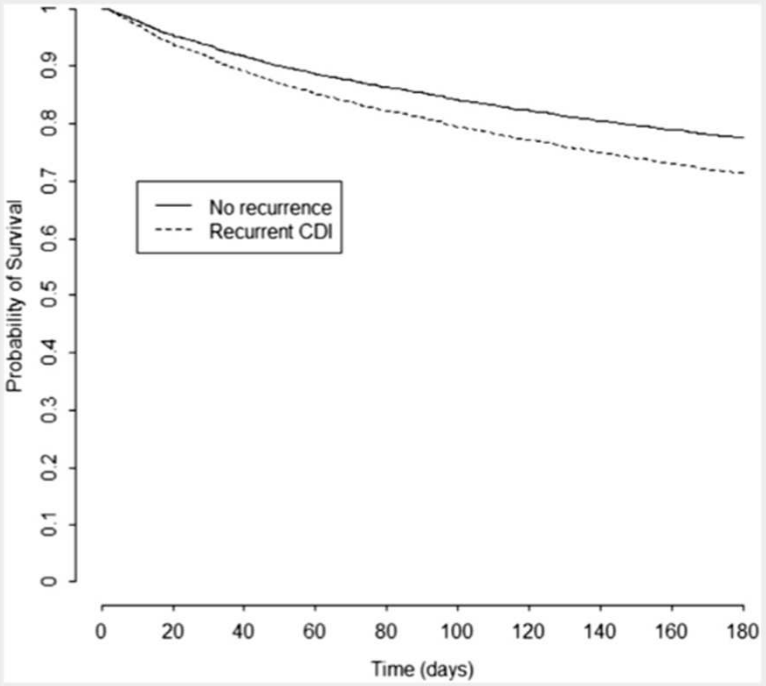


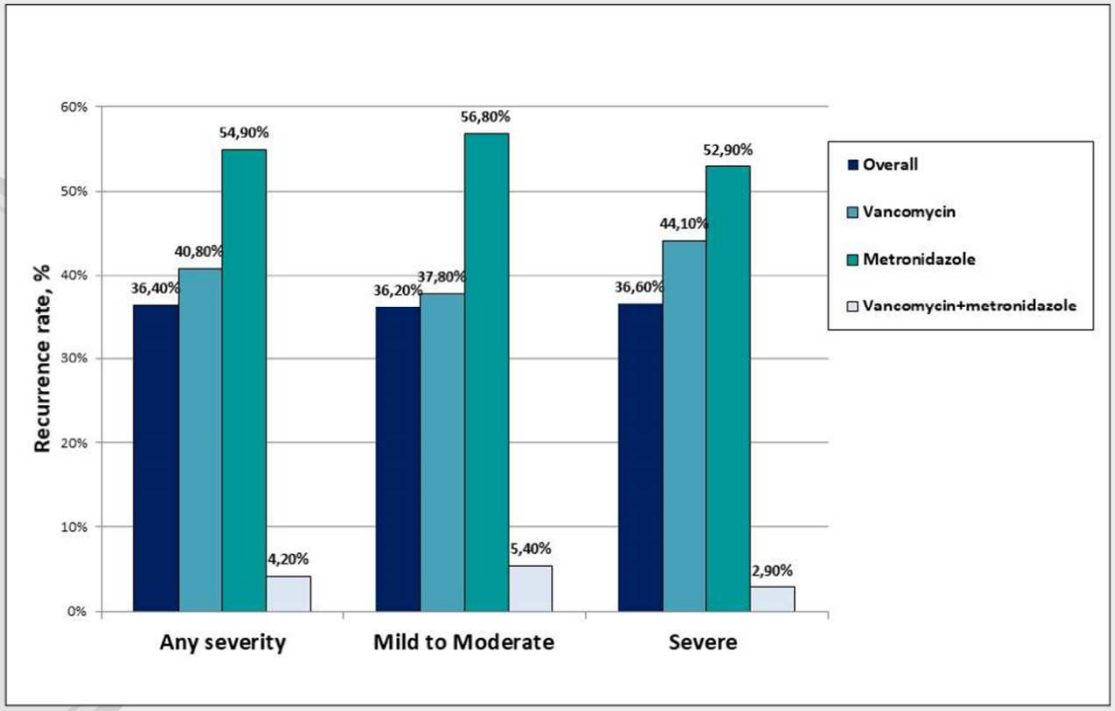
FIG. 1. Kaplan–Meier curve of survival at 180 days by recurrent CDI status.

28th ECCMID EUROPEAN CONGRESS OF CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES
Madrid, Spain
21 – 24 April 2018

P0357 Metronidazole monotherapy is the main independent risk factor for recurrence in patients with ribotype-027 Clostridium difficile infection

Marco Falcone*[1], Giusy Tiseo[2], Federica Iraci[1], Giammarco Raponi[1], Paola Goldoni[1], Diego Delle Rose[3], Iolanda Santino[4], Paolo Carfagna[5], Rita Murri[6], Massimo Fantoni[6], Carla Fontana[7], Maurizio Sanguinetti[8], Guido Antonelli[9], Antonio Aceti[10], Claudio M. Mastroianni[11], Massimo Andreoni[12], Roberto Cauda[13], Nicola Petrosillo[14], Mario Venditti[11]

Figure 1. Unadjusted risks of recurrence of patients treated with vancomycin and metronidazole stratified by disease severity cohort.



Antibiotic Prophylaxis

- **ACG Guidelines 2021**: for pts. with rCDI who are not candidates for FMT, who relapsed after FMT or require frequent courses of Abx, suppressive oral Vanco may be used to prevent recurrences (very low quality of evidence); may be considered during Abx if history of CDI and high risk of recurrence)

- **ESCMID Guidelines 2021**: in very selected pts. with a history of recurrence of CDI incited by systemic Abx use, prophylaxis with microbiota sparing CDI Abx may be warranted, after carefully balancing the risk and benefits, and after consultation with an Infectious Diseases or Clinical Microbiology specialist.

Treatment of First Recurrence of *Clostridium difficile* Infection: Fidaxomicin Versus Vancomycin

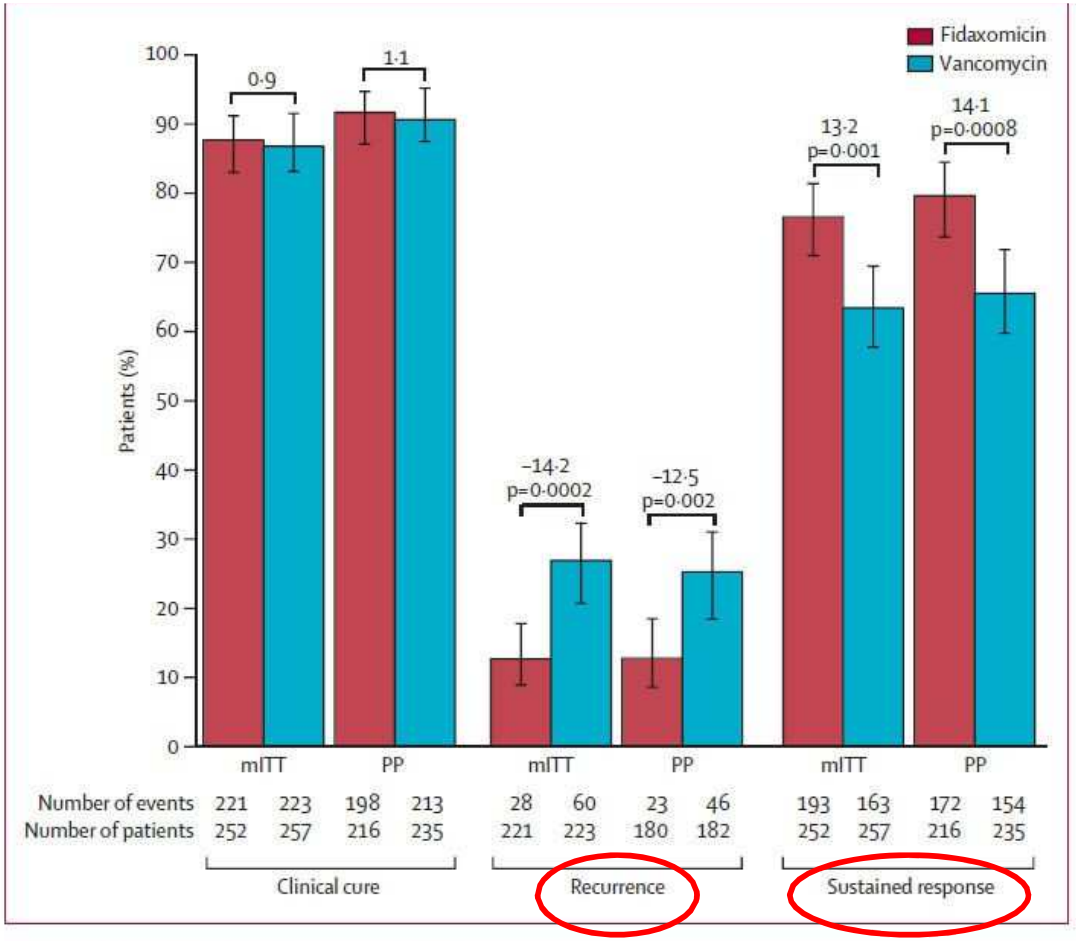
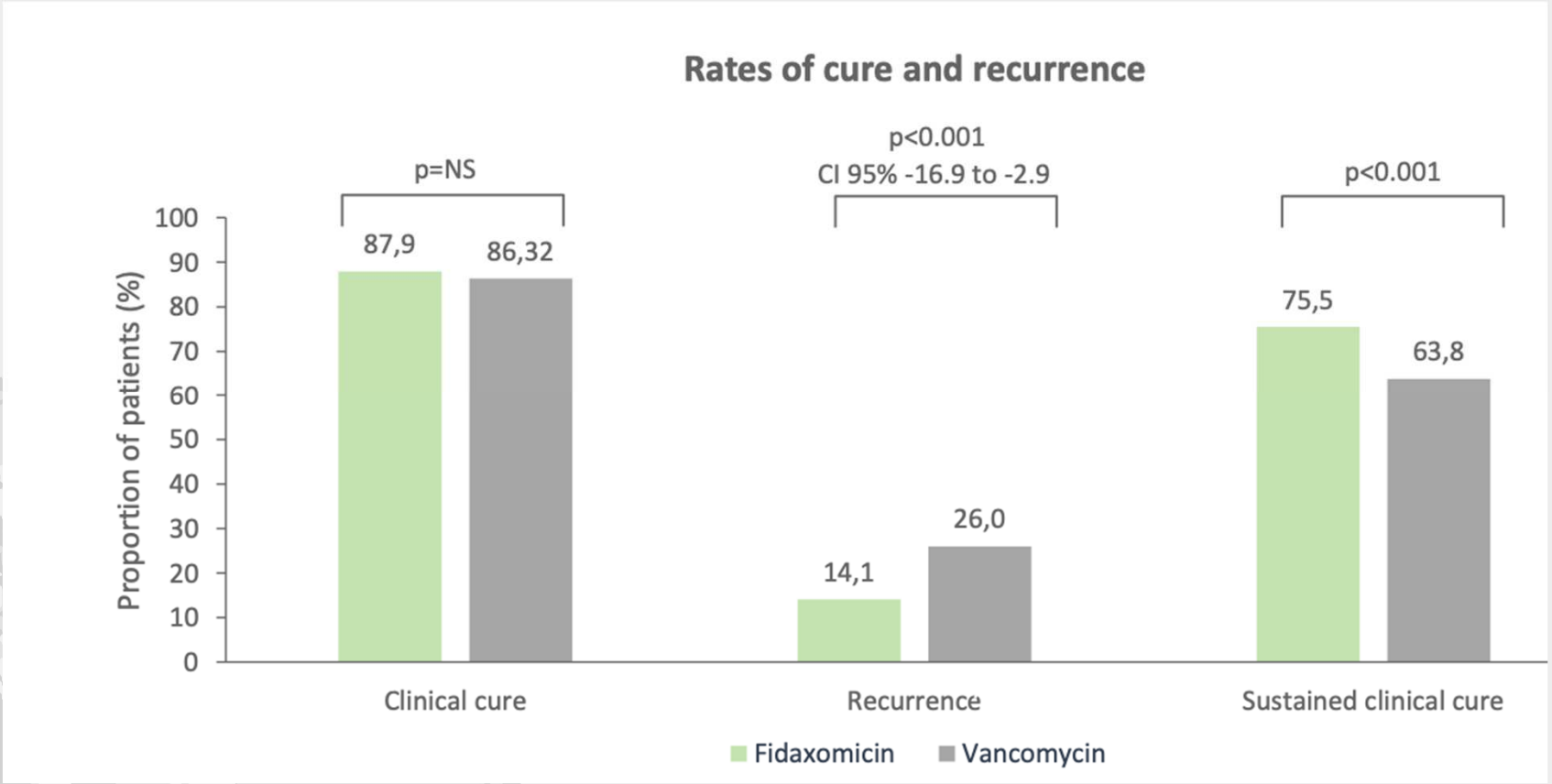


Figure 2: Clinical outcomes by treatment group

Cornely OA et al. Lancet Infect Dis 2012

Fidaxomicin: phase 3 trials
CDI recurrence



Mullane KM, Gorbach S. Expert Rev Infect Ther 2011
Louie TJ et al. NEJM 2011

Treatment of multiple recurrent CDI

Consider Bezlotoxumab for Prevention of CDI Recurrence (If no FMT)

ACG	IDSA (Infectious Diseases Society of Americ)	ESCMID
Abx, FMT Preferred over antibiotic regimens	Abx, FMT Preferred over antibiotic regimens	Abx, FMT Preferred over antibiotic regimens

Abx, antibiotic.

Kelly C, et al. Am J Gastroenterol. 2021;116:1124-1147; Johnson S, et al. Clin Infect Dis 2021:73:e1029-1044; Van Prehn J, et al. Clin Microbiol Infect. 2021;7:S1-S21.

Cost-effectiveness of Bezlotoxumab Compared With Placebo for the Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection

Table 1. Background Recurrence and Efficacy of Bezlotoxumab in Patient Subgroups Based on Pooled Data From the Clinical Trials

Patient Subgroup	Mean Age, y	Proportion of Females, %	Proportion of Patients Entering the Model With Severe CDI, %	Recurrence on Bezlotoxumab, %	Recurrence on Placebo, %
Entire clinical trial population (base case)	62.7	57.3	16.6	16.5	26.6
Patients aged ≥65 y	76.6	57.9	25.4	15.4	31.4
Patients who are immunocompromised	60.7	49.2	18.8	14.6	27.5
Patients with severe CDI on presentation	71.0	53.4	100.0	10.7	22.4
Patients aged ≥65 y and ≥1 previous episode in prior 6 mo	77.0	55.5	17.6	19.4	43.4
Patients who are immunocompromised and ≥1 previous episode in prior 6 mo	64.9	44.0	17.4	20.5	40.4
Patients with severe CDI on presentation and ≥1 previous episode in prior 6 mo	73.7	50.0	100.0	9.1	33.3

Source: Wilcox et al [14].

Abbreviation: CDI, *Clostridium difficile* infection.

Table 3. Cost-effectiveness of Bezlotoxumab + Standard of Care (SoC) Compared With Placebo + SoC

Variable	Placebo	Bezlotoxumab	Difference
First recurrence	26.6%	16.5%	–10.1%
Second recurrence	12.0%	7.4%	–4.6%
Third recurrence	5.4%	3.3%	–2.1%
Total recurrence	44.0%	27.3%	–16.7%
NNT	6.0	6.0	
180-d mortality	28.5%	27.5%	–1.1%
Undiscounted life-years	14.59	14.81	0.22
Discounted costs	$3567	$6011	$2444
Discounted QALYs	8.33	8.45	0.12
ICER		$19 824	

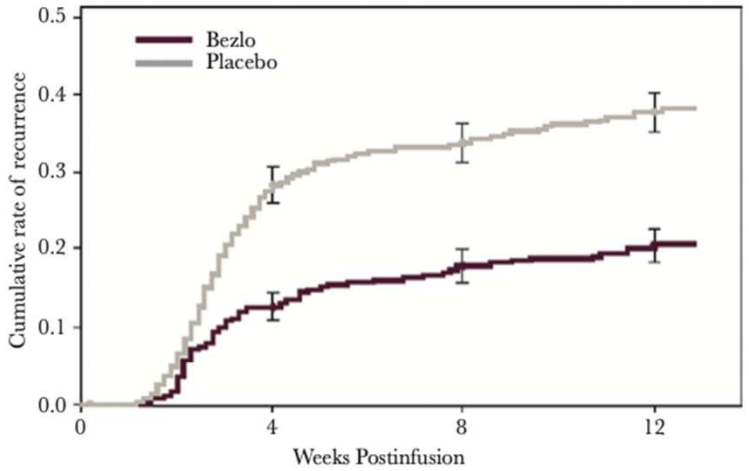
Abbreviations: ICER, incremental cost-effectiveness ratio; NNT, number needed to treat; QALY, quality-adjusted life-year.

Prabhu VS et al CID 2018

Open Forum Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

Renal Impairment, *C. difficile* Recurrence, and the Differential Effect of Bezlotoxumab: A Post Hoc Analysis of Pooled Data From 2 Randomized Clinical Trials



No. at Risk	Week 0	Week 4	Week 8	Week 12
Bezlo	353	292	261	162
Placebo	377	254	228	122
Kaplan-Meier rate estimates (95% CI), %				
Bezlo		12.8 (9.3 to 16.3)	18.0 (13.9 to 22.1)	20.6 (16.3 to 25.0)
Placebo		28.4 (23.8 to 33.0)	33.8 (29.0 to 38.7)	37.7 (32.7 to 42.7)

Figure 2. Time to *Clostridioides difficile* infection recurrence by treatment allocation in participants with renal dysfunction.

Golan Y et al. 2020

Stool Transplantation

Ministero della Salute

Programma Nazionale
Trapianto di Microbiota Fecale:
aspetti regolatori, clinici e organizzativi



Allegato 1

"Criteri e metodologia clinica per il trattamento dei pazienti affetti da infezioni da *Clostridium Difficile* ricorrenti (rCDI) e refrattarie al trattamento antibiotico standard.

PAZIENTI

Criteri di inclusione pazienti

- età ≥ 18 anni
- diagnosi confermata di infezione di CDI multipla ricorrente a partire dal primo episodio di ricorrenza, con diarrea definita come 3 o più movimenti intestinali diarroici in 24 ore per almeno 2 giorni, con nessun'altra causa, da 8 settimane dall'ultima terapia antibiotica standard con vancomicina o fidaxomicina per 10 giorni
- immunoessay enzimatico positivo per la tossina di CD EIA o test molecolare per il gene (gene locus) della tossina di CD nelle feci
- sottoscrizione del consenso informato

Criteri di esclusione pazienti

- età inferiore a 18 anni
- gastroenterite attiva dovuta a patogeni diversi dal CD
- neutropenia ≤ 0,5 x 109/L
- evidenza radiologica di megacolon tossico o perforazione intestinale (ecografia o radiografia addominale (abdominal CT scan or X-ray)
- presenza di colostomia
- controindicazioni alla colonscopia
- qualsiasi condizione per la quale, secondo il medico, il trapianto di MFU metta a rischio la salute del paziente
- gravidanza
- storia di ipersensibilità al macrogol contenuto nelle preparazioni colonscopiche

Systematic Review of Intestinal Microbiota Transplantation (Fecal Bacteriotherapy) for Recurrent *Clostridium difficile* Infection

- Systematic literature review of IMT treatment for recurrent CDI and pseudomembranous colitis.
- In 317 patients treated across 27 case series and reports, IMT was highly effective, showing disease resolution in 92% of cases.
- Effectiveness varied by route of instillation, relationship to stool donor, volume of IMT given, and treatment before infusion.
- Death and adverse events were uncommon.

Gough E et al. CID 2011

Long-Term Follow-Up of Colonoscopic Fecal Microbiota Transplant for Recurrent *Clostridium difficile* Infection

- 77 patients (average age: 65 years).
- The mean long-term follow-up period was 17 months.
- The average symptom duration before FMT was 11 months and patients had failed an average of 5 conventional antimicrobial regimens.
- Diarrhea resolved in 82 % and improved in 17 % of patients within an average of 5 days after FMT. The primary cure rate was 91 % .
- The secondary cure rate was 98 % .

Brandt LJ et al. Am J Gastroenterol 2012

Fecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and severe *Clostridium difficile* infection in solid organ transplant recipients: A multicenter experience

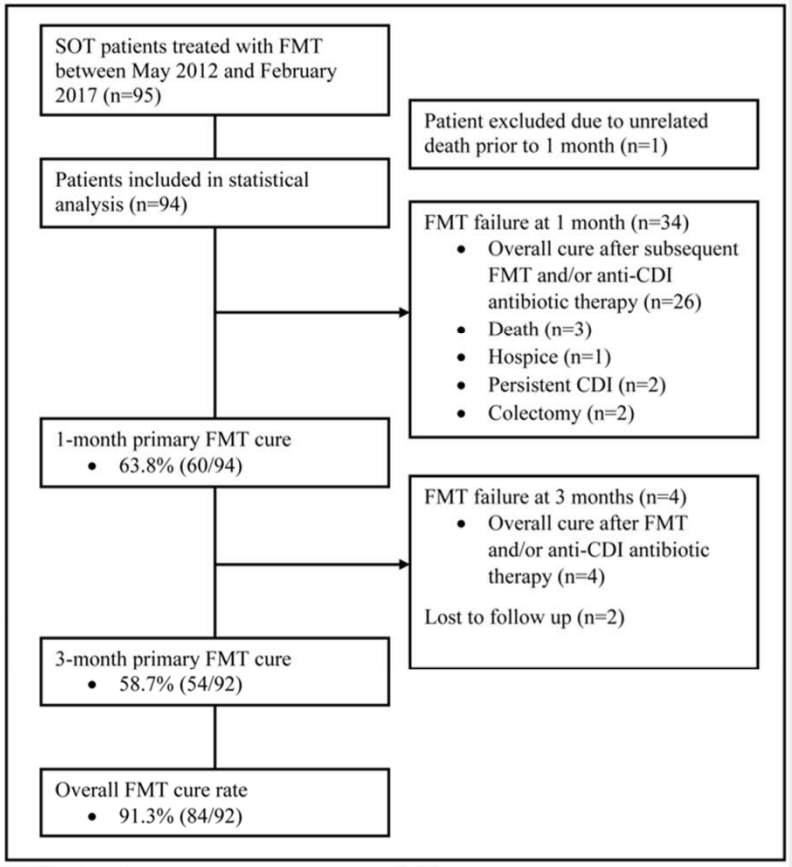


Figure 1.
FMT outcomes at 1 and 3 months follow-up. CDI, *Clostridium difficile* infection; FMT, fecal microbiota transplant; SOT, solid organ transplantation.

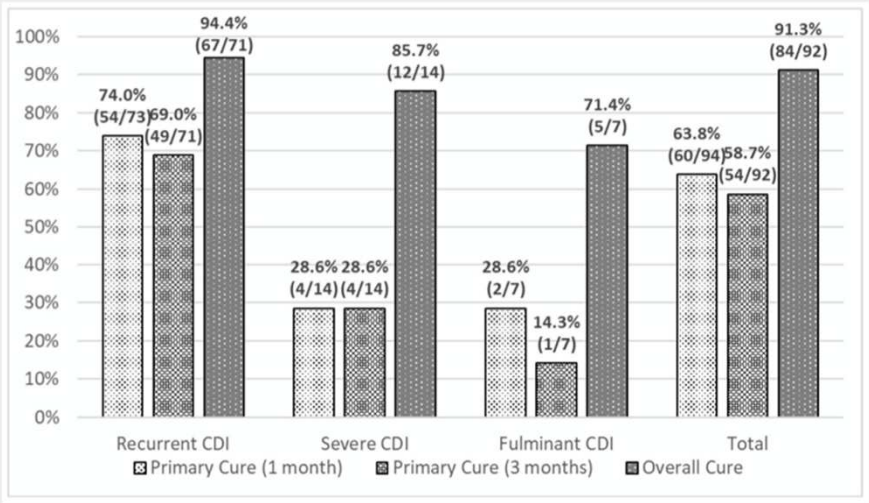


Figure 2.
Primary and Overall Cure Rates for Recurrent, Severe, and Fulminant CDI. CDI, *Clostridium difficile* infection; FMT, fecal microbiota transplant.

Cheng YW et al. Am J Transplant 2019

Take home messages

- C difficile remains a significant cause of morbidity and mortality worldwide. Current approaches to reduce CDI using ASP and ICP have not led to a consistent marked decline in disease rates.
- Historically, two antibiotics (metro & vanco) have been used routinely for CDI treatment.
- Novel antimicrobial agents are being evaluated in phase III trials; it is not yet clear what will be the roles of these agents in future CDI treatment.FIDAXOMICIN is an important therapeutic option for rCDI.
- The study of pathogenesis of CDI remains the key for the best CDI management

- Prophylaxis is an optimum approach to reduce the impact of CDI especially in high-risk populations; monoclonal antibodies, antibiotic blocking approaches and multiple vaccines are currently in advanced clinical trials, and some are on the market.
- The treatment of rCDI is particularly troublesome, and several different live biotherapeutics are being developed, in addition to FMT.


GRAZIE

"IL DECALOGO"

1. Sono cosciente dell'importanza del mio contributo
2. Conosco i documenti di indirizzo e le procedure
3. Riduco la trasmissione dei microrganismi
4. … a partire da me
5. Applico le precauzioni standard, sempre
6. Le mie mani sono sempre pulite
7. Applico le precauzioni aggiuntive, quando indicate
8. Utilizzo correttamente l'antisepsi e la disinfezione per ridurre la carica microbica
9. Applico i *bundles* per la prevenzione delle ICA
10. Gestisco correttamente i rifiuti sanitari, la biancheria e le attrezzature

PostScriptum: Uso sempre il buon senso e vado oltre l'obbligo normativo

Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection in patients 60

Prof Benoit Guery, MD

Lancet Inf Dis 2011

Patients were randomly assigned (1:1) using an interactive web response system to receive extended-pulsed fidaxomicin (200 mg oral tablets, twice daily on days 1–5, then once daily on alternate days on days 7–25) or vancomycin (125 mg oral capsules, four times daily on days 1–10), stratified by baseline C difficile infection severity, cancer presence, age (≥75 years vs <75 years), and number of previous C difficile infection occurrences. The primary endpoint was sustained clinical cure 30 days after end of treatment (day 55 for extended-pulsed fidaxomicin and day 40 for vancomycin), assessed in all randomised patients who met the inclusion criteria and received at least one dose of study medication (modified full analysis set

Antibiotico macrociclico che inibisce subunità sigma della RNA polimeri, inibendo sintesi Proteica. Assorbimento sistemico ridotto, attivo su G+, soprattutto Clostridi.

Tapered-pulsed Vanco

VCM-TP was defined as tapering vancomycin administration frequency in the sequence of once daily (pulse phase), and then every other day or every third day dosing for at least 2 weeks

Abstract CID 2017

We retrospectively studied vancomycin taper and pulse treatment on 100 consecutive, evaluable patients with