



Белорусский государственный медицинский
университет

Кафедра инфекционных болезней

Лечение
инфекций, вызванных
Clostridium difficile

доцент кафедры, к.м.н. Ю.Л. Горбич

Clostridium difficile:

1935 г. - Hall and O'Toole впервые описали "Bacillus difficilis" (лат: difficilis - сложный)

1970-е гг. - "Clostridium difficile" (C. difficile)

"Kloster" (греч.) - веретено

Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America

Helen W. Boucher,¹ George H. Talbot,² John S. Bradley,^{3,4} John E. Edwards, Jr.,^{5,6,7} David Gilbert,⁸ Louis B. Rice,^{9,10} Michael Scheld,¹¹ Brad Spellberg,^{5,6,7} and John Bartlett¹²

Enterococcus spp.

Staphylococcus aureus

Clostridium difficile

Acinetobacter baumannii

Pseudomonas aeruginosa

Enterobacteriaceae spp.



Clostridium difficile:

**до 10 - 25% антибиотик-ассоциированных
диарей**

**50 - 75% антибиотик-ассоциированных
КОЛИТОВ**

90 - 100% псевдомембранозных КОЛИТОВ

Clostridium difficile: epidemiology, diagnostic and therapeutic possibilities—a systematic review

M. Kazanowski · S. Smolarek · F. Kinnarney ·
Z. Grzebieniak

Published online: 01 November 2013

J Antimicrob Chemother. 2014 Apr;69(4):881–91. doi: 10.1093/jac/dkt477. Epub 2013 Dec 8.

Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update of systematic review and meta-analysis.

*Slimings C*¹, *Riley TV*.

Table 1 Antibiotic groups that may predispose to *C. difficile* infection

Часто	Иногда	Редко
Fluoroquinolones	Macrolides	Aminoglycosides
Clindamycin	Trimethoprim	Tetracyclines
Penicillins	Sulfonamides	Chloramphenicol
Cephalosporins		Metronidazole
Carbapenems		Vancomycin

Эпизод инфекции, вызванной *Clostridium difficile*:

1. Клинические проявления, возможные при *C. dif*-инфекции (диарея, илеус, токсический мегаколон), при условии выделения токсин-продуцирующего штамма *C. difficile* в испражнениях и отсутствии иных причин.

2. Псевдомембранный колит (эндоскопия, биопсия, аутопсия).

- МЕТРОНИДАЗОЛ
- ВАНКОМИЦИН
- ТЕЙКОПЛАНИН
- ФИДАКСОМИЦИН
- РИФАКСИМИН
- ТИГЕЦИКЛИН
- РАМОТПЛАНИН
- НИТАЗОКСАНИД
- ОРИТАВАНЦИН
- БАЦИТРАЦИН

Lancet, 1983 Nov 5;2(8358):1043-6.

Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium-difficile*-associated diarrhoea and colitis.

Teasley DG, Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, Gebhard RL, Schwartz MJ, Lee JT Jr.

94 пациента с диареей и колитом, вызванными *C. difficile*

Клиническая эффективность: метронидазол – 95%,
ванкомицин – 100%

($p=0,20$)

Clin Infect Dis, 1996 May;22(5):813-8.

Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea.

Wenisch C¹, Parschalk B, Hasenhündl M, Hirschl AM, Graninger W.

119 пациентов с диареей, вызванной *C. difficile*

Клиническая эффективность: метронидазол – 94%,
ванкомицин – 94%

($p>0,8$)

A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity.

Zar FA¹, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB.

Тяжесть заболевания	Количество вылеченных пациентов / Количество пролеченных пациентов			<i>P</i> ^a
	Метронидазол	Ванкомицин	Всего	
Не тяжелая	37/41 (90)	39/40 (98)	76/81 (94)	.36
Тяжелая	29/38 (76)	30/31 (97)	59/69 (86)	.02
Всего	66/79 (84)	69/71 (97)	135/150 (90)	

NOTE. Mtz, metronidazole; Vm, vancomycin.

^a *P* values were calculated using Fisher's exact test.

A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity.

Zar FA¹, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB.

Тяжесть заболевания	Количество пациентов с рецидивом / Количество пролеченных пациентов			<i>P</i> ^a
	Метронидазол	Ванкомицин	Всего	
Не тяжелая	3/37 (8)	2/39 (5)	5/76 (7)	.67
Тяжелая	6/29 (21)	3/30 (10)	9/59 (15)	.30
Всего	9/66 (14)	5/69 (7)	14/135 (10)	.27

NOTE. Mtz, metronidazole; Vm, vancomycin.

^a *P* values were calculated using Fisher's exact test.

Published online: 10 July 2013

Subgroup	Vancomycin Relapses	Vancomycin Total	Comparator Relapses	Comparator Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Risk Ratio (Non-event) M-H, Random, 95% CI
Metronidazole comparator							
McFarland et al, 2000	68	125	22	38	26.0%	1.08 [0.71, 1.65]	
Pepin et al, 2006	103	171	73	115	49.6%	1.09 [0.80, 1.47]	
Surawicz et al, 2000	7	14	13	26	10.8%	1.00 [0.52, 1.92]	
Subtotal (95% CI)		310		179	86.4%	1.08 [0.85, 1.35]	
Total events	178		108				
Heterogeneity: $I^2 = 0\%$							
Test for overall effect: $Z = 0.62$ ($P = 0.53$)							

Prospective Observational Study Comparing Three Different Treatment Regimes in Patients with *Clostridium difficile* Infection

Judith M. Wenisch,^a Daniela Schmid,^b Hung-Wei Kuo,^b Franz Allerberger,^{b,c} Verena Michl,^d Philip Tesik,^d Gerhard Tucek,^d Hermann Laferl,^d and Christoph Wenisch^d

TABLE 3 Findings of the comparative analyses between the three treatment regimens with respect to the primary and secondary endpoints^a

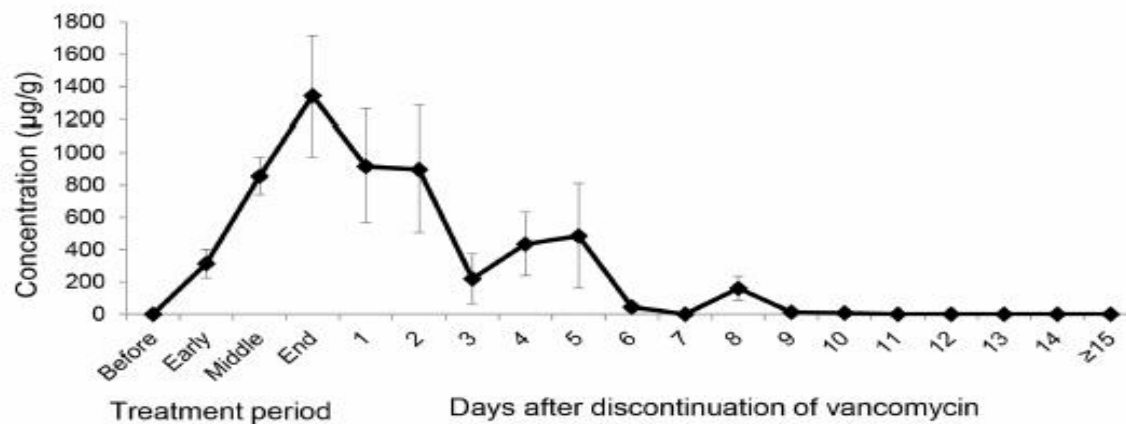
Endpoint	No. (%) of patients			P ^b
	Met p.o. (n = 121)	Met i.v. (n = 42)	Van p.o. (n = 42)	
Primary				
Recovery	→ 100 (82.6)	→ 22 (52.4)	34 (81)	<0.001
Continuing diarrhea	12 (9.9)	4 (9.5)	4 (9.5)	1
All-cause death	→ 9 (7.4)	→ 16 (38.1)	4 (9.5)	<0.001
Secondary				
Paralytic ileus	0	1 (2.4)	0	0.14
Aerocoly	0	0	0	
Pseudomembranous colitis	2 (1.7)	2 (4.8)	1 (2.4)	0.53
Pancolitis	0	0	0	
Colon perforation	0	1 (2.4)	0	0.14
Peritonitis	0	0	0	
Toxic megacolon	0	1 (2.4)	0	0.14
Recurrent episode of diarrhea ≥2 wk ^c	14 (11.6)	6 (14.3)	2 (4.8)	0.33
Recurrent episode of diarrhea <2 wk ^d	5 (4.1)	5 (11.9)	5 (11.9)	0.11
Dehydration	52 (43.0)	21 (50.0)	28 (66.7)	0.03
Severe diarrhea	14 (11.6)	10 (23.8)	8 (19.0)	0.13
BSI ^d (clinical sepsis)	0	1 (2.4)	1 (2.4)	0.23
BSI (lab-confirmed sepsis)	3 (2.5)	2 (4.8)	4 (9.5)	0.16
At least one complication	64 (52.9)	29 (69.0)	32 (76.2)	0.01

Defining the Vulnerable Period for Re-Establishment of *Clostridium difficile* Colonization after Treatment of *C. difficile* Infection with Oral Vancomycin or Metronidazole

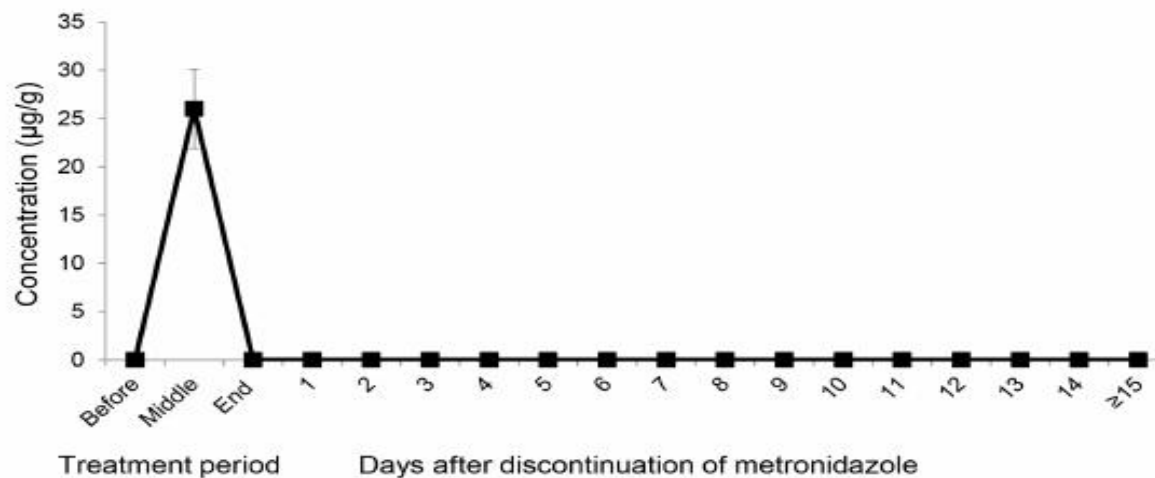
Turki Abujamel¹, Jennifer L. Cadnum², Lucy A. Jury³, Venkata C. K. Sunkesula⁴, Sirisha Kundrapu⁴, Robin L. Jump³, Alain C. Stintzi^{1*}, Curtis J. Donskey^{3,4*}

October 2013 | Volume 8 | Issue 10 | e76269

2A



2B



МТК ванкомицина поддерживается в фекалиях в течение 4-5 дней после отмены курса терапии.

Риск реколонизации *C. difficile* сохраняется в течение 3 недель после окончания терапии.

Clin Infect Dis. 1996 May;22(5):813-8.

Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea.

Wenisch C¹, Parschalk B, Hasenhüdl M, Hirschl AM, Graninger W.

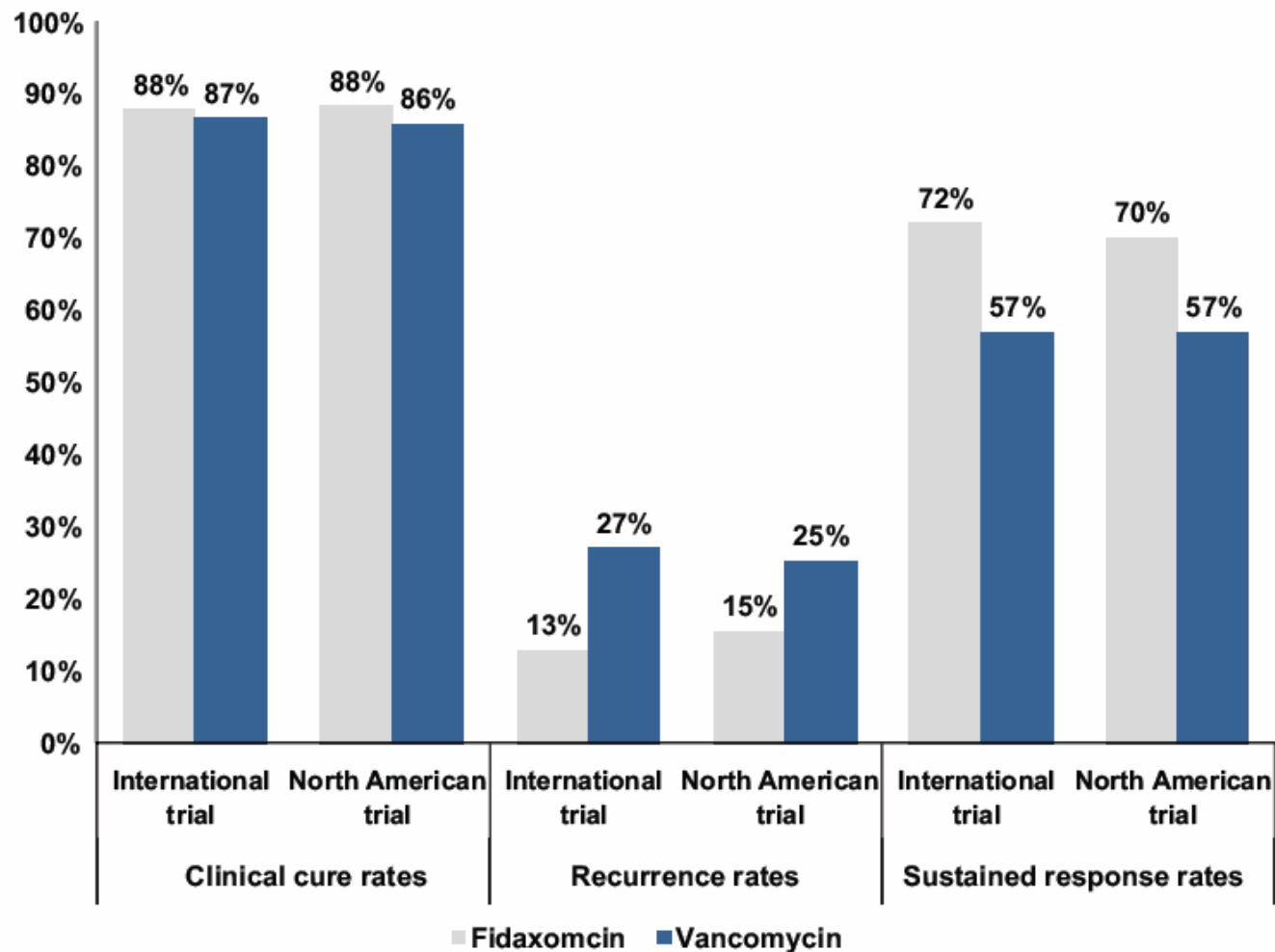
119 пациентов с диареей, вызванной *C. difficile*

Клиническая эффективность: метронидазол	94%,
ванкомицин	94%,
тейкопланин	96%,
фузидиевая кислота	93%

Safety and efficacy of fidaxomicin in the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea

Yoav Golan and Lauren Epstein

Ther Adv Gastroenterol
(2012) 5(6) 395-402
DOI: 10.1177/
1756283X12461294
© The Author(s), 2012.
Reprints and permissions:
[http://www.sagepub.co.uk/
journalsPermissions.nav](http://www.sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav)



Тигециклин: спектр активности

- Staphylococcus spp.
- Enterococcus spp.
- Escherichia coli
- Klebsiella spp.
- Enterobacter spp.
- Acinetobacter spp.
- анаэробы (в т.ч. B.fragilis, C. difficile)

Активен в отношении ряда проблемных патогенов:

MRSA

VRE

БЛРС(+) E.coli и Klebsiella spp.

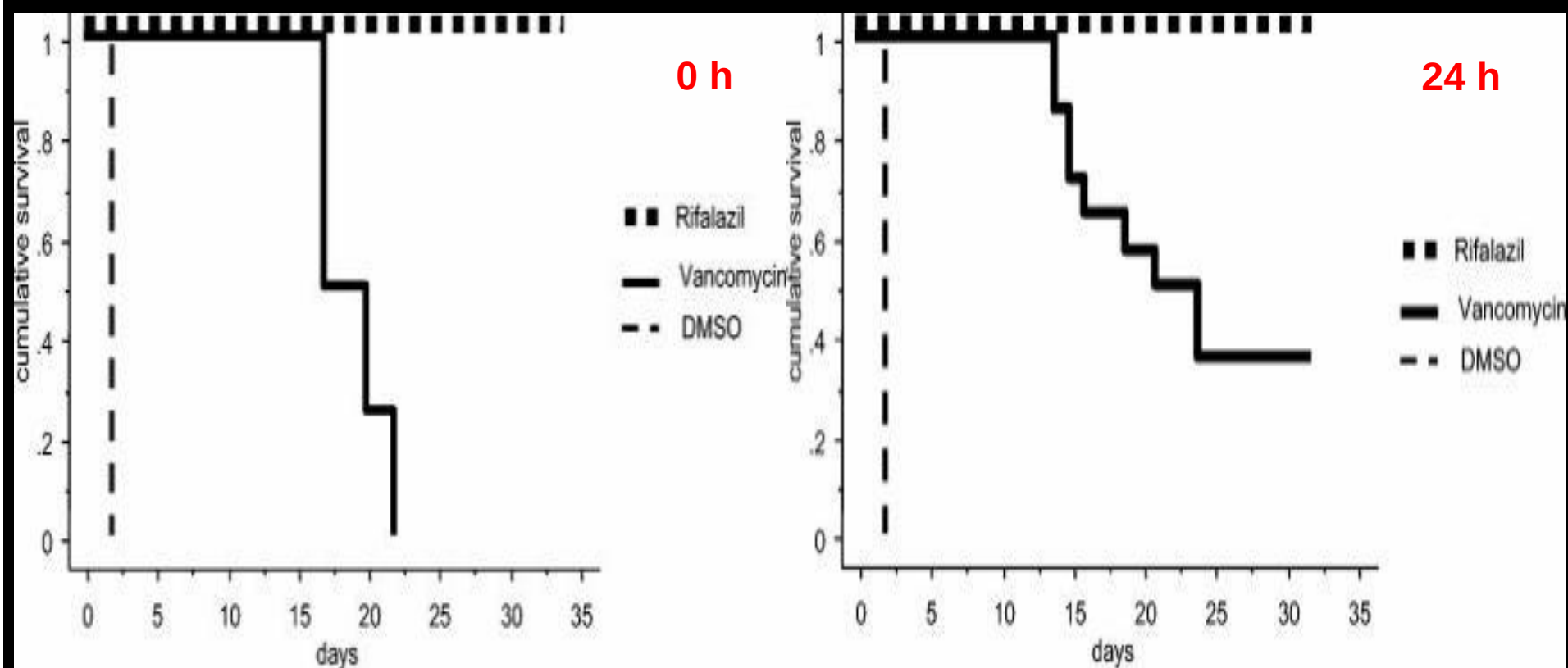
CRAB

Тигециклин:

- Только описательные исследования (2009, 2011)
- 4 пациента, с тяжелой рефрактерной CDI
- Длительность стандартной терапии – 27-57 дней
- Клиническое улучшение на 3-7 день
- Отсутствие рецидивов в течение 3 месяцев

Рифаксимин:

- Практически не адсорбируется из кишечника
- Только описательные исследования (2007, 2009, 2009)
- 2-недельный курс после окончания стандартной терапии
- 4-8 пациентов с рецидивирующей CDI – эффективность 66,6 - 87,5%
- Пилотное исследование (2010): эффективность - 64%, отсутствие рецидивов в течение 56 дней
- Быстро развивается резистентность (мутация в ДНК-зависимой РНК-полимеразе)



Effectiveness of a short (4 day) course of oritavancin in the treatment of simulated *Clostridium difficile* infection using a human gut model

C. H. Chilton¹, J. Freeman², G. S. Crowther¹, S. L. Todhunter¹ and M. H. Wilcox^{1,2*}

- In vitro исследование на модели кишечника человека
- Оритаванцин vs Ванкомицин
- Курс – 4 дня
- Наблюдение – 21 день
- Эрадикация вегетативных форм и спор *C. difficile* на 1 день терапии оритавакцином
- На 20 день – рецидив CDI после терапии ванкомицином

- МЕТРОНИДАЗОЛ

- ВАНКОМИЦИН

- ТЕЙКОПЛАНИН

- ФИДАКСОМИЦИН

- РИФАКСИМИН

- ТИГЕЦИКЛИН

- РАМОПЛАНИН

- НИТАЗОКСАНИД

- ОРИТАВАНЦИН

- РИФАЛАЗИЛ

Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infection among hospitalized patients: systematic review and meta-analysis.

Pattani R, Palda VA, Hwang SW, Shah PS.

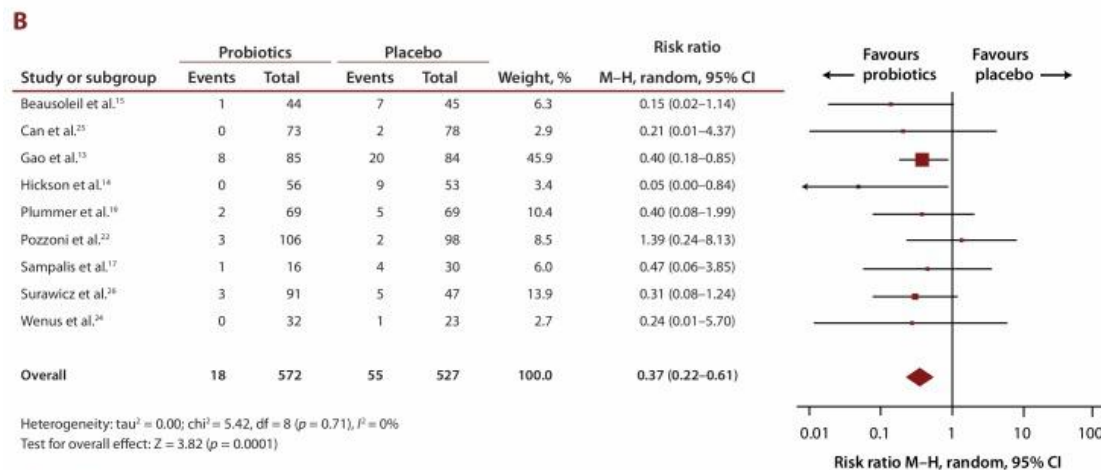
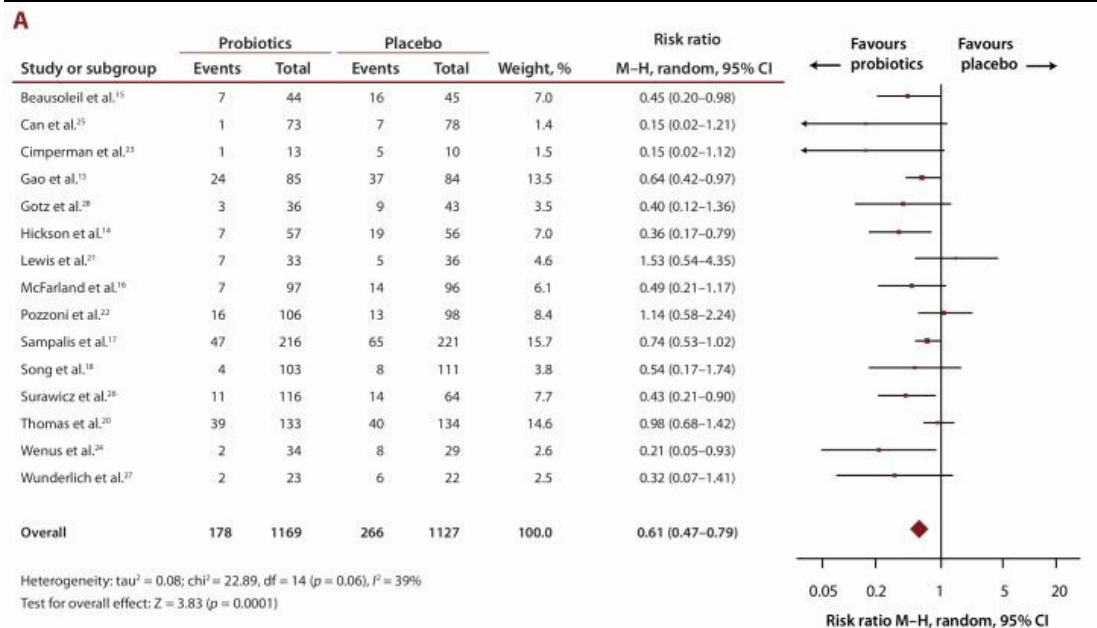


Figure 2

Meta-analysis of all randomized controlled trials demonstrating the effect of probiotics on (A) antibiotic-associated diarrhea and (B) Clostridium difficile infection. M-H = Mantel-Haenszel weighting.

MEDLINE (1946 - 2012),
Embase (1980 - 2012),
Cochrane Central Register of
Controlled Trials (май 2012)

16 исследований.

Снижение риска развития:

ААД RR 0.61 (95% ДИ 0.47 - 0.79)

CDI RR 0.37 (95% ДИ 0.22 - 0.61).

Количество пациентов,
которых необходимо
пролечить:

ААД 11 (95% ДИ 8 - 20);

CDI 14 (95% ДИ 9 - 50) .

Review

Toxin-Specific Antibodies for the Treatment of *Clostridium difficile*: Current Status and Future Perspectives [†]

Greg Hussack and Jamshid Tanha ^{*}

**The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 21, 2010

VOL. 362 NO. 3

**Treatment with Monoclonal Antibodies
against *Clostridium difficile* Toxins**

Israel Lowy, M.D., Ph.D., Deborah C. Molrine, M.D., M.P.H., Brett A. Leav, M.D., Barbra M. Blair, M.D., Roger Baxter, M.D., Dale N. Gerding, M.D., Geoffrey Nichol, M.B., Ch.B., William D. Thomas, Jr., Ph.D., Mark Leney, Ph.D., Susan Sloan, Ph.D., Catherine A. Hay, Ph.D., and Donna M. Ambrosino, M.D.

Chest. 2014 Mar 1;145(3 Suppl):103A. doi: 10.1378/chest.1823566.

The Use of Intravenous Immunoglobulin (IVIg) Therapy in a Case of Severe *Clostridium difficile* (CD) Colitis After Heart Surgery.

Crescimone N, Srikanthan G.

- **Адсорбенты** (толевамер)
- **Внутривенный иммуноглобулин**
- **Антитоксические антитела**
- **Вакцинация** (токсины А и В)

Толевамер:

[Clin Infect Dis](#), 2014 May 5. [Epub ahead of print]

Vancomycin, Metronidazole, or Tolevamer for Clostridium difficile Infection: Results from Two Multinational, Randomized, Controlled Trials.

[Johnson S](#)¹, [Louie TJ](#), [Gerding DN](#), [Cornely OA](#), [Chasan-Taber S](#), [Fitts D](#), [Gelone SP](#), [Broom C](#), [Davidson DM](#).

- 2 международных рандомизированных контролируемых исследования
- 1118 пациентов

Толевамер (563 пациента) – 44,2%

Метронидазол (289 пациентов) – 72,7%

Ванкомицин (266 пациентов) – 81,1%

Review

Toxin-Specific Antibodies for the Treatment of *Clostridium difficile*: Current Status and Future Perspectives [†]

Greg Hussack and Jamshid Tanha ^{*}

**The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 21, 2010

VOL. 362 NO. 3

**Treatment with Monoclonal Antibodies
against *Clostridium difficile* Toxins**

Israel Lowy, M.D., Ph.D., Deborah C. Molrine, M.D., M.P.H., Brett A. Leav, M.D., Barbra M. Blair, M.D., Roger Baxter, M.D., Dale N. Gerding, M.D., Geoffrey Nichol, M.B., Ch.B., William D. Thomas, Jr., Ph.D., Mark Leney, Ph.D., Susan Sloan, Ph.D., Catherine A. Hay, Ph.D., and Donna M. Ambrosino, M.D.

Chest. 2014 Mar 1;145(3 Suppl):103A. doi: 10.1378/chest.1823566.

The Use of Intravenous Immunoglobulin (IVIg) Therapy in a Case of Severe *Clostridium difficile* (CD) Colitis After Heart Surgery.

Crescimone N, Srikanthan G.

Review Article

**Fecal Transplantation for the Treatment of Recurrent
Clostridium Difficile Infection**

Zeid Karadsheh, Sachin Sule¹

Departments of Medicine, Brockton Hospital, Brockton, Massachusetts, ¹Westchester Medical Center,
New York Medical College, Valhalla, New York, USA

- **Адсорбенты** (толевамер)
- **Внутривенный иммуноглобулин**
- **Антитоксические антитела**
- **Вакцинация** (токсины А и В)
- **Трансплантация фекалий**

Трансплантация фекалий:

[Clin Infect Dis. 2014 Jun;58\(11\):1515-22. doi: 10.1093/cid/ciu135. Epub 2014 Apr 23.](#)

Fecal Microbiota Transplant for Relapsing *Clostridium difficile* Infection Using a Frozen Inoculum From Unrelated Donors: A Randomized, Open-Label, Controlled Pilot Study.

[Youngster I¹](#), [Sauk J](#), [Pindar C](#), [Wilson RG](#), [Kaplan JL](#), [Smith MB](#), [Alm EJ](#), [Gevers D](#), [Russell GH](#), [Hohmann EL](#).

20 пациентов

Трансплантация фекалий:

Колоноскопия vs. назогастральный зонд

В среднем 4 рецидива CDI.

(2-16 рецидивов)

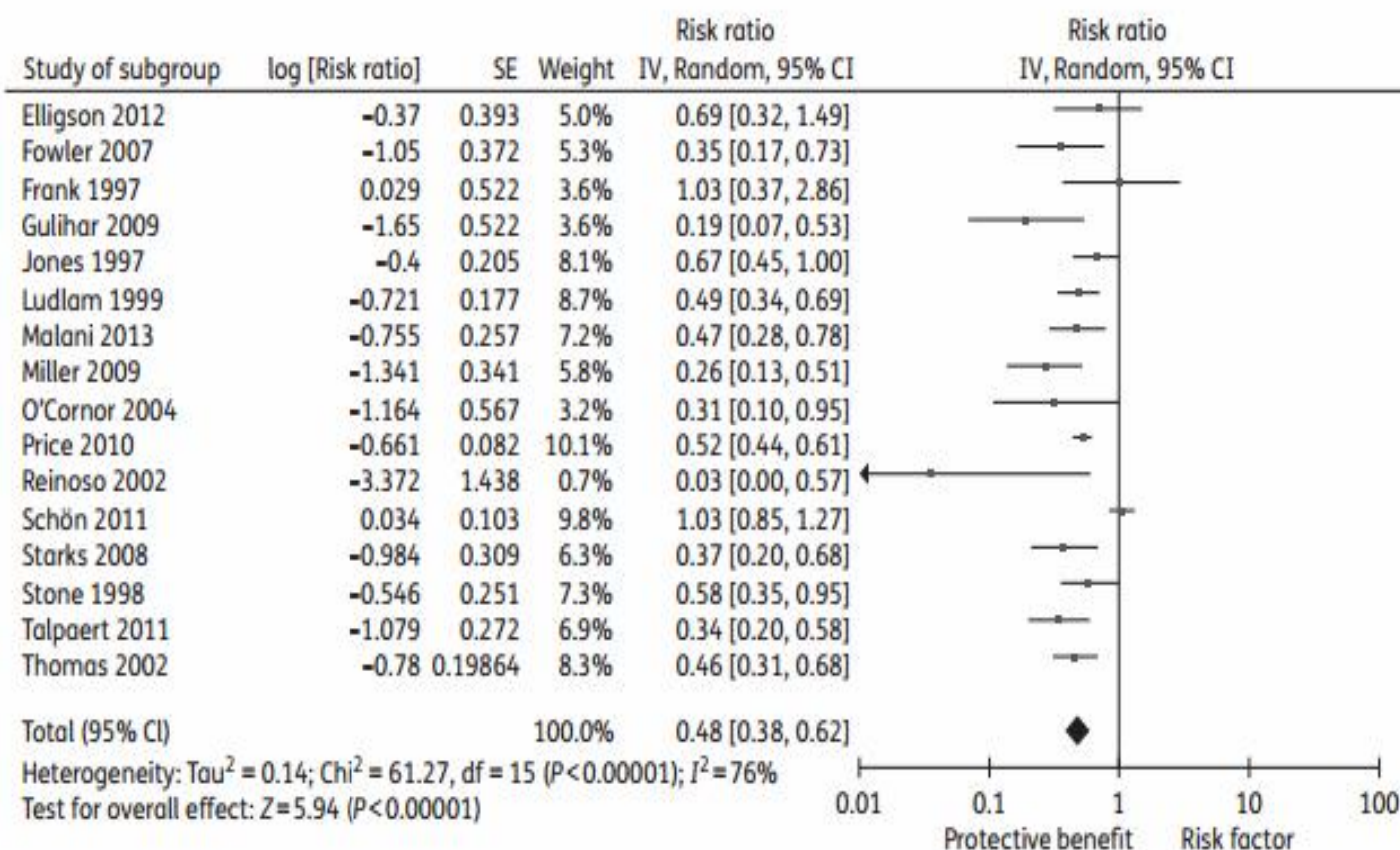
В среднем 5 предшествующих курсов АМТ.

(3-15 курсов АМТ).

Эффективность – 90%.



Effect of antibiotic stewardship programmes on *Clostridium difficile* incidence: a systematic review and meta-analysis

Leah M. Feazel¹, Ashish Malhotra^{1,2}, Eli N. Perencevich^{1,2}, Peter Kaboli^{1,2}, Daniel J. Diekema¹ and Marin L. Schweizer^{1,2*}¹Carver College of Medicine, University of Iowa, Iowa City, IA, USA; ²The Center for Comprehensive Access and Delivery Research and Evaluation (CADRE), Iowa City VA Health Care System, Iowa City, IA, USA

Спасибо за внимание!