

Diplomarbeit

***Clostridium difficile*-Infektionen
bei
chronisch entzündlichen Darmerkrankungen**

eingereicht von

Elisabeth Gombotz

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie
Universitätsklinik für Innere Medizin**

unter der Anleitung von

**ao. Univ.-Prof. Dr. Christoph Högenauer
Dr. Eva Leitner**

Graz, 21. Oktober 2015

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 21. Oktober 2015

Elisabeth Gombotz eh

Danksagungen

Zu allererst möchte ich mich bei meinem Hauptbetreuer, Herrn ao. Univ.-Prof. Dr. Christoph Högenauer, bedanken, der mir dieses interessante Thema zur Verfügung gestellt und immer Zeit für meine Anliegen gefunden hat. Ohne seine wertvollen Hinweise wäre diese Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen.

Bei Frau Dr. Eva Leitner möchte ich mich für die Bereitstellung der mikrobiologischen Befunde und die Übernahme der Zweitbetreuung bedanken. Weiters bedanke ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. Robert Krause und bei Herrn Dr. Christian Kornschöber für die mikrobiologischen Befunde ihrer entsprechenden Labore.

Für die große Hilfe bei administrativen Angelegenheiten möchte ich mich bei Frau Mag. Andrea Kollar bedanken.

Bei meinen Studienkollegen, insbesondere bei Ines und Nina, möchte ich mich für die tolle Studienzeit bedanken.

Meiner Familie, besonders meinen Eltern und meiner kleinen Schwester Maria, bin ich für die Unterstützung während des Studiums sehr dankbar.

Zusammenfassung

Einleitung

Clostridium difficile kann bei PatientInnen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) im Vergleich zur nicht von einer CED betroffenen Bevölkerung häufiger nachgewiesen werden und ist mit einem schlechterem Verlauf der Grundkrankheit assoziiert.

Da sowohl eine echte Infektion als auch eine Besiedelung vorliegen kann, ist die Bedeutung der *C. difficile*-Infektion bei CED-PatientInnen in Hinsicht auf die Krankheitsaktivität und die Symptomatik der PatientInnen unklar.

Das Ziel dieser Arbeit war die Ermittlung der Häufigkeit dieser Infektion im PatientInnenkollektiv der CED-Ambulanz der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz, die Ermittlung der Auswirkung einer gegen *C. difficile* gerichteten Antibiose sowie die Erhebung von prädisponierenden Faktoren und des Krankheitsverlaufs der infizierten PatientInnen.

Methoden

Es wurde eine retrospektive Erhebung der Daten von *C. difficile*-infizierten CED-PatientInnen aus dem Zeitraum vom 1. Jänner 2006 bis zum 30. September 2014 durchgeführt. Daten wurden zu Risikofaktoren für eine *C. difficile*-Infektion, zum weiteren Verlauf der Erkrankung und zur Therapieansprache auf ein gegen *C. difficile* gerichtetes Antibiotikum erhoben.

Ergebnisse

Insgesamt konnten bei 60 PatientInnen (35 Colitis ulcerosa-, 25 Morbus Crohn-PatientInnen) 93 Infektionen mit Toxin-produzierenden *C. difficile* nachgewiesen werden. 2013 und 2008 wurden *C. difficile*-Infektionen am häufigsten, mit 27 bzw. 15 Fällen, nachgewiesen.

Mehr als eine Infektion (pro Patientin/Patient) konnte bei 23 PatientInnen (38%) nachgewiesen werden.

Auffallend war eine Häufung von Koloskopien bei Colitis ulcerosa-PatientInnen im Zeitraum von 90 Tagen vor der Infektion (31%). Bei Morbus Crohn-PatientInnen war eine solche Häufung nicht zu beobachten (4%).

Zum Zeitpunkt der Indexinfektion lagen als Risikofaktor bei 27 % eine vorhergehende Antibiotikatherapie, bei 18 % eine Hospitalisation und bei 22 % eine Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren vor.

Durch eine antibiotische Therapie der *C. difficile*-Infektion konnte bei 40 % eine Verbesserung der Krankheitsaktivität erreicht werden, bei 20 % lag eine Besiedelung vor bzw. es konnte keine Verbesserung durch die gegen *C. difficile* gerichtete Antibiose erreicht werden. Bei 40 % war keine Aussage diesbezüglich möglich.

Innerhalb des ersten Jahres nach der Infektion benötigten 17 % eine neue Therapie mit Immunmodulatoren, 7 % eine Calcineurinantagonistentherapie und 22 % eine neue TNF- α -Blocker-Therapie. 13 % mussten operiert werden.

Diskussion

Im PatientInnenkollektiv der Medizinischen Universität Graz scheint die *C. difficile*-Infektion bei CED-PatientInnen eher selten zu sein. Diese Infektion ist nur bei einem Teil der PatientInnen für die Krankheitsaktivität verantwortlich, da bei einem relativ großen Prozentsatz durch eine antibiotische Therapie keine Verbesserung erreicht werden konnte.

Zur Beantwortung dieser Frage sind dringend prospektive Studien notwendig, um PatientInnen, die mit *C. difficile* besiedelt sind, verlässlich von jenen zu trennen, die eine echte Infektion haben.

Abstract

Background

As compared to findings in the general population *Clostridium difficile* is detected more often in patients with Inflammatory bowel diseases (IBD). However, the relevance of this infection with regard to disease activity and symptoms remains unclear, since it is not possible to distinguish between a carrier and a true infection.

The aim of this study was to determine: 1. the rate of patients tested positively for *C. difficile* in the population of the IBD clinic at the University Hospital of Graz, Austria and 2. the effect of treatment with specific antibiotics directed against *C. difficile*. Beyond that, predisposing factors and enhanced IBD treatment after the infection with *C. difficile* were examined.

Methods

Patients tested positively for *C. difficile* toxins were included in this retrospective study between January 1st, 2006 and September 30th, 2014.

From patient records information on risk factors, the efficacy of antibiotics against *C. difficile* and the disease course was collected.

Results

All together, 60 patients (35 ulcerative colitis and, 25 Crohn's disease patients) were tested positively for *C. difficile*. Of those, 23 patients were tested positively more than once (38%). 27% of the patients had had a recent intake of antibiotics, 18% had been hospitalized and 22% had had a therapy with proton pump inhibitors.

In 40 % of the patients antibiotics directed against *C. difficile* improved their condition, in 20% either no improvement was recordable or the patients were asymptomatic carriers of *C. difficile*. In the remaining 40% it was impossible to determine the effect of antibiotics due to various reasons.

Within the first year after the initial infection, 17% required a new therapy with azathioprine/6-mercaptopurine/methotrexate, 7% calcineurin antagonists and 22% a new therapy with TNF- α -blockers. 13% of patients had to undergo surgery.

A remarkably higher frequency of colonoscopies before the first infection occurred in ulcerative colitis patients (31%), but not in Crohn's disease patients (4%).

Discussion

Clostridium difficile infections in IBD patients seem to be rare at the IBD clinic in Graz . Antibiotics directed against *C. difficile* only partially improve the disease activity. Therefore, prospective studies to identify patients who benefit from an antibiotic therapy are urgently warranted.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	vii
Abkürzungen	ix
Abbildungsverzeichnis	x
Tabellenverzeichnis	xii
1. Einleitung	1
1.1 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	1
1.1.1 Definition und Klinik	1
1.1.2 Epidemiologie	9
1.1.3 Ätiologie und Pathogenese	10
1.1.4 Diagnostik	15
1.1.5 Therapie	18
1.2 Clostridium difficile	23
1.2.1 Ätiologie und Pathogenese	23
1.2.2 Risikofaktoren	27
1.2.3 Epidemiologie	29
1.2.4 Klinik und Diagnose	30
1.2.5 Therapie	34
1.3 Clostridium difficile-Infektionen bei CED-PatientInnen	40
1.3.1 Epidemiologie	40
1.3.2 Pathogenese	42
1.3.3 Risikofaktoren für eine CDI bei CED	44
1.3.4 Erscheinungsbilder der Clostridium difficile-Infektion bei CED- PatientInnen	46
1.3.5 Therapie der Clostridium difficile-Infektion bei CED-PatientInnen	50
1.3.6 Prognosefaktoren	52
1.3.7 Outcome nach einer Clostridium difficile-Infektion bei CED	52
1.4 Fragestellung und Studienziel	54
2. Methoden	55
2.1 Zielgrößen	55
2.1.1 Hauptzielgröße	55
2.1.2 Nebenzielgrößen	55
2.2 Definitionen	56
2.2.1 Indexinfektion, Rezidiv vs. Reinfektion	56
2.2.2 Grunderkrankung	56
2.2.3 Laborparameter	58
2.2.3 Risikofaktoren	58
2.2.4 Therapie der C. difficile-Infektion	59
2.2.5 Follow-up	59
2.3 Datensammlung und –analyse	59
2.4 Ethikvotum	60
2.5 Ablauf	60
2.5.1 Mikrobiologische Befunde	60
2.5.2 MEDOCS-Abfrage	60
2.5.3 Erhebung der Daten mittels MEDOCS und vorliegenden Krankenakten	61
3. Ergebnisse	62
3.1 Epidemiologie der C. difficile-Infektionen	62
3.1.1 Einsendungen der CED-Ambulanz für eine Testung auf <i>Clostridium difficile</i> 62	

3.1.2	Nachgewiesene Infektionen bei CED-PatientInnen	64
3.2	Ergebnisse – PatientInnen mit mindestens einer Infektion mit Toxin- produzierenden <i>C. difficile</i>	67
3.2.1	Demographie	67
3.2.2	Anzahl der Toxin-positiven <i>C. difficile</i> -Infektionen pro PatientIn	68
3.2.3	Ausdehnung bzw. Ausdehnung und Phänotyp (Morbus Crohn) der Grunderkrankung	69
3.2.4	Risikofaktoren (Indexinfektion).....	72
3.2.5	Koloskopien als Risikofaktor?	73
3.2.6	Laufende Therapie der Grunderkrankung zum Zeitpunkt der <i>Clostridium difficile</i> -Infektion.....	73
3.2.7	Therapie der <i>C. difficile</i> -Infektion	75
3.2.8	Laborparameter (Indexinfektion).....	77
3.2.9	Follow-up	78
3.2.10	Outcome	78
3.3	Auswertung getrennt (Rezidiv/Reinfektion/eine Infektion)	82
3.3.1	Demographie	82
3.3.2	Risikofaktoren bei der Indexinfektion	83
3.3.3	Laufende Therapie der Grundkrankheit zum Zeitpunkt der <i>Clostridium difficile</i> -Infektion	85
3.3.4	Therapie der <i>C. difficile</i> -Infektionen	89
3.3.5	Labor	91
3.3.6	Outcome	94
3.3.7	Auswirkung der Antibiose gegen <i>C. difficile</i>	95
3.3.8	Antibiotische Therapien und ihre Auswirkung	98
3.3.9	Bewertung der Infektionen in Abhängigkeit zur Aktivität der Grundkrankheit.....	101
3.3.10	Laborparameter: Besiedelung vs. Verbesserung durch Antibiose ..	103
3.4	PatientInnen mit mehr als zwei Infektionen mit Toxin-produzierenden <i>C. difficile</i>	104
3.4.1	Patient 1	104
3.4.2	Patientin 2.....	105
3.4.3	Patientin 3.....	105
3.4.4	Patient 4	106
3.4.5	Patient 5	107
3.4.6	Patientin 6.....	108
4.	Diskussion	109
4.1	Epidemiologie.....	109
4.2	Rezidive bzw. Reinfektionen	110
4.3	Befallsmuster der Erkrankung und das Risiko für eine CDI.....	111
4.4	Risikofaktoren	111
4.5	Koloskopie.....	112
4.6	Therapie zum Zeitpunkt der Infektion	113
4.7	Therapieeskalationen	114
4.8	Auswirkung der Antibiose.....	114
4.9	Ermittlung der PatientInnen, die von einer Antibiose profitieren	115
4.10	Limitationen.....	116
5.	Literaturverzeichnis	117

Abkürzungen

AAD	Antibiotika-assoziierte Diarrhoe
AGES	Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit
ASCA	Anti-Saccharomyces cerevisiae-Antikörper
CDAD	Clostridium difficile-assoziierte Diarrhoe
CDI	Clostridium difficile-Infektion
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CRP	C-reaktives Protein
CU	Colitis ulcerosa
DALM	Dysplasia associated lesion/mass
FMT	Fäkale Mikrobiota-Transplantation
IL	Interleukin
MC	Morbus Crohn
MEDOCS	PatientInnendokumentationssystem
MW	Mittelwert
n.e.	Nicht erhebbar
NFκB	Nuklear factor “kappa-light-chain-enhancer“ of activated B-cells
PaLoc	Pathogenicity locus
pANCA	Perinukleäre anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper
Pat.	PatientInnen
PPI	Protonenpumpenhemmer
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
SCFA	Short-chain fatty acids (kurzkettige Fettsäuren)
SD	Standardabweichung
SNP	Single nucleotide polymorphism
TNF-α	Tumornekrosefaktor-α

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Morbus Crohn des Kolons I: Ulcera mit Fibrinbelägen	2
Abbildung 2: Morbus Crohn des Kolons: Pseudopolyp mit Stenosenbildung, Schleimhautblutungen und Ulcus	3
Abbildung 3: Colitis ulcerosa: Vulnerable Schleimhaut	5
Abbildung 4: Colitis ulcerosa II: Oberflächliche Ulcera	5
Abbildung 5: Pseudomembranöse Kolitis (gelbliche Plaques).....	26
Abbildung 6: Pseudomembranöse Kolitis (gelbliche Plaques).....	26
Abbildung 7: Pseudomembranenbildung bei einem CU-Patienten mit CDI	47
Abbildung 8: Fibrinbeläge, Ulzera und eine fehlende Gefäßzeichnung bei einer CU-Patientin mit CDI (keine Pseudomembranenbildung)	47
Abbildung 9: Pseudopolypen bei einem MC-Patienten mit CDI (keine Pseudomembranenbildung)	47
Abbildung 10: Einsendungen der CED-Ambulanz für eine Testung auf <i>C. difficile</i>	62
Abbildung 11: Einsendungen der CED-Ambulanz für eine Testung auf <i>C. difficile</i>	63
Abbildung 12: Prozentsatz der positiv auf <i>C. difficile</i> getesteten Proben im Bezug auf die Gesamteinsendungen pro Jahr der CED-Ambulanz.....	63
Abbildung 13: Nachgewiesene <i>C. difficile</i> -Infektionen bei CED-PatientInnen pro Jahr	65
Abbildung 14: Nachgewiesene <i>C. difficile</i> -Infektionen bei CED-PatientInnen pro Jahr in Abhängigkeit von der Grundkrankheit.....	65
Abbildung 15: Nachgewiesene <i>C. difficile</i> -Infektionen bei CED-PatientInnen pro Monat im Studienzeitraum.....	66
Abbildung 16: Anzahl der <i>C. difficile</i> -Infektionen pro PatientIn	68
Abbildung 17: Befallsmuster des Morbus Crohn (Montréal-Klassifikation) bei Patienten mit CDI; Tabelle adaptiert nach (49).....	69
Abbildung 18: Ausdehnung und Phänotyp des Morbus Crohn bei PatientInnen mit CDI (Montréal-Klassifikation); Tabelle adaptiert nach (49)	70
Abbildung 19: Ausdehnung der Colitis ulcerosa (Montréal-Klassifikation) bei PatientInnen mit CDI; Tabelle adaptiert nach (49).....	71
Abbildung 20: Häufigkeit der Risikofaktoren bei PatientInnen mit CED und CDI .	72
Abbildung 21: Medikamentöse Therapie der CED zum Zeitpunkt der <i>C. difficile</i> -Infektion.....	73
Abbildung 22: Therapiekombinationen (Immunsuppressiva und 5-ASA)	73
Abbildung 23: Immunsupprimierte PatientInnen zum Zeitpunkt der Indexinfektion	75
Abbildung 24: Kortikosteroidtherapien im ersten Jahr nach der Indexinfektion	81
Abbildung 25: Häufigkeit von Risikofaktoren in Abhängigkeit zum weiteren Verlauf	84
Abbildung 26: Immunsuppression zum Zeitpunkt der Indexinfektion bei PatientInnen mit/ohne Rezidiv bzw. Reinfektion.....	87
Abbildung 27: Therapie der Grunderkrankung bei CED-PatientInnen mit CDI zum Zeitpunkt der Indexinfektion in Abhängigkeit von der Anzahl der weiteren Infektionen.....	88
Abbildung 28: Immunsuppression zum Zeitpunkt der Indexinfektion in Abhängigkeit zur weiteren Anzahl der Infektionen.....	89
Abbildung 29: Klinischer Verlauf von Patient 1	104
Abbildung 30: Klinischer Verlauf von Patientin 2	105
Abbildung 31: Klinischer Verlauf von Patientin 3	105
Abbildung 32: Klinischer Verlauf von Patient 4	106

Abbildung 33: Klinischer Verlauf von Patient 5.....	107
Abbildung 34: Klinischer Verlauf von Patientin 6.....	108

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Montréal-Klassifikation des Morbus Crohn, adaptiert nach (49)	17
Tabelle 2: Montréal-Klassifikation der Colitis ulcerosa, adaptiert nach (49)	17
Tabelle 3: Suchbegriffe für die MEDOCS-Recherche	60
Tabelle 4: Einsendungen der CED-Ambulanz für eine Testung auf <i>C. difficile</i>	62
Tabelle 5: Demographie	67
Tabelle 6: Vorkommen der einzelnen Risikofaktoren bei PatientInnen mit CED und CDI	72
Tabelle 7: Kombinationen der einzelnen Risikofaktoren bei PatientInnen mit CED und CDI	72
Tabelle 8: Therapiekombinationen (Immunsuppressiva und 5-ASA).....	74
Tabelle 9: Therapie der <i>C. difficile</i> -Indexinfektion (Einzelsubstanzen)	75
Tabelle 10: Therapie der <i>C. difficile</i> -Indexinfektion (Therapieregimes)	76
Tabelle 11: Therapie der zweiten <i>C. difficile</i> -Infektion (Einzelsubstanzen).....	76
Tabelle 12: Therapie der zweiten <i>C. difficile</i> -Infektion (Therapieregimes).....	77
Tabelle 13: Laborparameter zum Zeitpunkt der Indexinfektion	77
Tabelle 14: Follow-up-Zeit bei CED-PatientInnen ab der ersten CDI	78
Tabelle 15: Follow-up nach Tagen	79
Tabelle 16: Neue Therapien im ersten Jahr nach der Indexinfektion	80
Tabelle 17: Demographie	82
Tabelle 18: Risikofaktoren bei CED-PatientInnen mit CDI ohne bzw. mit Rezidiv/Reinfektion.....	83
Tabelle 19: Risikofaktoren kombiniert bei CED-PatientInnen mit CDI ohne bzw. mit Rezidiv/Reinfektion.....	83
Tabelle 20: Einzelne Risikofaktoren bei CED-PatientInnen mit CDI zum Zeitpunkt der Indexinfektion in Abhängigkeit von der Anzahl der weiteren Infektionen.....	84
Tabelle 21: Risikofaktoren bei CED-PatientInnen mit CDI zum Zeitpunkt der Indexinfektion in Abhängigkeit von der Anzahl der weiteren Infektionen	85
Tabelle 22: Therapie (Einzelsubstanzen) bei CED-PatientInnen zum Zeitpunkt der <i>C. difficile</i> -Indexinfektion in Abhängigkeit vom weiteren Verlauf.....	85
Tabelle 23: Therapiekombinationen bei CED-PatientInnen zum Zeitpunkt der <i>C. difficile</i> -Indexinfektion in Abhängigkeit vom weiteren Verlauf	86
Tabelle 24: Therapie der <i>C. difficile</i> -Indexinfektion (Einzelsubstanzen) in Abhängigkeit vom weiteren Verlauf (keine weitere Infektion bzw. Rezidiv/Reinfektion)	89
Tabelle 25: Therapie der <i>C. difficile</i> -Indexinfektion (Therapieregimes) in Abhängigkeit vom weiteren Verlauf (keine weitere Infektion bzw. Rezidiv/Reinfektion)	90
Tabelle 26: Verwendete Einzelsubstanzen bei der zweiten <i>C. difficile</i> -Infektion ..	90
Tabelle 27: Therapie der zweiten <i>C. difficile</i> -Infektion (Therapieregimes).....	90
Tabelle 28: Labor (PatientInnen ohne Rezidiv bzw. Reinfektion)	91
Tabelle 29: Labor (PatientInnen mit einem Rezidiv).....	92
Tabelle 30: Labor (PatientInnen mit einer Reinfektion)	93
Tabelle 31: Verwendete Antibiotika gegen <i>C. difficile</i> bei CED-PatientInnen	95
Tabelle 32: Verwendete Antibiotikakombinationen gegen <i>C. difficile</i> bei CED-PatientInnen	95
Tabelle 33: Auswirkung der einzelnen Antibiotika auf die Krankheitsaktivität	97
Tabelle 34: Effekt der Antibiose bei der Indexinfektion.....	98
Tabelle 35: Effekt der Antibiose bei der zweiten Infektion (Rezidiv bzw. Reinfektion)	99

Tabelle 36: Effekt der Antibiose bei der dritten Infektion	100
Tabelle 37: Auswirkung der gegen <i>C. difficile</i> -gerichteten Antibiose bei CED-PatientInnen	102
Tabelle 38: Auswirkung der gegen <i>C. difficile</i> -gerichteten Antibiose in Abhängigkeit von der Grunderkrankung	102
Tabelle 39: Laborwerte.....	103

1. Einleitung

1.1 *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen*

1.1.1 Definition und Klinik

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) sind ein Überbegriff für den Morbus Crohn und die Colitis ulcerosa. Die Ätiologie dieser Erkrankungen ist nicht restlos geklärt. (1)

1.1.1.1 Morbus Crohn

Der Morbus Crohn (MC) ist eine chronisch entzündliche Erkrankung, die jeden Abschnitt des Gastrointestinaltrakts befallen kann. (1)

Die Prädilektionsstellen des Morbus Crohn liegen im terminalen Ileum und im Kolon. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung liegt bei 21 bis 47 % ein Befall des terminalen Ileums und bei 27 bis 36 % der PatientInnen ein Befall des Kolons vor. Ein kombinierter Befall des terminalen Ileums und des Kolons ist bei 21 bis 39 % der PatientInnen nachweisbar. Eine Beteiligung des oberen Gastrointestinaltrakts ist mit 3 bis 5 % eher selten. (1-4)

Charakteristisch für den Morbus Crohn sind der diskontinuierliche und transmurale Befall der Darmwand sowie die Entstehung von Abszessen, Fisteln und Stenosen als Komplikationen (1), die mit zunehmender Erkrankungsdauer immer mehr PatientInnen betreffen. Diese Komplikationen treten in Abhängigkeit von der Krankheitslokalisation in unterschiedlicher Häufigkeit auf. PatientInnen mit einem ilealen Befall entwickeln eher eine stenosierende und PatientInnen mit einem Befall des Kolons eher eine penetrierende Verlaufsform. (3,5)

Die Symptomatik ist variabel und weitgehend von den befallenen Abschnitten des Gastrointestinaltrakts abhängig. (1)

Der häufigste Vorstellungsgrund bei einem Morbus Crohn ist eine chronische Diarrhoe, die blutige und/oder schleimige Beimengungen aufweisen kann. Zusätzlich können Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, eine unerklärte Anämie oder eine Wachstumsretardierung bei Kindern auftreten.

Extraintestinale Manifestationen können bereits auftreten bevor der intestinale Befall manifest wird. Auch eine Erstmanifestation mit einer akuten Symptomatik, die einer Appendizitis gleichen kann, oder mit perianalen Fisteln als Initialsymptom ist möglich. (6)

Fisteln entwickeln sich aus Ulzerationen der Mukosa, die immer tiefer in die Darmwand vordringen bis sie auf andere anatomische Strukturen, wie z.B. andere Darmschlingen, Organe des Urogenitaltrakts oder die Gallenblase treffen bzw. an die Körperoberfläche vordringen. (7)

Am häufigsten treten perianale Fisteln auf, gefolgt von entero-enterischen Fisteln, Fisteln anderer Lokalisationen und rektovaginalen Fisteln. (8)

Beim Morbus Crohn sind erkrankte von nicht-erkrankten Arealen meist scharf abgegrenzt („skip lesions“). Die frühesten mit freiem Auge sichtbaren Läsionen des Morbus Crohn sind aphthöse Gewebsdefekte, die sich klassischerweise über Lymphfollikeln entwickeln.

Diese vergrößern sich mit der Zeit und bilden tiefe Ulzerationen, die von Bereichen ödematöser, nicht-ulzerierter Mukosa getrennt sein können, wodurch das sog. „Kopfsteinpflastermuster“ entsteht.

Histologisch findet man eine fokale, chronische Entzündung, die durch einen variablen Anstieg der Menge an Lymphozyten und Plasmazellen in der gesamten Darmwand gekennzeichnet ist.

Außerdem können eine Kryptenirregularität und epitheloidzellige Granulome vorkommen. (9)

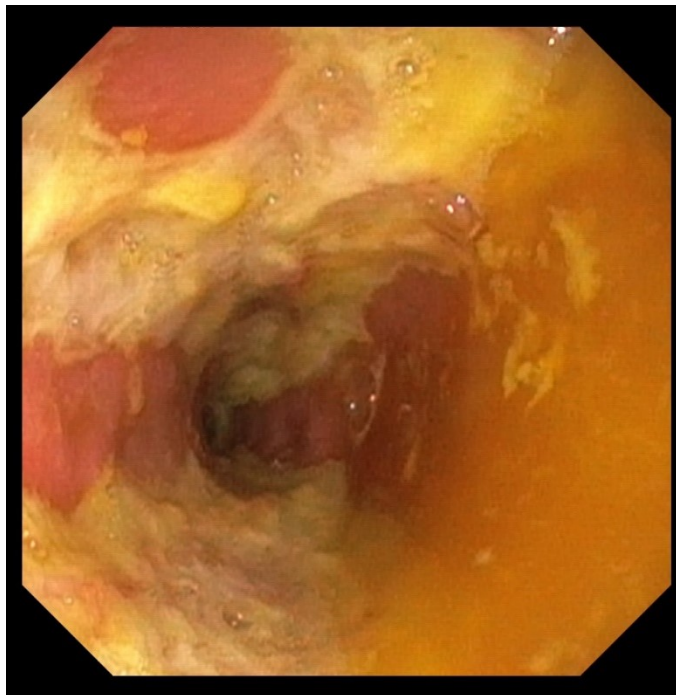


Abbildung 1: Morbus Crohn des Kolons I: Ulcera mit Fibrinbelägen

(Bilder zur Verfügung gestellt von a.o. Univ. Prof. Dr. Christoph Högenauer)

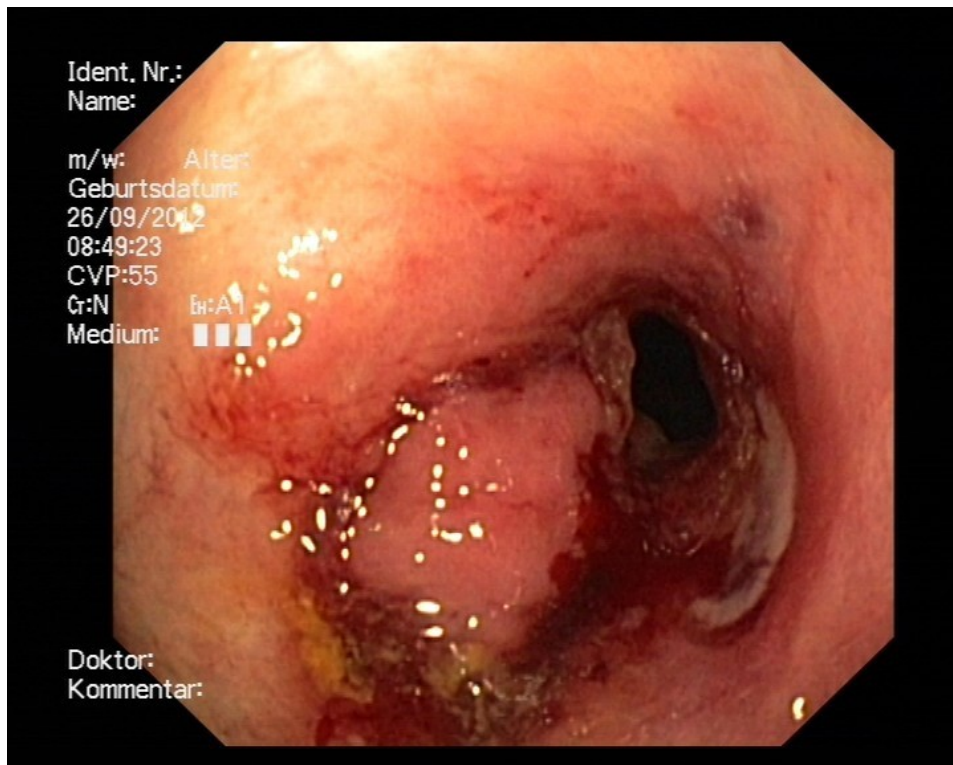


Abbildung 2: Morbus Crohn des Kolons: Pseudopolyp mit Stenosenbildung, Schleimhautblutungen und Ulcus

(Bilder zur Verfügung gestellt von a.o. Univ. Prof. Dr. Christoph Högenauer)

1.1.1.2 Colitis ulcerosa

Üblicherweise ist die Colitis ulcerosa (CU) eine sich vom Rektum aus kontinuierlich ausbreitende, chronische Entzündung, deren Schweregrad nach proximal hin graduell abnimmt und üblicherweise nur den Dickdarm betrifft. (9) Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung weisen 29% bis 38% der PatientInnen eine Proktitis auf, bei 43 % bis 51 % besteht eine linksseitige Kolitis und bei 13 % bis 18 % liegt eine ausgedehnte Colitis ulcerosa vor. (2,4)

Zusätzlich muss man beachten, dass es auch atypische Ausbreitungsmuster der Entzündung gibt, wie das Auftreten eines sog. „cecal patch“ (periorifizielle Entzündung des Appendixabganges), eine Aussparung des Rektums oder die Beteiligung des terminalen Ileums bei einer Pancolitis (Backwash-Ileitis). Auch eine Beteiligung des terminalen Ileums ohne eine Entzündung des Caecums ist möglich, wodurch eine Abgrenzung zum Morbus Crohn schwierig sein kann. (9)

Das Hauptsymptom der Colitis ulcerosa ist eine blutige Diarrhoe mit oder ohne Schleim Beimengungen. In Abhängigkeit von der genauen Lokalisation der entzündlichen Veränderungen kann die Symptomatik variieren.

Im Fall einer Proktitis ulcerosa kann es zu plötzlichem Stuhldrang und zum Abgang von frischem Blut kommen. Paradoxerweise ist auch das Auftreten einer Obstipation möglich. Bei einer weiter ausgedehnten Entzündung kommt es, je nach Schweregrad, zu einer Aggravation der Symptomatik mit Diarrhoe, häufigem Blut- und Schleimabgang, Tenesmen, Bauchschmerzen, Fieber und Gewichtsverlust. (10)

Makroskopisch weist die Mukosa ein granuläres Aussehen auf und zeigt oberflächliche Ulzera. Bei ausgedehnten Ulzerationen können durch die Aussparung von Mukosainseln inflammatorische Pseudopolypen entstehen. Die entzündlichen Veränderungen sind bei der Colitis ulcerosa auf die Mukosa und die Submukosa beschränkt.

Histologisch lässt sich eine Architekturstörung der Krypten mit einem diffusen, entzündlichen Infiltrat aus Lymphozyten, neutrophilen Granulozyten und Plasmazellen feststellen. Außerdem können Kryptitiden und Kryptenabszesse vorkommen. (9)

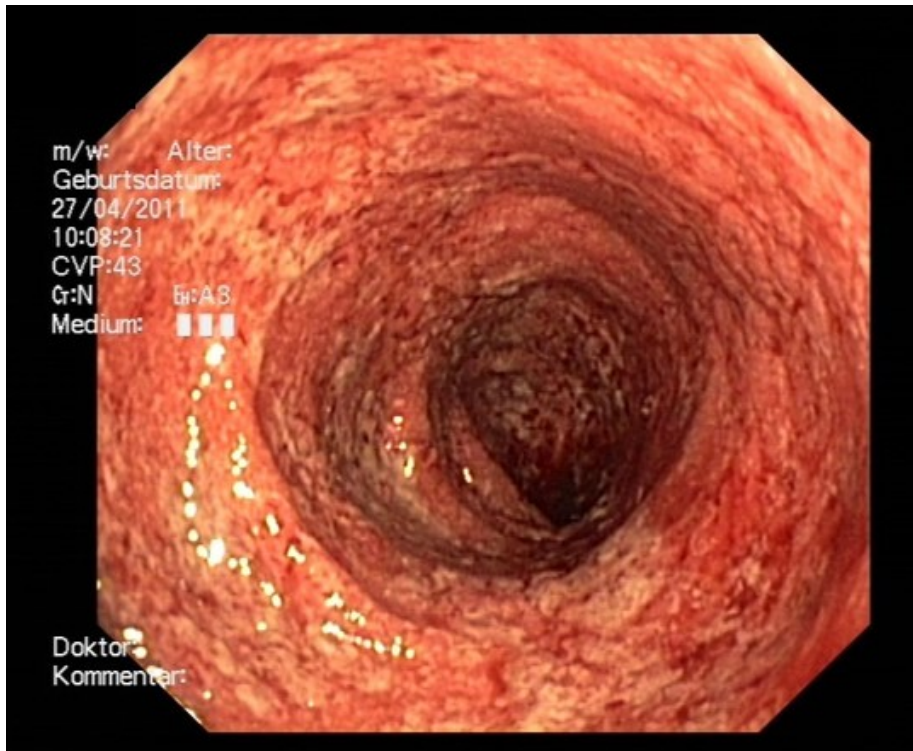


Abbildung 3: Colitis ulcerosa: Vulnerable Schleimhaut

(Bilder zur Verfügung gestellt von a.o. Univ. Prof. Dr. Christoph Högenauer)

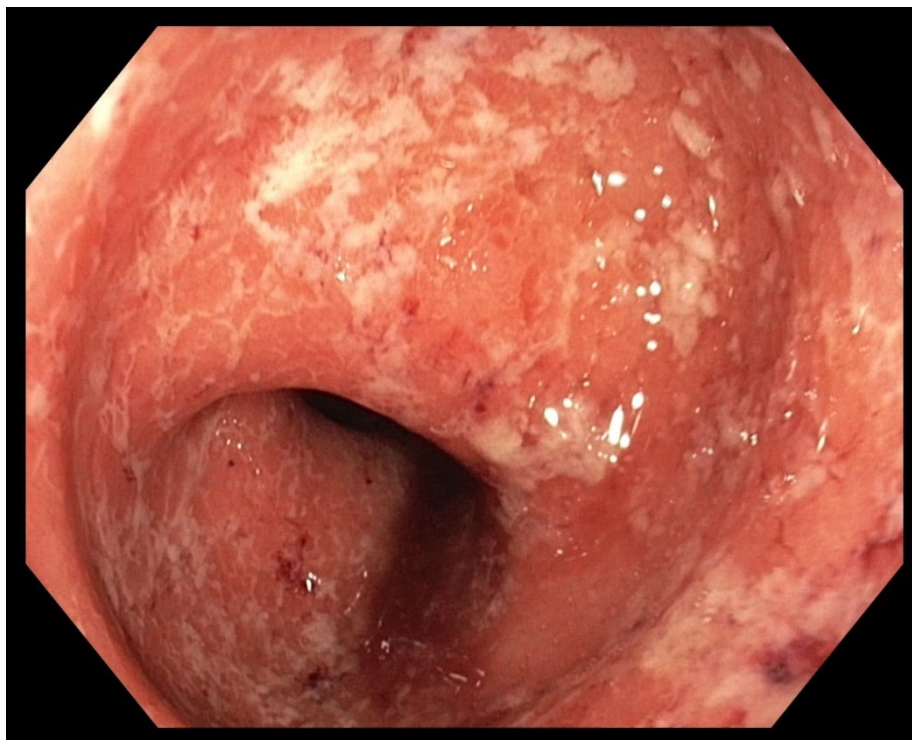


Abbildung 4: Colitis ulcerosa II: Oberflächliche Ulcera

(Bilder zur Verfügung gestellt von a.o. Univ. Prof. Dr. Christoph Högenauer)

1.1.1.3 Klinischer Verlauf und Komplikationen

Der klinische Verlauf der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen kann sehr unterschiedlich sein.

Beide Formen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa) können schubförmig oder chronisch aktiv verlaufen. Auch lang anhaltende Remissionen, also Phasen mit einer inaktiven Erkrankung, sind möglich. Jedoch erleiden 90% der Morbus Crohn-PatientInnen und 83% der PatientInnen mit einer Colitis ulcerosa innerhalb von zehn Jahren nach der Erstdiagnose zumindest einen Schub.

Ein chronisch aktiver Verlauf wird von 6% der Colitis ulcerosa- und bei 19% der Morbus Crohn-PatientInnen angegeben. (11,12)

Extraintestinale Manifestationen treten sowohl beim Morbus Crohn als auch bei der Colitis ulcerosa auf, wobei PatientInnen mit einem Morbus Crohn häufiger betroffen sind. Sie können in Assoziation mit einer aktiven Grunderkrankung, aber auch unabhängig davon auftreten.

Neben den Gelenken (Arthritiden, Spondylarthropathien), die am häufigsten betroffen sind, können auch Manifestationen an der Haut (Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum) und an den Augen (Uveitis, Episkleritis) auftreten. Ebenso ist die Erkrankung an einer primär sklerosierenden Cholangitis als extraintestinale Manifestation zu werten. (13)

Die Anämie, von der ein Drittel der CED-PatientInnen betroffen ist, weist eine komplexe Genese auf.

Zum einen kann eine Eisenmangelanämie auftreten, die durch eine verminderte Eisenzufuhr mit der Nahrung (Aversion gegen gewisse Nahrungsmittel, Intoleranzen), einen chronischen Blutverlust oder eine gestörte Eisenresorption, die bei einem Morbus Crohn des Dünndarms vorkommen kann, bedingt sein.

Zum anderen kann auch eine Anämie der chronischen Erkrankungen („anemia of chronic disease“) auftreten.

Bei dieser Form der Anämie wird über eine vermehrte Bildung des Akute-Phase-Proteins Hepcidin die Eisenaufnahme aus dem Dünndarm gehemmt.

In Folge wird durch die Einwirkung von Zytokinen der Großteil des aufgenommenen Eisens in Zellen des retikuloendothelialen Systems gespeichert und nur ein kleinerer Teil für die Erythropoese verwendet. Außerdem sind die

Erythropoetinspiegel bei diesen PatientInnen für den entsprechenden Grad der Anämie zu niedrig. Gekennzeichnet ist diese Form der Anämie durch einen erhöhten Ferritinwert und einen erniedrigten Eisenspiegel im Serum.

Üblicherweise liegt eine Kombination der Eisenmangelanämie und der „anemia of chronic disease“ bei einer Anämie des CED-Patienten bzw. der CED-Patientin vor. Gelegentlich kann eine Anämie auch durch einen Folsäure- oder Cobalaminmangel bedingt sein. Auch Medikamente, wie z.B. 5-ASA oder Azathioprin, können eine Anämie verursachen. (14)

Eine weitere Komplikation ist das Auftreten von Osteopenie und Osteoporose, was mit einem erhöhten Frakturrisiko einhergeht.

Bei CED-PatientInnen gibt es einige Faktoren, die das Auftreten dieser Erkrankungen begünstigen, wie eine Malnutrition, Mangelzustände (Vitamin D und Calcium), eine aktive Grunderkrankung und eine Therapie mit Kortikosteroiden. (15)

CED-PatientInnen haben im Vergleich zu PatientInnen ohne CED ein 1,5 bis 3,5-fach erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien. Das größte Risiko besteht bei PatientInnen mit einem Schub, gefolgt von PatientInnen, deren Erkrankung chronisch aktiv ist. (16)

Das toxische Megakolon, bei dem es zu einer Dilatation des Kolons und zur Entwicklung systemischer Entzündungszeichen kommt, ist eine seltene, aber gefürchtete Komplikation, die bei schwer aktiven chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (v.a. Colitis ulcerosa), aber auch bei anderen Erkrankungen des Kolons, wie z.B. einer pseudomembranösen Kolitis, auftreten kann. (17)

Im Vergleich zur Normalbevölkerung besteht bei langjähriger Colitis ulcerosa ein erhöhtes Risiko für kolorektale Karzinome.

Faktoren, die das Ausmaß des erhöhten Risikos beeinflussen, sind neben der Krankheitsdauer, die Ausdehnung, der Schweregrad bzw. die Persistenz der entzündlichen Veränderungen, die konkomitante Diagnose einer PSC, post-inflammatorische Polypen sowie eine positive Familienanamnese für das kolorektale Karzinom. (18)

Morbus Crohn-PatientInnen weisen auch ein erhöhtes Risiko für das kolorektale Karzinom auf. Risikofaktoren hierfür sind ein junges Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, eine lange Erkrankungsdauer und ein ausgedehnter Befall des Kolons. Zusätzlich wird auch über ein erhöhtes Risiko für Adenokarzinome des Dünndarms berichtet. (9)

1.1.1.3.1 Infektionen bei CED-PatientInnen

Bei CED-PatientInnen sind v.a. bei immunsupprimierte und ältere Patienten bzw. ältere Patientinnen (≥ 50 Jahre) für das Auftreten von Infektionen prädisponiert. Im Vergleich zu PatientInnen, die keine immunsuppressive Therapie bekommen, ist eine immunsuppressive Monotherapie mit einem 3-fach höheren Infektionsrisiko assoziiert. Eine Zwei- oder Dreifachkombination erhöht das Risiko um das 15-fache. Bei einer Monotherapie besteht das höchste Risiko bei PatientInnen mit einer Infliximab-Therapie, bei einer Kombinationstherapie ist das Risiko bei einer Kombination aus Azathioprin/6-Mercaptopurin, Kortikosteroiden und Infliximab am höchsten. (19)

Jedoch prädisponiert nicht jedes Immunsuppressivum gleichermaßen für jeden Infektionserreger. Beispielsweise ist eine Infektion mit *C. difficile* eher mit Corticosteroiden assoziiert, wohingegen bei TNF- α -Blockern (Tumornekrosefaktor- α -Blocker) eine Assoziation mit einer *M. tuberculosis*-Infektion besteht. (20)

Intestinale Infektionen durch Bakterien, Viren oder Parasiten spielen sowohl in der Erstmanifestation als auch beim Auftreten von Schüben eine wesentliche Rolle. Aus diesem Grund ist der Ausschluss einer infektiösen Ätiologie bei jedem Schub wichtig. (21)

Das häufigste bakterielle Pathogen, dass bei bis zu 40,1% der PatientInnen mit einer aktiven CED nachgewiesen werden kann, ist *Clostridium difficile*. (22-27)

1.1.2 Epidemiologie

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen sind in Industriestaaten häufiger als in Entwicklungsländern, wobei die Inzidenz und Prävalenz in Europa und Nordamerika am höchsten und weiterhin im Steigen begriffen sind.

Innerhalb Europas wird die Inzidenz für die Colitis ulcerosa mit 0,9-24,3/100 000 Personen und die Prävalenz mit 2,4-294/100 000 Personen angegeben; für den Morbus Crohn liegt die Inzidenz bei 0,5-10,6/100 000 Personen und die Prävalenz bei 1,5-213/100 000 Personen. (13)

Innerhalb Europas bestehen ein Nord-Süd- und ein West-Ost-Gefälle. (13,28,29)

Die Inzidenz der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist im Alter zwischen 20 und 40 Jahren am höchsten. Ein zweiter Altersgipfel liegt zwischen 60 und 70 Jahren. (30)

Für die Situation in Österreich liegt eine retrospektive Studie vor, die in der Steiermark mit Daten aus den Jahren 1997 bis 2007 durchgeführt wurde. Dabei ergab sich eine durchschnittliche Inzidenz an Neuerkrankungen von 6,7/100 000/Jahr für den Morbus Crohn und eine Inzidenz von 4,8/100 000/Jahr für die Colitis ulcerosa.

Die Inzidenz war in den städtischen Gebieten höher als am Land und stieg über den Studienzeitraum an. (31)

1.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist nicht restlos geklärt. Jedoch deutet vieles darauf hin, dass sie das Resultat einer inadäquaten Immunantwort eines genetisch prädisponierten Individuums auf das intestinale Mikrobiom sind. (32)

1.1.3.1 Genetische Faktoren

Eine familiäre Häufung und Zwillingsstudien beweisen, dass genetische Faktoren bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eine Rolle spielen, wobei diese Rolle beim Morbus Crohn ausgeprägter zu sein scheint als bei der Colitis ulcerosa. (32) Die Konkordanzrate bei einem Morbus Crohn liegt bei eineiigen Zwillingen bei ca. 50% und bei Colitis ulcerosa-PatientInnen bei ca. 10%. (33) Da beide Krankheiten innerhalb einer Familie auftreten können, geht man davon aus, dass einige Gene in der Genese beider Erkrankungen eine Rolle spielen. (32) Erstgradige Verwandte von CED-PatientInnen haben ein zehnfach erhöhtes Risiko für die Entwicklung der gleichen CED wie das betroffene Familienmitglied. Auch das Risiko für die Erkrankung an der jeweils anderen CED-Form ist erhöht. (34)

Gene, die in die Entwicklung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen involviert sind, sind an zahlreichen Vorgängen, wie z.B. der Autophagie, der Phagozytose, der Funktion der intestinalen Barriere oder der Antigenpräsentation, beteiligt. (35)

Ein Beispiel für ein Gen, das in die Pathogenese eines Morbus Crohn eine Rolle spielt, ist das CARD15 (NOD2)-Gen.

25 bis 35% der europäischen Morbus-Crohn-PatientInnen weisen zumindest eine der verschiedenen möglichen Mutationen in diesem Gen auf, das u.a. eine Rolle in der Abtötung intrazellulärer Pathogenen spielt.

Im Normalfall bindet das dimerisierte CARD15 den biologisch aktiven Teil eines Peptidoglykans (Muramyl-Dipeptid (MDP)), das bei fast allen Bakterien in der Zellwand vorkommt. Dadurch wird NFκB aktiviert, das ein Teil eines Signalwegs ist, der zur Transkription multipler Gene führt, die sowohl für pro- als auch für antiinflammatorische Moleküle kodieren.

Mutationen in diesem Gen bewirken eine fehlerhafte Bindung von MDP. (33)

1.1.3.2 Umweltfaktoren

Zusätzlich zu genetischen Faktoren spielen wahrscheinlich auch nicht-genetische Faktoren in der Genese dieser Erkrankungen eine Rolle. So ist möglicherweise die steigende Zahl der Erkrankungen im letzten Jahrhundert auf eine Änderung der Ernährungsgewohnheiten und der intestinalen Besiedelung (z.B.: Eradikation von intestinalen Helminthen) sowie auf die Verwendung von Antibiotika zurückzuführen. (32)

Rauchen

Rauchen erhöht das Risiko für einen Morbus Crohn, wohingegen das Risiko für die Erkrankung an einer Colitis ulcerosa durch Rauchen reduziert wird.

Außerdem tendieren rauchende Morbus Crohn-PatientInnen zu einem schwereren Verlauf, was sich beispielsweise an einem erhöhten Risiko für Operationen zeigt.

Bei Colitis ulcerosa-PatientInnen verhält es sich anders. Hier weisen Raucher einen mildereren Verlauf auf und eine Beendigung des Zigarettenkonsums ist mit dem Auftreten von Schüben der Grunderkrankung assoziiert.

Der exakte Mechanismus, der hinter diesen Effekten steht, ist unklar. (36)

Appendektomie

PatientInnen, die wegen einer Appendizitis vor dem Alter von 20 Jahren appendektomiert werden, scheinen ein niedrigeres Risiko zu haben, eine Colitis ulcerosa zu entwickeln. Von dieser Risikoreduktion sind PatientInnen, bei denen die Appendektomie aufgrund unspezifischer Bauchschmerzen durchgeführt wurde, nicht betroffen. (37)

Eine Appendektomie erhöht das Risiko für die Entwicklung eines Morbus Crohn nicht bzw. nur leicht. Der exakte Mechanismus des protektiven Effekts einer Appendektomie in Bezug auf die Colitis ulcerosa ist unklar; jedoch werden zwei Möglichkeiten diskutiert. Zum einem besteht die Möglichkeit, dass eine Appendektomie zu einem Mikrobiom führt, das vor einer Colitis ulcerosa schützt. Zum anderen ist im Fall einer Appendizitis das Mikrobiom in der Appendix verändert, woraus man evtl. schließen kann, dass ein Mikrobiom, das prädisponierend für eine Appendizitis ist, vor einer Colitis ulcerosa schützt. (36)

1.1.3.3 Das Mikrobiom und das intestinale Immunsystem bei CED

Das intestinale Immunsystem stellt ein komplexes Netzwerk aus lymphozytären, nicht-lymphozytären Immunzellen und humoralen Faktoren dar, das ständig mit einer großen Menge von Antigenen, zu denen, neben Nahrungsbestandteilen, auch das intestinale Mikrobiom zählt, konfrontiert ist. (38)

Die ersten Hinweise für die Rolle von Bakterien in der Pathogenese der CED kamen von klinischen Versuchen, die zeigten, dass die Ableitung von Stuhl die Entzündung eines Morbus Crohn verbesserte und ein postoperativer Kontakt des terminalen Ileums zum Darminhalt die Entzündung verstärkte. (39)

Der menschliche Gastrointestinaltrakt ist, neben Archaeen, Eukaryoten, Pilzen und Viren, mit mehr als 1000 bakteriellen Spezies besiedelt. (40)

Die prädominanten bakteriellen Stämme sind die Firmicutes, gefolgt von den Bacteroidetes, den Proteobakterien und den Actinobakterien. Die Menge der Bakterien steigt beginnend vom Magen mit bis zu 10^2 Bakterien bis zum Kolon mit 10^{11} bis 10^{12} Bakterien pro Gramm luminalen Inhalts an. (41)

Durch die hohe Bakteriendichte im Darmlumen kommt es zu andauernden Interaktionen zwischen den Zellen des Wirtsorganismus und den Bakterien, die ihn besiedeln. Diese Interaktionen können für beide Beteiligten nützlich sein, aber auch Entzündungsprozesse zur Folge haben. Im Normalfall ist das Immunsystem in der Lage zwischen pathogenen Keimen und der normalen Standortflora zu unterscheiden. Störungen in diesen Prozessen können für die Entstehung einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung prädisponierend sein. (42)

Bei CED-PatientInnen liegen Veränderungen im intestinalen Mikrobiom vor, die in ihrer Gesamtheit auch als Dysbiose bezeichnet werden, vor. Diese ist durch eine verminderte Vielfalt (Diversität) an Bakterienspezies gekennzeichnet ist.

Im Allgemeinen kommen nützliche Bakterienspezies in geringerer Menge vor, wohingegen potentielle Pathobionten in einer größeren Menge nachweisbar sind. (40)

Bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist die Menge an Bacteroidetes und Firmicutes zugunsten der Proteobakterien und Actinobakterien vermindert. (41)

Allerdings ist es nicht klar, ob diese Veränderungen eine Ursache der Entzündung darstellen oder vielmehr eine Konsequenz derselben sind. (39)

Ein Beispiel für ein Bakterium, das sowohl bei Morbus Crohn- als auch bei Colitis ulcerosa-PatientInnen vermindert nachweisbar sein kann, ist *Faecalibacterium prausnitzii*. Dieses Bakterium weist antiinflammatorische Effekte auf, indem es die Aktivierung von NFκB und die Produktion von IL-8 hemmt. Eine Defizienz an diesem Bakterium ist bei Morbus Crohn-PatientInnen mit einem erhöhten Risiko für das Wiederauftreten von Läsionen eines Morbus Crohn des Ileums nach einer OP assoziiert. Bei PatientInnen mit einer Colitis ulcerosa ist eine verminderte Menge an *Faecalibacterium prausnitzii* mit einer erhöhten Anzahl an Schüben assoziiert. (40)

Da die metabolischen Funktionen dieser Bakterien das intestinale Milieu beeinflussen, ist es möglicherweise relevanter eben diese Funktionen zu identifizieren, als die Präsenz oder Absenz spezifischer Bakterien zu untersuchen. So produzieren einige Spezies der Firmicutes SCFA (kurzkettige Fettsäuren), wie z.B. Butyrat, das eine Hauptenergiequelle für Kolonepithelzellen darstellt. Folglich sind diese Bakterien für die Integrität der intestinalen Barriere außerordentlich wichtig. Außerdem wird durch SCFA der pH-Wert im Kolon und das Wachstum von Pathogenen beeinflusst. (40)

Über den Krankheitsverlauf verändert sich wahrscheinlich die Zusammensetzung des Mikrobioms. So ist es möglich, dass die initialen Veränderungen des Mikrobioms ganz andere sind als die, die den inflammatorischen Prozess unterhalten oder aus Therapien resultieren. (43)

Die intestinale Barriere limitiert Kontakt zwischen dem luminalen Inhalt und dem Darmgewebe. Bei CED-PatientInnen liegen Defekte in dieser Barriere vor, die u.a. eine Reduktion von sekretorischen Zellen, geschädigte oder auch in ihrer Anzahl verminderte Tight Junctions, eine gesteigerte Permeabilität oder sogar einen kompletten Verlust des Epithels bei Ulzerationen, umfassen. (44)

Über diese defekte Barriere ist es möglich, dass luminale Antigene in das Gewebe eindringen und dort über mehrere Mechanismen eine inflammatorische Reaktion auslösen. (38)

Eine wichtige Rolle scheinen dendritische Zellen (Antigen-präsentierende Zellen) zu spielen. Es gibt Hinweise, dass dendritische Zellen bei CED-PatientInnen kommensale Keime fälschlicherweise als pathogen identifizieren und daraufhin eine entsprechende Immunantwort auslösen, die eigentlich gegen Pathogene gerichtet ist.

Weiters ist das Gleichgewicht zwischen regulatorischen und Effektor-T-Zellen gestört. Bei einer aktiven Erkrankung dominieren Effektor-T-Zellen (Th1 und Th2) über die regulatorischen T-Zellen, was die Folge einer vermehrten Differenzierung von naiven T-Zellen in Th1-Zellen im Fall eines Morbus Crohn und in Th2-Zellen im Fall einer Colitis ulcerosa ist. Diese Zellen produzieren Zytokine, die Makrophagen dazu stimulieren, große Mengen an TNF- α , Interleukin 1 und Interleukin 6 auszuschütten. (38)

Die Neutralisierung von TNF- α durch z.B. Infliximab oder Adalimumab wird therapeutisch genutzt. Außerdem werden hierdurch möglicherweise regulatorische Makrophagen induziert und die Apoptose von T-Zellen unterstützt. (45)

Zusätzlich kommt es zu einer vermehrten Einwanderung von Leukozyten in das Gewebe. Dieser Prozess wird durch Adhäsionsmoleküle (Selektine, Integrine) und Chemokine reguliert. T-Zellen, die zuvor in den Peyer-Plaques oder mesenterischen Lymphknoten aktiviert wurden, weisen eine Darmselektivität auf, indem sie das $\alpha_4\beta_7$ -Integrin und den Chemokin-Rezeptor CCR9 exprimieren. Durch diese Selektivität ergibt sich ein Angriffspunkt für gezielte Therapien. (32)

1.1.4 Diagnostik

1.1.4.1 Endoskopie und radiologische Verfahren

Die Ileokoloskopie ist das wichtigste Verfahren, um die Diagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung zu stellen und die Ausdehnung der Erkrankung zu ermitteln. Für eine verlässliche Diagnose ist die Entnahme mehrerer Biopsien (pro Lokalisation mind. zwei) aus sechs Segmenten (Rektum, Colon sigmoideum, Colon descendens, Colon transversum, Colon ascendens, terminales Ileum) erforderlich, wobei auch makroskopisch unauffällige Areale biopsiert werden. (46)

Die Evaluation des oberen Gastrointestinaltrakts mittels einer Ösophagogastroduodenoskopie kann nützlich sein, um die Ausdehnung eines Morbus Crohn festzustellen (46) oder weitere Hinweise für eine korrekte Diagnose zu sammeln, falls zwar eine chronisch entzündliche Darmerkrankung diagnostiziert werden konnte, der Subtyp allerdings nicht genauer differenzierbar war. (6) Unklar ist aber, ob eine solche Untersuchung routinemäßig auch bei PatientInnen durchgeführt werden soll, die keine entsprechende Symptomatik für einen Befall des oberen Gastrointestinaltrakts aufweisen. (46)

Momentan sind die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie die Methoden der Wahl, um eine etwaige Beteiligung des Dünndarms bzw. das Vorhandensein von stenosierenden bzw. penetrierenden Komplikationen im Rahmen eines Morbus Crohn abzuklären. Aufgrund der Strahlenbelastung und der möglicherweise notwendigen Wiederholung dieser Untersuchung, sollte die Magnetresonanztomographie bevorzugt werden. Eine weitere Alternative für die Ermittlung eines Dünndarmbefalls ist die Darmsonographie. (6)

Die Kapselendoskopie ist ein sehr sensitives Verfahren für die Detektion von Läsionen in der Mukosa des Dünndarms.

Dieses Verfahren sollte PatientInnen vorbehalten werden, bei denen zuvor eine signifikante Stenose mit einer Patency-Kapsel ausgeschlossen wurde oder bei denen trotz negativer Ergebnisse der Ileokoloskopie und von radiologischen Verfahren der Verdacht auf einen Morbus Crohn bestehen bleibt.

Eine weitere Möglichkeit einen Dünndarmbefall zu diagnostizieren ist die Doppel-Ballon-Enteroskopie. Jedoch sollte dieses Verfahren nur bei jenen PatientInnen durchgeführt werden, bei denen Biopsien benötigt werden oder ein therapeutisches Eingreifen, wie z.B. die Dilatation von Stenosen, notwendig wird.

(6)

Sollte nach den Untersuchungen eine CED des Kolons nicht einem Morbus Crohn bzw. einer Colitis ulcerosa zuordenbar sein, wird die Diagnose einer nicht klassifizierten Kolitis gestellt. Die Diagnose einer Colitis indeterminata sollte nur aus OP-Präparaten gestellt werden. (6)

1.1.4.2 Labor

Es existieren keine spezifischen Laborparameter mit denen man die Diagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung stellen kann.

Laborbefunde sind jedoch nützlich, um Komplikationen, wie z.B. eine Anämie, eine PSC, eine Malabsorption oder einen enteralen Proteinverlusts zu erkennen, bzw. um die entzündliche Aktivität abzuschätzen. Blande Entzündungsparameter schließen chronisch entzündliche Darmerkrankungen jedoch nicht aus, da diese nicht notwendigerweise mit einer Erhöhung dieser Parameter einhergeht.

Eine Untersuchung auf das Vorhandensein von ASCA und pANCA kann hilfreich sein, um zwischen einer Colitis ulcerosa und einem Morbus Crohn zu differenzieren. ASCA kommen hauptsächlich bei Morbus Crohn-PatientInnen vor, wohingegen pANCA hauptsächlich bei PatientInnen mit Colitis ulcerosa vorhanden sind. Jedoch ist hiermit auch keine absolut sichere Differenzierung zwischen diesen beiden Entitäten möglich. (47)

Calprotectin ist ein fäkaler Entzündungsmarker, der die Abgrenzung organischer von nicht-organischen Störungen ermöglicht.

Außerdem korrelieren Calprotectinspiegel gut mit der endoskopischen und histologischen Entzündungsaktivität der CED. Deswegen kann Calprotectin auch für die Monitorisierung der Krankheitsaktivität verwendet werden. (48)

1.1.4.3 Klassifikationen

1.1.4.3.1 Beurteilung der Ausdehnung und des Phänotyps

Die Montréal-Klassifikation für die Beurteilung des Krankheitstyps gibt es jeweils für den Morbus Crohn und für die Colitis ulcerosa:

Montréal-Klassifikation (Morbus Crohn)

Die Montréal-Klassifikation ist eine Weiterentwicklung der Vienna-Klassifikation. Der Unterschied zwischen den beiden Klassifikationen besteht in einer genaueren Klassifikation des Alters und dem Hinzufügen einer weiteren Kategorie für die Beschreibung des Vorhandenseins einer perianalen Erkrankung in der Montréal-Klassifikation. (49)

Alter bei Diagnosestellung	A1	Unter 16 Jahre
	A2	Zwischen 17 und 40 Jahren
	A3	Über 40 Jahre
Lokalisation	L1	Ileum
	L2	Kolon
	L3	Ileokolon
	L4 ¹	Isolierte Erkrankung des oberen GI-Trakts
Verhalten	B1	nicht strikturierend, nicht penetrierend
	B2	strikturierend
	B3	penetrierend
	p ²	perianale Beteiligung
¹ L4 kann zu L1-L3 hinzugefügt werden, wenn gleichzeitig eine Beteiligung des oberen GI-Trakts vorliegt. ² p wird B1-B3 hinzugefügt, wenn eine perianale Beteiligung vorliegt.		

Tabelle 1: Montréal-Klassifikation des Morbus Crohn, adaptiert nach (49)

Montréal-Klassifikation (Colitis ulcerosa)

E1	Proktitis ulcerosa	Befall des Rektums
E2	Linksseitige Colitis ulcerosa	Ausdehnung bis distal der linken Flexur
E3	Ausgedehnte Colitis ulcerosa	Ausdehnung über die linke Flexur hinaus

Tabelle 2: Montréal-Klassifikation der Colitis ulcerosa, adaptiert nach (49)

1.1.4.3.2 Beurteilung der Aktivität

Morbus Crohn

Generell wird für Studien der Crohn's Disease Activity Index zur Beurteilung der Krankheitsaktivität verwendet.

Eine einfachere Form dieses Scores, der gut mit dem Crohn's Disease Activity Index korreliert, ist der Harvey-Bradshaw-Index. Dieser zieht für die Beurteilung der Aktivität der Grunderkrankung die Anzahl der flüssigen Stühle pro Tag, das generelle Wohlbefinden der Patientin bzw. des Patienten sowie das etwaige Vorhandensein von Bauchschmerzen, einer abdominellen Resistenz und der Präsenz von Komplikationen (z.B. Arthralgien, Fistel etc.) heran. (50)

Colitis ulcerosa

Eine Möglichkeit, um die Aktivität der Colitis ulcerosa zu quantifizieren, ist die Verwendung des Mayo-Scores.

Der Mayo-Score beinhaltet die Stuhlfrequenz, einen etwaigen rektalen Blutabgang, die endoskopische Beurteilung der Mukosa sowie die globale Beurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt.

Eine vereinfachte Form dieses Scores ist der partielle Mayo-Score, der alle oben genannten Punkte mit Ausnahme des endoskopischen Befundes enthält. (51)

1.1.5 Therapie

Bei der Entscheidung, welche die passende Therapie ist, sollten mehrere Faktoren, wie die Ausdehnung, die Aktivität, der Verlauf (52,53), der Phänotyp eines Morbus Crohn (53), das Ansprechen auf vorhergehende Therapien, das Nebenwirkungsprofil der Medikamente und das Vorhandensein extraintestinaler Manifestationen, berücksichtigt werden. (52,53)

Sollte die initiale Therapie nicht die erwünschte Wirkung erzielen, erfolgt eine Eskalation der Therapie mit effektiveren, aber toxischeren Medikamenten.

Momentan wird aber auch eine andere Herangehensweise diskutiert, bei der mit einer aggressiveren Therapie begonnen wird. Mit diesem Vorgehen kommt es eher zu einem Abheilen der Mukosaläsionen („mucosal healing“), zu einer höheren Remissionsrate und einer schnelleren Erreichung einer Remission. (54) Außerdem geht das Erreichen eines „mucosal healings“ mit einem verminderten Kortikosteroidbedarf, einer geringeren Hospitalisationsrate, einer geringeren Rate

an Darmoperationen sowie einem verminderten Risiko für das Auftreten eines kolorektalen Karzinoms bei Colitis ulcerosa-PatientInnen einher. Allerdings gibt es momentan für den Begriff des „mucosal healings“ keine allgemein anerkannte Definition. (55)

1.1.5.1 Konservative Therapie der mild bis moderat aktiven Formen

5-ASA

5-ASA-Präparate stehen sowohl für die perorale als auch für die topische Anwendung zur Verfügung. Bei einer Colitis ulcerosa sind sie bei einer mild bis moderat aktiven Form die Therapie der Wahl. (56)

Die Verabreichung dieser Form der Präparate erfolgt in Abhängigkeit der Ausdehnung der Grunderkrankung. Bei einer Proktitis ulcerosa sind Mesalazin-Suppositorien die präferierte Therapie. Falls eine Therapieeskalation notwendig werden sollte, kann dem topischen Mesalazin ein peroral verabreichtes Mesalazin oder ein topisch appliziertes Steroid hinzugefügt werden.

Bei PatientInnen mit einer linksseitigen bzw. ausgedehnten Colitis ulcerosa wird eine Kombination aus einem topisch applizierten und peroral verabreichten Mesalazin primär angewandt. (52)

Marteau et al. (57) konnten in einer Studie bei PatientInnen mit mild bis moderat aktiver ausgedehnter Colitis ulcerosa zeigen, dass eine kombinierte Therapie mit Mesalazin-Klysmen und einem peroral verabreichten Mesalazin-Präparat effektiver ist als eine alleinige Therapie mit Mesalazin p.o. So waren nach acht Wochen 41% der PatientInnen in der Mesalazin p.o. + Placebo-Klyisma-Gruppe in Remission, wohingegen es in der Gruppe mit Mesalazin p.o. + Mesalazin-Klyisma 67% waren ($p=0,03$). Bereits nach vier Wochen war die Remissionsrate in der Verum-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe, jedoch war hier der Effekt nicht signifikant ($p=0,5$). (57)

Für die Remissionserhaltung bei Colitis ulcerosa-PatientInnen kann man als Alternative zu den 5-ASA-Präparaten auch das Probiotikum E. coli Nissle verwenden. (52)

Momentan wird Mesalazin in der Therapie des Morbus Crohn für die Remissionsinduktion als nicht effektiver als Placebo betrachtet. Die Rolle in der

Remissionserhaltung ist aufgrund der inkonsistenten Datenlage unklar, weswegen Mesalazin auch für diese Indikation nicht empfohlen wird. (53)

Topische und systemische Steroide

Eine Therapiemöglichkeit bei einem aktiven Morbus Crohn des Ileums und/oder des proximalen Colons ist Budesonid.

Der Vorteil von Budesonid ist, dass es eine geringere systemische Aktivität im Vergleich zu konventionellen Steroiden aufweist.

In der Studie von Thomsen et al. (58) war eine Therapie mit Budesonid effektiver als eine Therapie mit Mesalazin. Nach acht Wochen waren 45% der Mesalazingruppe in Remission, wohingegen es in der Budesonidgruppe 69% waren. ($p=0,001$) (58)

Budesonid hat zwar ein besseres Nebenwirkungsprofil, jedoch ist Prednisolon in der Erreichung einer Remission effektiver. (59)

Bei einem weiter distal gelegenen Kolonbefall oder bei schwerer aktiven Formen wird Prednisolon empfohlen. Für die Remissionserhaltung sollten Glucocorticoide jedoch nicht verwendet werden.

Glucocorticoide werden bei der Colitis ulcerosa bei schwer aktiven Formen und bei einem Versagen auf eine 5-ASA-Therapie eingesetzt. (60)

Immunmodulatoren

Bei steroidabhängigen oder steroidrefraktären PatientInnen kommt es zu einer weiteren Eskalation der Therapie.

Thiopurine (Azathioprin, 6-Mercaptopurin) werden bei diesen PatientInnen häufig eingesetzt. Sie weisen einen steroidsparenden Effekt auf und können auch für die Remissionserhaltung verwendet werden. (61)

Eine alleinige Therapie einer aktiven Erkrankung mit diesen Substanzen ist nicht sinnvoll, da diese Medikamente eine lange Latenzzeit bis zum Wirkungseintritt aufweisen. (53)

Alternativ kann beim Morbus Crohn auch Methotrexat verwendet werden. (61)

Monoklonale Antikörper

Bei einem Versagen der konventionellen Therapie, wird auf TNF- α -Blocker zurückgegriffen.

Substanzen, die bei Morbus Crohn verwendet werden, sind Infliximab und Adalimumab. Bei Colitis ulcerosa-PatientInnen werden Infliximab, Adalimumab und Golimumab angewendet. (62)

Ein weiterer monoklonaler Antikörper, der sowohl in der Therapie des Morbus Crohn als auch der Colitis ulcerosa eingesetzt werden kann, ist Vedolizumab. Vedolizumab ist gegen das $\alpha 4\beta 7$ -Integrin gerichtet, womit die Einwanderung von Lymphozyten in den Darm blockiert wird. (63,64)

Die effektivste Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist momentan die Kombination von TNF- α -Blockern mit Azathioprin. (65,66)

Therapie von Fisteln

Einfache asymptomatische perianale Fisteln werden nicht behandelt. Sollte die Fistel symptomatisch sein, wird neben einer chirurgischen Behandlung eine Antibiotikatherapie mit Metronidazol oder Ciprofloxacin empfohlen.

Bei komplizierten perianalen Fisteln wird zusätzlich zur chirurgischen Behandlung eine Therapie mit Antibiotika und Azathioprin/6-Mercaptopurin eingeleitet.

Auch Infliximab oder Adalimumab können zur Therapie von Fisteln verwendet werden. (67)

Antibiotika werden in der CED-Therapie auch für septische Komplikationen, Abszesse und Symptome einer bakteriellen Überwucherung verwendet. (53)

1.1.5.2 Therapie der schwer aktiven Formen

Eine akute, schwer verlaufende Colitis ulcerosa wird initial mit intravenös verabreichten Glucocorticoiden behandelt.

Falls diese Therapie nicht zu einem Erfolg führen sollte, ist der nächste Schritt eine medikamentöse Therapie mit Ciclosporin, Tacrolimus oder Infliximab.

Alternativ ist auch eine Kolektomie möglich, die ebenso nach dem Versagen der medikamentösen Therapie oder beim Auftritt von Komplikationen, wie beispielsweise einem toxischen Megakolon, notwendig wird. (52)

Bei einem schwer aktiven Morbus Crohn ist eine intravenöse Verabreichung von Steroiden die Therapie der Wahl. Bei keiner adäquaten Ansprache, wird die Therapie auf einen TNF- α -Blocker umgestellt. Auch chirurgisch kann interveniert werden.

Außerdem ist der Ausschluss von septischen Komplikationen wichtig. (60)

1.1.5.3 Chirurgische Therapie

Ein chirurgisches Eingreifen ist im Verlauf einer Erkrankung an Morbus Crohn bei ungefähr 70% der PatientInnen notwendig.

Indikationen für ein chirurgisches Vorgehen sind Obstruktionen, Neoplasien, Blutungen, Perforationen, das Auftreten eines toxischen Megakolons, nicht tolerable Nebenwirkungen von Medikamenten, Abszesse und Fisteln.

Die üblichen chirurgischen Techniken sind die Strikturplastik und sparsame Resektionen, bei denen nur die am stärksten betroffenen Darmabschnitte entfernt werden, da PatientInnen häufig erneut operiert werden müssen und mit diesem Vorgehen das Risiko für ein Kurzdarmsyndrom verringert werden kann. (68)

Neben der akuten, schwer verlaufenden Colitis ulcerosa sind nicht tolerable Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie, hochgradige oder multifokale Dysplasien, Karzinome, Strikturen, die für eine endoskopische Therapie nicht zugänglich sind, oder DALMs Indikationen für eine chirurgische Intervention. Das chirurgische Verfahren der Wahl ist die Proktokolektomie mit ileoanalem Pouch. Mit einer Operation kann die Colitis ulcerosa geheilt werden. (10)

1.2 *Clostridium difficile*

1.2.1 Ätiologie und Pathogenese

Clostridium difficile ist ein gram-positives, anaerobes Bakterium, das Toxine und Sporen bilden kann und zwischen Menschen auf fäko-oralem Weg übertragen wird. In der Umwelt überleben *C. difficile* als Sporen, die ausgesprochen resistent gegenüber Umweltfaktoren, wie z.B. Säure oder Hitze, sind. Dadurch können sie für Monate oder länger lebensfähig bleiben. (69)

Ein wichtiger prädisponierender Faktor für diese Infektion ist der Aufenthalt in Krankenhäusern oder Pflegeheimen. Dieses Faktum ist womöglich durch die vermehrte Präsenz von Sporen dieses Bakteriums bedingt, die man an Einrichtungsgegenständen und Geräten, aber auch auf der Haut und den Fingernägeln von PatientInnen und Personal nachweisen kann. (69)

Eine weitere potentielle Quelle für die Infektion mit *C. difficile* sind Kinder. In einer Studie wurden Kinder innerhalb ihres ersten Lebensjahres mehrmals auf *C. difficile* getestet. Alle zehn untersuchten Kinder waren mit *C. difficile* kolonisiert, wobei bei vier Kindern Toxin-produzierende *C. difficile* nachgewiesen werden konnten. Zusätzlich wurden auch in Kinderkrippen (Kinder zwischen 0 und drei Jahren) Testungen durchgeführt, wo bei insgesamt 45% eine Besiedelung nachgewiesen werden konnte. Toxin-produzierende Stämme wurden bei 13% nachgewiesen. (70)

C. difficile wurde auch auf Nahrungsmitteln bzw. bei Tieren nachgewiesen, die aus diesem Grund auch eine mögliche Infektionsquelle darstellen. (71)

Die Aufnahme von Sporen bedingt nicht automatisch eine Kolonisation mit *C. difficile*, und eine Kolonisation führt nicht automatisch zu einer manifesten Erkrankung. Um eine Kolonisation des Darms mit *C. difficile* zu ermöglichen, muss die Kolonisationsresistenz vermindert werden, was durch eine Störung des Darmmikrobioms, wie sie z.B. durch Antibiotika hervorgerufen wird, geschieht. (72)

Unklar ist jedoch, welche anderen Bakterien genau für die Entwicklung einer *C. difficile*-Infektion (CDI) präsent sein müssen und welche Bakterien davor schützen.

Bei bereits mit *C. difficile* infizierten, älteren PatientInnen konnte im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine erhöhte Menge an Enterobacteriaceae, Enterococcus und Laktobacillus nachgewiesen werden. Bei Kleinkindern war eine Kolonisation mit *C. difficile* von der Präsenz von Ruminococcus gnavus und Klebsiella pneumoniae begleitet. (72)

Für die Entwicklung der *C. difficile*-Sporen zu vegetativen Formen ist die Präsenz bestimmter Gallensäuren notwendig.

Primäre Gallensäuren, wie Taurocholat, fördern die Entstehung von vegetativen Formen, wohingegen sekundäre Gallensäuren, wie Chenodeoxycholat, diesen Vorgang inhibieren. (72)

Für die Entwicklung einer klinisch manifesten Erkrankung scheinen die Virulenz des infizierenden Stammes bzw. die Immunantwort des betroffenen Individuums eine Rolle zu spielen. (69)

Ein Hinweis für die Rolle der Virulenz des betreffenden *C. difficile*-Stammes ist, dass PatientInnen mit einer manifesten Infektion eher mit dem hypervirulenten NAP1-Stamm infiziert sind, als PatientInnen, die nur eine Kolonisation aufweisen. (73)

Für die Rolle des Immunsystems spricht, dass PatientInnen, die mit diesem Bakterium besiedelt sind, deutlich höhere IgG-Antikörperspiegel gegen das Toxin A aufweisen als PatientInnen, die eine klinische Manifestation der *C. difficile*-Infektion entwickeln. (74)

Eine weitere Beobachtung ist, dass eine primär symptomlose Kolonisation mit *C. difficile* zu einer Erniedrigung des Risikos führt eine manifeste Erkrankung zu entwickeln. Dieser Effekt ist sowohl bei einer Besiedelung mit Toxin-produzierenden als auch mit nicht Toxin-produzierenden Stämmen zu beobachten. (75)

Die Kolonisationsrate in der Normalbevölkerung mit *Clostridium difficile* liegt bei 2 % bis 3%. Bei hospitalisierten PatientInnen und bei in Pflegeheimen untergebrachten Personen ist die Rate mit 10 % bis 25% bzw. 4 % bis 20% deutlich höher. (76)

Die Hauptvirulenzfaktoren des Bakteriums sind die beiden Exotoxine A (tcdA) und B (tcdB). Allerdings ist sowohl das Toxin A als auch das Toxin B in der Lage das Krankheitsbild einer *C. difficile*-Infektion auszulösen, ohne dass die Präsenz des jeweils anderen Toxins notwendig wäre. (77)

Jedoch produzieren alle natürlich vorkommenden Stämme, die eine Diarrhoe auslösen, das Toxin B. Zusätzlich wird zumeist auch das Toxin A produziert. (78) Stämme, die keine Toxine produzieren, werden als apathogen betrachtet.

Für beide Toxine existieren Rezeptoren, wobei der Rezeptor für das Toxin A an der apikalen Seite der Epithelzelle und der Rezeptor für das Toxin B wahrscheinlich basolateral zu finden ist. (77)

Das Hauptziel der Toxine sind Rho-GTPasen, die für viele Zellfunktionen verantwortlich sind. Sie regulieren beispielsweise die intestinale Barriere, die Migration von Zellen des Immunsystems sowie deren Adhäsion und Phagozytoseaktivität. Die Toxine verursachen eine Glykosylierung dieser Moleküle und verhindern so die adäquate Funktionsfähigkeit der Rho-GTPasen. Die Folge hiervon ist eine Störung des Zytoskeletts, eine Funktionsstörung der Tight-junctions, eine massive Flüssigkeitssekretion, eine akute Entzündung und schließlich die Nekrose der Epithelzellen. (77)

Manche Stämme sind in der Lage ein drittes Toxin zu produzieren, das als binäres Toxin bezeichnet wird. Bei diesem Toxin handelt es sich um eine ADP-Ribosyltransferase (77), die Aktin irreversibel ribosyliert und somit zu einer Störung des Zytoskeletts führt. Eine Infektion mit einem Stamm, der dieses Toxin produziert, was insbesondere bei den Ribotypen O27 und O78 zutrifft, ist mit einer höheren Mortalität assoziiert. (78)

Neben den Genen für die Toxine A und B liegen auch drei regulatorische Gene im sog. PaLoc des *C. difficile*-Genoms. Eines dieser Gene, tcdC, ist beim NAP1/O27-Stamm mutiert, wodurch mehr als zehnmals so viele Toxine produziert werden. (79)

Durch die Schädigung der Epithelzellen kommt es zu einer Entzündung und in manchen Fällen zur Entstehung einer pseudomembranösen Kolitis.

Pseudomembranen bestehen aus einem Exsudat, das neben Fibrin und Albumin auch Leukozyten beinhaltet. Endoskopisch erscheinen Pseudomembranen als weiße bis gelbliche Plaques, die einen Durchmesser von 2 bis 10 mm aufweisen. Zwischen den einzelnen Pseudomembranen findet man häufig normale oder entzündete Mukosa. (80)



Abbildung 5: Pseudomembranöse Kolitis (gelbliche Plaques)

(Bilder zur Verfügung gestellt von a.o. Univ. Prof. Dr. Christoph Högenauer)



Abbildung 6: Pseudomembranöse Kolitis (gelbliche Plaques)

(Bilder zur Verfügung gestellt von a.o. Univ. Prof. Dr. Christoph Högenauer)

Zusätzlich zu den Toxinen spielen möglicherweise auch andere Faktoren in der Manifestation der Krankheit, wie z.B. Fimbrien, die Produktion einer Kapsel oder die Sekretion hydrolytischer Enzyme, eine Rolle. (77)

1.2.2 Risikofaktoren

Ein bekannter Risikofaktor, der mit dem Auftreten von *C. difficile*-Infektionen assoziiert ist, ist der Gebrauch von Antibiotika. Das Risiko eine solche Infektion zu bekommen steigt mit der Anzahl der verabreichten Antibiotika, der Therapiedauer und der kumulativen Dosis. (81)

Antibiotika, die am öftesten mit dem Auftreten einer *C. difficile*-Infektion in Verbindung gebracht werden, sind Ampicillin, Amoxicillin, Fluorchinolone, Clindamycin und Cephalosporine.

Jedoch sind prinzipiell alle Antibiotika in der Lage eine *C. difficile*-Infektion auszulösen, auch jene, die für die Therapie der *C. difficile*-Infektion verwendet werden können. (82)

Ein Beispiel hierfür ist Vancomycin. Dieses Antibiotikum unterdrückt sowohl das normale Darmmikrobiom als auch die vegetativen Formen von *C. difficile*, nicht jedoch die Sporen des Bakteriums. Folglich ist es möglich, dass nach der Beendigung einer Vancomycin-Therapie aus den Sporen neue vegetative Formen entstehen. (80)

Neben Antibiotika, scheinen auch Magensäureproduktion-hemmende Substanzen einen Risikofaktor für *C. difficile*-Infektionen darzustellen, wobei die Verwendung von PPIs mit einem höheren Risiko assoziiert ist, als die Verwendung von H₂-Rezeptor-Antagonisten. (83)

Jedoch werden *C. difficile*-Sporen selbst bei einem physiologischen pH-Wert im Magen nicht abgetötet. (84) Mögliche Mechanismen, die für das erhöhte Infektionsrisiko verantwortlich sein könnten, sind die durch PPIs ausgelöste Reduktion der mikrobiellen Diversität (85) und eine Verminderung der Expression von Genen in Kolonozyten, die z.B. für die Integrität von Zellverbindungen oder im Metabolismus von Gallensäuren eine Rolle spielen. (86)

Da die Exposition gegenüber *C. difficile* in Einrichtungen des Gesundheitssystems naturgemäß höher ist, ist es naheliegend, dass in Krankenhäusern häufiger

C. difficile-Infektionen auftreten. Besonders gefährdet sind jene PatientInnen, die länger hospitalisiert sind oder auf Intensivstationen behandelt werden. Möglicherweise spielt auch die physische Nähe zu *C. difficile*-infizierten PatientInnen eine Rolle. (76)

Immunsupprimierte PatientInnen sind eine weitere Risikopopulation. Bei ihnen ist sowohl die Kolonisationsrate als auch die Infektionsrate erhöht. Außerdem sind diese PatientInnen häufiger von Rezidiven der *C. difficile*-Infektion betroffen. (87)

Eine weitere Risikopopulation mit steigender Inzidenz sind peripartale Frauen. Jedoch steigt die Inzidenz in dieser Population nicht unverhältnismäßig gegenüber anderen hospitalisierten PatientInnen an. Am häufigsten sind Frauen betroffen, bei denen eine Sectio caesarea durchgeführt wurde. (88)

Weitere Risikofaktoren sind gastrointestinale Operationen, Malnutrition, ein niedriges Serum-Albumin (< 2,5 g/dl), Diabetes, Neoplasien, Organ- und Stammzelltransplantationen, Chemotherapien, Narkotika, Antidiarrhoika und chronisch entzündliche Darmerkrankungen. (89)

In den letzten Jahren kam es zu einem Anstieg der ambulant erworbenen Infektionen bei PatientInnen, denen die klassischen Risikofaktoren fehlen. Konsequenterweise reicht allein die Abwesenheit der typischen prädisponierenden Faktoren nicht aus, um eine *C. difficile*-Infektion auszuschließen. (90)

1.2.3 Epidemiologie

In den 2000er Jahren kam es am nordamerikanischen Kontinent sowohl zu einem Anstieg der Anzahl der *C. difficile*-Infektionen als auch zu einer Zunahme der Mortalität. Im Besonderen war von diesem Anstieg die ältere Bevölkerung betroffen. In der Folge wurde als Ursache dieser ansteigenden Infektionsraten der BI/NAP1/O27-Stamm identifiziert. (91)

Ein Beispiel für die ansteigenden Infektionszahlen zeigt eine Studie aus einer Region in Québec. 1991 lag hier die Inzidenz der *C. difficile*-Infektionen bei 22 Fällen pro 100 000 Einwohnern.

Von 2002, mit einer Inzidenz von 25 Fällen pro 100 000 Einwohnern, stieg die Inzidenz im Jahr 2003 auf 92 Fälle pro 100 000 Einwohnern sprunghaft an. Der Prozentsatz der komplizierten Fälle (Tod innerhalb von 30 Tagen oder eines der folgenden Kriterien: Megakolon, Perforation, Kolektomie, vasopressorenpflichtiger Schock) stieg von 2001/2002 mit 12% der Fälle auf 18% im Jahr 2003 an. Ebenso stieg die Mortalität im selben Zeitraum von 9% auf 14%. (92)

Auch in Europa wurde von mehreren Ausbrüchen des hypervirulenten Ribotyps O27 berichtet, die u.a. in den Niederlanden, in Großbritannien oder in Deutschland auftraten. (91)

Aus den Niederlanden wird bereits über eine Abnahme der Nachweise des Ribotyps O27 berichtet. (93)

In Österreich stieg die Anzahl der *C. difficile*-Infektionen ebenso an. Die Auswertung der Krankenhausentlassungsdaten zeigte eine Fallzahl von 805 im Jahr 2001, im Jahr 2007 waren es 2761 Fälle und 2010 war die Fallzahl auf 2186 abgefallen. (94)

In einer österreichischen Untersuchung (95), die 2009 durchgeführt wurde, war als einzelner Ribotyp der Ribotyp O53 mit 26% der ribotypisierten Isolate dominierend. Der Ribotyp O27 war in weniger als 10% der Fälle nachweisbar. (95)

1.2.4 Klinik und Diagnose

Obwohl *C. difficile* eine häufige Ursache der antibiotika-assoziierten Diarrhoe (AAD) ist, muss bemerkt werden, dass nicht jede AAD durch *C. difficile* ausgelöst wird. Nur 10-25% der Stuhlproben, die auf *C. difficile* getestet werden, sind tatsächlich positiv. Jedoch nimmt die Wahrscheinlichkeit für diese Infektion mit steigendem Schweregrad des klinischen Bildes zu; so sind 95 bis 100% der pseudomembranösen Kolitiden durch eine *C. difficile*-Infektion bedingt. (76)

C. difficile ist in der Lage ein sehr breites Krankheitsspektrum auszulösen, das von einer asymptomatischen Kolonisation durch dieses Bakterium bis zur Entstehung eines paralytischen Ileus mit der konsekutiven Entwicklung eines toxischen Megakolons reichen kann. (76)

Das Risiko eine *C. difficile*-Infektion zu entwickeln besteht bereits während einer antibiotischen Therapie, wobei das Risiko während der Therapie und im ersten Monat danach am höchsten ist. Ein erhöhtes Risiko bleibt bis zu drei Monate nach einer antibiotischen Therapie bestehen. (96)

Klinisch wird durch *C. difficile* zumeist eine wässrige Diarrhoe ausgelöst; auch Schleimbeimengungen sind möglich. Andere klinische Zeichen und Befunde umfassen das Auftreten von abdominellen Krämpfen, Fieber, einer Leukozytose und einer Hypoalbuminämie durch einen intestinalen Proteinverlust. Auch eine Manifestation der Erkrankung ohne Diarrhoe ist möglich, was beim Auftreten eines paralytischen Ileus der Fall sein kann. (76)

Ein Charakteristikum dieser Infektion ist das Auftreten von Rezidiven nach beendeter Therapie. Dieses Phänomen wird entweder durch eine Infektion mit einem anderen Stamm oder durch die Persistenz des Stammes, der für die initiale Infektion verantwortlich war, verursacht.

Das Risiko für die Entwicklung eines Rezidivs liegt nach der initialen Episode bei ca. 20 %, nach dem ersten Rezidiv steigt das Risiko auf ungefähr 40 %.

PatientInnen, die bereits zwei oder mehr Rezidive entwickelten, haben ein Risiko von mehr als 60 % für weitere Episoden dieser Infektion. (79)

Ein protektiver Faktor kein Rezidiv einer *C. difficile*-Infektion zu bekommen ist ein hoher Antikörperspiegel im Serum.

In einer Studie wurden bei PatientInnen, die kein Rezidiv der *C. difficile*-Infektion hatten, am dritten Tag der initialen Diarrhoeepisode höhere Spiegel von IgM nachgewiesen als bei jenen die im späteren Verlauf ein Rezidiv entwickelten. Ebenso verhielt es sich mit den IgG-Antikörpern im Serum am Tag 12. (97)

Die Diagnose einer *C. difficile*-Infektion basiert auf einer klinisch entsprechenden Symptomatik in Kombination mit dem Nachweis toxinproduzierender *C. difficile* oder einem koloskopischen bzw. histopathologischen Nachweis von Pseudomembranen. (98)

Diese sind aber nur bei ungefähr der Hälfte der PatientInnen nachweisbar. Eine Sigmoidoskopie oder eine Koloskopie werden nicht generell empfohlen, da die Gefahr einer Kolonperforation besteht. Allerdings können diese Verfahren nützlich sein, wenn andere Ursachen für die Diarrhoe in Frage kommen. (69)

Eine Computertomographie kann für die Diagnose einer pseudomembranösen Kolitis oder einer fulminanten Kolitis von Nutzen sein. CT-Befunde die auf eine *C. difficile*-Infektion hinweisen, sind z.B. eine Wandverdickung des Kolons oder das Auftreten von Aszites infolge einer Hypoalbuminämie. (76)

PatientInnen, die an einer klinisch manifesten *C. difficile*-Infektion leiden, müssen isoliert werden. Die Isolation dieser PatientInnen sollte frühestens zwei Tage nach dem Sistieren der Diarrhoe aufgehoben werden.

Alkoholische Händedesinfektionsmittel sind gegen Sporen von *C. difficile* nicht wirksam. Deswegen muss neben dem Tragen von Handschuhen und der Händedesinfektion auch ein gründliches Waschen der Hände mit warmen Wasser und Seife erfolgen.

Für die Flächendesinfektion werden spezielle sporozide Desinfektionsmittel verwendet. Sporozide Wirkstoffe sind beispielsweise Hypochlorit oder Glutaraldehyd.

Außerdem sollte zur Prophylaxe der *C. difficile*-Infektion der Einsatz von Antibiotika nur bei entsprechender Indikation erfolgen und deren weiterer Einsatz täglich hinterfragt werden. (99)

Möglicherweise ist eine Therapie der *C. difficile*-Infektion mit Fidaxomicin eine zusätzliche Möglichkeit weitere Infektionen zu verhindern.

In einer Studie konnte nachgewiesen werden, dass Zimmer von mit Fidaxomicin behandelten PatientInnen deutlich weniger mit *C. difficile* kontaminiert waren als die von PatientInnen, deren *C. difficile*-Infektion mit Metronidazol oder Vancomycin behandelt wurde. (100)

1.2.4.1 Mikrobiologischer Nachweis

Grundsätzlich sollten nur ungeformte Stühle auf *C. difficile* untersucht werden.

Eine Ausnahme besteht bei PatientInnen mit Verdacht auf einen Ileus.

C. difficile-Toxine sind instabil und beginnen schon nach zwei Stunden bei Raumtemperatur zu zerfallen. Jedoch ist bei einer Lagerung der Proben bei zwei bis acht Grad Celsius über 48 Stunden noch eine kulturelle Anzucht möglich. Der Toxinnachweis ist in einem solchen Fall auch bis zu drei Tage nach der Probenentnahme durchführbar.

Sollte eine längere Lagerung notwendig sein, ist dies bei -80 Grad Celsius möglich. (101)

PatientInnen sollten nach dem Abklingen der Diarrhoe nicht auf *C. difficile* untersucht werden, da sie evtl. Carrier geworden sind (102) und ein positiver Befund ohne entsprechende Symptomatik keine klinische Relevanz besitzt. (101) Sollte wiederum eine Diarrhoe auftreten oder die antibiotische Therapie nicht erfolgreich sein, ist eine erneute Testung auf *C. difficile* sinnvoll. (102)

Für die mikrobiologische Diagnose einer *C. difficile*-Infektion existieren mehrere Verfahren.

Zum einen können die Produkte von *C. difficile* nachgewiesen werden (Zellkultur-Zytotoxizitätsassay, Glutamatdehydrogenase, Toxine A und/oder B), zum anderen kann der Organismus selbst nachgewiesen werden (toxigene Kultur). Weiters sind auch Nukleinsäureamplifikationsmethoden, wie z.B. die PCR auf Toxingene möglich. (98)

Häufig wird die Kultur, in der *C. difficile*-Kolonien eine milchglasartige Farbe aufweisen und nach p-Kresol riechen, in Kombination mit einem Toxinnachweis

als Goldstandard verwendet. Zuvor war das Zellkultur-Zytotoxizitäts-Neutralisations-Assay der Goldstandard, da es direkt das Vorhandensein des Toxin B detektiert. Jedoch gibt es Hinweise darauf, dass diesem Test eine adäquate Sensitivität, zum Teil durch den Abbau des Toxins, fehlt. (103)

Ein EIA für die Glutamatdehydrogenase (GDH) ist ein sinnvoller Screeningtest für die Detektion von *C. difficile*. (102)

Dieses Antigen kommt auf den meisten *C. difficile*-Isolaten, aber auch auf anderen Clostridium-Spezies vor. (103)

Allerdings kann dieser Test nicht zwischen toxinproduzierenden und nicht-toxinproduzierenden *C. difficile* unterscheiden, weswegen er sich nicht als alleiniges Testverfahren für die Detektion von toxinproduzierenden *C. difficile* eignet. (102)

EIA für die Detektion der Toxine A und B sind schnell, relativ günstig und einfach durchzuführen. Jedoch weisen sie eine geringere Sensitivität im Vergleich zur toxigenen Kultur auf. (103)

PCR-basierte Methoden detektieren zumeist das Toxin B-Gen.

Dieses Verfahren ist möglicherweise das sensitivste und spezifischste für den Nachweis einer *C. difficile*-Infektion. (103)

Momentan gibt es kein Standardverfahren für den Nachweis von *C. difficile*.

Vorzugsweise wird ein zwei- oder dreistufiger Algorithmus zur mikrobiologischen Diagnose durchgeführt. (98)

1.2.5 Therapie

Standardantibiotika für die Therapie der *C. difficile*-Infektion sind momentan Metronidazol, Vancomycin, Fidaxomicin, Teicoplanin und Rifaximin in Kombination mit Vancomycin. (104)

Die Therapie dieser Infektion erfolgt je nach Schweregrad und der Anzahl der durchgemachten Rezidive. Auch das individuelle Rezidivrisiko wird in die Therapieentscheidung miteinbezogen. (98)

In der Literatur sind einige Möglichkeiten beschreiben den Schweregrad einer *C. difficile*-Infektion festzulegen. (98,105)

Eine Möglichkeit bietet die Einteilung, die von Zar et al. (105) publiziert wurde. Die Autoren haben hierfür folgendes Punktesystem verwendet:

- Ein Punkt für:
 - Alter über 60 Jahren
 - Körpertemperatur > 38,3°C
 - Albumin < 2,5 mg/dl
 - Leukozyten > 15000/mm³ (innerhalb von 48 nach Studieneinschluss)
- Zwei Punkte für:
 - Endoskopische Evidenz von Pseudomembranen
 - Behandlung auf einer Intensivstation

Ab einer Summe von zumindest zwei Punkten wurde die Erkrankung als schwer betrachtet. (105)

1.2.5.1 Konservative Therapie

Der erste Schritt in der Therapie der *C. difficile*-Infektion ist das Absetzen der auslösenden Antibiotikatherapie, sofern dies möglich ist (69), da eine Verwendung von anderen Antibiotika zusätzlich zur Therapie der *C. difficile*-Infektion die Heilungsrate vermindert und die Dauer der Diarrhoe verlängert. (106)

Das Absetzen der auslösenden Antibiotika kann als Maßnahme für die Behandlung einer milden *C. difficile*-Infektion bereits ausreichend sein. (69)
Zusätzlich sollte, wenn nötig, ein Flüssigkeits- und Elektrolytersatz erfolgen, der Einsatz von motilitätshemmenden Medikamenten vermieden und eine etwaige Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren kritisch überprüft werden. (98)

Metronidazol weist eine bakterizide Wirkung auf. Dieses Antibiotikum wird zu einem großen Prozentsatz resorbiert und in das Kolon sezerniert. Dadurch ist sowohl eine perorale als auch parenterale Anwendung möglich. (69)

Sofern es möglich ist, ist die perorale Anwendung von Metronidazol zu favorisieren, da es, neben einer besseren Wirksamkeit, Hinweise gibt, dass bei einer intravenösen Verabreichung des Antibiotikums die Mortalität im Vergleich zur peroralen Anwendung gesteigert ist. (107)

Allerdings scheint ein Therapieversagen auf Metronidazol häufiger zu werden. (69)

Vancomycin ist ein bakteriostatisch wirkendes Antibiotikum, das aufgrund seines großen Molekulargewichts nicht absorbiert wird und somit bei peroraler Anwendung das Kolon erreicht. Auch eine Verabreichung des Medikaments über Sonden bzw. Klysmen direkt in das Kolon ist möglich.

Parenteral verabreichtes Vancomycin ist bei einer *C. difficile*-Infektion nicht wirksam, da es nicht in das Lumen des Kolons abgegeben wird. (69)

Für die Behandlung der milden CDAD sind Metronidazol und Vancomycin ähnlich effektiv (105), wobei Metronidazol aufgrund der niedrigeren Kosten bevorzugt wird. Bei Kontraindikationen gegen Metronidazol oder einem Versagen dieser Therapie ist Vancomycin die empfohlene Therapie. (69)

Im Fall einer schweren Ausprägung der Infektion ist Vancomycin Metronidazol überlegen. (105)

Bei PatientInnen mit einer schweren *C. difficile*-Infektion besteht die Möglichkeit einer zusätzlichen intrakolonischen Verabreichung von Vancomycin. Mit dieser Therapie konnte in einer Studie bei 70% der PatientInnen, deren Zustandsbild sich auf Metronidazol bzw. Vancomycin nicht besserte, ein vollständiges Abklingen der Symptomatik ohne eine chirurgische Intervention erreicht werden. (108)

Fidaxomicin ist ein bakterizid wirkendes Antibiotikum mit einem engen Spektrum, wodurch das intestinale Mikrobiom weniger beeinträchtigt wird.

Louie et al. (109) stellten fest, dass Vancomycin und Fidaxomicin zwar für die Erreichung einer primären Heilung gleich wirksam sind, aber die Rezidivhäufigkeit nach einer Fidaxomicin-Therapie deutlich geringer ist.

Die Senkung der Rezidivhäufigkeit tritt jedoch nur auf, wenn es sich um keine Infektion mit dem hypervirulenten BI/NAP1/O27-Stamm handelt.

Bei diesem Stamm unterscheiden sich Vancomycin und Fidaxomicin auch nicht wesentlich in der Erreichung einer primären Heilung.

Bei einer Infektion mit diesem Stamm konnte in der Per-Protocol-Analyse bei 86,2% der Fidaxomicin-PatientInnen ein klinischer Erfolg festgestellt werden; bei PatientInnen mit einer Vancomycin-Therapie war dies bei 85 % der Fall. (109)

Bei einer konkomitanten Antibiotikatherapie anderer Infektionen ist die Heilungsrate der *C. difficile*-Infektion bei einer Therapie mit Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin (90 % vs. 79 %, $p=0,04$) signifikant höher. (106)

1.2.5.1.1 Therapie der rezidivierenden Infektion

Als ein Rezidiv wird das Wiederauftreten einer *C. difficile*-Infektion innerhalb von acht Wochen nach dem Beginn der vorherigen Episode betrachtet, vorausgesetzt die initiale Episode ist nach der Therapie abgeklungen. (98)

Eine Therapiemöglichkeit der rezidivierenden Infektion ist das Vancomycin „pulse-and-taper“-Regime. Dabei gibt man den PatientInnen immer geringer werdende Dosen von Vancomycin („taper“), gefolgt von einer weiteren intermittierenden Gabe von Vancomycin („pulse“). Durch dieses Regime gibt man den Sporen die

Möglichkeit sich zu vegetativen Formen zu entwickeln, die dann auf Antibiotika empfindlich reagieren. (110)

Eine Möglichkeit die Rezidivhäufigkeit nach einer primären Infektion zu senken (111) bzw. PatientInnen mit einer rezidivierenden Infektion zu behandeln, ist die Gabe von Rifaximin im Anschluss an die reguläre Therapie. (112)

Eine weitere Möglichkeit ist eine zusätzliche Therapie von *Saccharomyces boulardii*. In einer Studie von Surawicz et al. (113) war bei einer Therapie mit hochdosiertem Vancomycin (2 g/d) und gleichzeitiger Gabe von *Saccharomyces boulardii* das Rezidivrisiko vermindert. (113)

Eine außergewöhnlich effektive Therapiemöglichkeit bei rezidivierenden *C. difficile*-Infektionen ist die fäkale Mikrobiota-Transplantation (FMT). Für die Verabreichung des Spenderstuhls gibt es verschiedene Möglichkeiten, die sich in ihrer Effektivität und dem Auftreten von Nebenwirkungen unterscheiden. Am effektivsten ist die Applikation des Fremdstuhls in den unteren Gastrointestinaltrakt mittels eines Klysmas oder über das Koloskop. Dieses Vorgehen führt bei was bei 91 % der PatientInnen zum Erfolg. Eine Applikation über den oberen Gastrointestinaltrakt ist bei (nasogastrale bzw. -jejunale Sonde, Gastroskop, PEG-Sonde) einem geringeren Prozentsatz (82 %) der PatientInnen erfolgreich. Die Verabreichung der Stuhlsuspension über den oberen Gastrointestinaltrakt ist mit mehr Komplikationen, wie z.B. einer oberen gastrointestinalen Blutung oder einer Peritonitis, verbunden. (114) Auch eine Gabe der Stuhlsuspension, verpackt in magensäureresistenten Kapseln, wurde bei PatientInnen mit rezidivierenden *C. difficile*-Infektionen getestet. Mit diesem Vorgehen konnten 90% der PatientInnen geheilt werden. (115)

Andere Therapiemöglichkeiten

Eine weitere Option ist, die Toxine im Darmlumen zu binden, bevor sie ihre Wirkung entfalten, wofür man Colestyramin und Colestipol verwenden kann. Sie können zusätzlich zur antibiotischen Therapie bzw. nach deren Beendigung angewandt werden. (110)

Für den Toxinbinder Tolevamer wurde in einer Studie eine Unterlegenheit gegenüber Metronidazol und Vancomycin in Bezug auf den klinischen Erfolg (Sistieren der Diarrhoe, keine schweren abdominalen Beschwerden) nachgewiesen. Es wurde aber festgestellt, dass bei PatientInnen die auf Tolevamer angesprochen haben, die Rezidivrate (4,5 %) in den nächsten 30 Tagen geringer war als bei PatientInnen, die mit Metronidazol (23 %) oder Vancomycin (20,6 %) behandelt wurden, was möglicherweise auf die geringere Beeinträchtigung des Darmmikrobioms zurückzuführen ist. (116)

Eine weitere Möglichkeit ist die Anwendung von Antikörpern.

In einer Studie wurde Patientinnen bzw. Patienten, die mit Metronidazol oder Vancomycin behandelt wurden, zusätzlich eine Kombination aus zwei monoklonalen Antikörpern gegen die Toxine A und B gegeben. PatientInnen, die die beiden Antikörper bekamen, hatten signifikant weniger Rezidive als die PatientInnen in der Placebogruppe (7 % vs. 25 %, $p < 0,001$). (117)

1.2.5.2 Chirurgische Therapie

Bei einer fulminanten *C. difficile*-Infektion muss u.U. chirurgisch eingegriffen werden.

Das Operationsverfahren der Wahl bei einer schweren, therapierefraktären *C. difficile*-Infektion bzw. der Entwicklung eines toxischen Megakolons ist die subtotale Kolektomie mit der Anlage einer endständigen Ileostomie. Jedoch ist dieses Vorgehen mit einer hohen Mortalität behaftet. (118)

In einer Studie von Lamontagne et al. (119), die retrospektiv an intensivpflichtigen PatientInnen mit einer *C. difficile*-Infektion durchgeführt wurde, war die Mortalität bei PatientInnen, die kolektomiert wurden geringer als bei PatientInnen, die konservativ behandelt wurden (34% vs. 58 %, $p = 0,02$). Allerdings brachte eine Kolektomie Patienten mit einem Spitzenleukozytenwert von unter $20 \times 10^9/L$,

Patienten unter 65 Jahren und Patienten mit einem normalen Laktatwert keinen Überlebensvorteil. (119)

Auch bei PatientInnen mit einer komplizierten *C. difficile*-Infektion wird zunehmend von Erfolgen der FMT berichtet. (120,121)

Die 30-Tage-Mortalität lag in einer Studie bei 29%. Diese war nicht auf die FMT bzw. die *C. difficile*-Infektion zurückzuführen, sondern auf die schwere Grunderkrankung der PatientInnen. (121)

1.3 *Clostridium difficile*-Infektionen bei CED-PatientInnen

1.3.1 Epidemiologie

Eine *C. difficile*-Infektion tritt bei CED-PatientInnen deutlich häufiger als in der nicht an einer CED erkrankten Bevölkerung auf (122-125), wobei im Allgemeinen Colitis ulcerosa-PatientInnen öfter von einer solchen Infektion betroffen sind als PatientInnen mit einem Morbus Crohn. (122-129)

Einige Studien zeigten eine höhere Rate an betroffenen Morbus Crohn-PatientInnen, jedoch waren in diesen Arbeiten die Fallzahlen deutlich geringer. (26,130)

Auch bei PatientInnen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen stieg die Rate an *C. difficile*-Infektionen Ende der 1990er und in den 2000er-Jahren an. Beispielsweise stieg in einer nordamerikanischen Studie die Infektionsrate von 1 % der CED-PatientInnen im Jahr 1998 auf 3 % im Jahr 2007 an. Im selben Zeitraum stieg auch die Mortalität von 6 % auf 7 %. (125)

Bei einer Testung auf *C. difficile* zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung waren 5 % der getesteten PatientInnen positiv. (27)

Für die Situation in Europa liegen folgende Studienergebnisse vor.

Eine datenbankbasierte Studie aus Großbritannien ermittelte innerhalb des Studienzeitraums (2002/03 bis 2007/08) die Häufigkeit einer nosokomial erworbenen *C. difficile*-Infektion. Auch hier konnte eine steigende Infektionshäufigkeit ermittelt werden. Zu Beginn des Zeitraums lag die Häufigkeit bei 0,73%; am Ende bei 1,12 %. (131)

Bei einer niederländischen Studie, die an ambulanten CED-PatientInnen mit einer aktiven Grunderkrankung durchgeführt wurde, konnte im prospektiven Teil eine *C. difficile*-Prävalenz von 5 % ermittelt werden. Die Prävalenz war bei Morbus Crohn-PatientInnen mit 6 % höher, als bei Colitis ulcerosa-PatientInnen mit 3 %, wobei der Unterschied ($p = 0,41$) nicht signifikant war. Zwar bestand ein Unterscheid in der Häufigkeit des *C. difficile*-Nachweises je nach Krankheitsaktivität (Aktive Erkrankung: 8 %; Remission: 4 %), jedoch war dieser Unterschied mit einem p-Wert von 0,09 nicht signifikant. (26)

In einer deutschen Untersuchung konnte bei 4 % der hospitalisierten und auf *C. difficile* getesteten CED-PatientInnen eine solche Infektion nachgewiesen werden. (126)

Eine Studie aus Rumänien erbrachte für 2012 eine Inzidenz der *C. difficile*-Infektion bei CED-PatientInnen von 2 %. 2014 lag die Inzidenz bei 16 %. (127)

Bossuyt et al. (130) stellten in ihrer Studie fest, dass die Anzahl der *C. difficile*-Infektionen bei CED-PatientInnen im Zeitraum von 2000 bis 2007 anstieg. (130)

Zusätzlich besteht möglicherweise eine saisonale Variation der Rate an *C. difficile*-Infektionen PatientInnen. Im Vergleich zu den Sommermonaten, die die niedrigste Prävalenz an *C. difficile*-Infektionen aufweisen, war die *C. difficile*-Infektion im Frühling, Herbst und Winter häufiger. (122)

In einer deutschen Studie konnte dies jedoch nicht bestätigt werden. (126)

Ein ambulanter Erwerb der *C. difficile*-Infektion ist bei CED-PatientInnen mit bis zu 79% der Fälle häufig. (130-133).

1.3.1.1 Asymptomatische Kolonisation

Eine asymptomatische Kolonisation mit *Clostridium difficile* ist bei CED-PatientInnen häufiger als in der Normalbevölkerung (134,135).

In einer irischen Studie wurde die Kolonisierung von CED-PatientInnen in Remission mit *C. difficile* erfasst.

Toxinproduzierende *C. difficile* wurden bei 9 % der Colitis ulcerosa-PatientInnen und bei 7 % der an Morbus Crohn erkrankten PatientInnen nachgewiesen. Bei der gesunden Kontrollgruppe waren in einem Prozent der Fälle *C. difficile* nachweisbar. (134)

1982 wurde eine Studie publiziert, in der bei 8 % der Morbus Crohn-PatientInnen in Remission *C. difficile* nachgewiesen wurde. Bei PatientInnen mit einer aktiven Erkrankung konnte *C. difficile* in keinem einzigen Fall nachgewiesen werden. (136)

In einer indischen Studie, die nur an Colitis ulcerosa-PatientInnen ungeachtet der Krankheitsaktivität durchgeführt wurde, wurden bei acht von 37 Patienten Toxinproduzierende *C. difficile* nachgewiesen. Bei den gesunden Kontrollen war dies bei zwei von 36 PatientInnen der Fall. (135)

1.3.2 Pathogenese

Das Faktum, dass *C. difficile* eine Rolle bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen spielt, ist schon seit längerem bekannt.

Allerdings herrscht bezüglich der genauen Bedeutung des Nachweises einer *C. difficile*-Infektion Uneinigkeit.

Es bestehen mehrere Möglichkeiten, die Präsenz dieses Bakteriums bei CED-PatientInnen zu erklären. Einerseits ist es möglich, dass dieses Bakterium einen Schub der Grunderkrankung auslöst; andererseits ist es denkbar, dass sich unabhängig von der präexistenten CED eine *C. difficile*-Kolitis entwickelt.

Eine weitere Möglichkeit ist, dass *C. difficile* die PatientInnen kolonisiert, der Schub aber unabhängig von der Präsenz dieses Bakteriums auftritt.

Allerdings ist es aufgrund der ähnlichen Symptomatik nicht möglich, diese verschiedenen Varianten voneinander abzugrenzen. (137)

Auch genetische Faktoren scheinen in der Genese einer *C. difficile*-Infektion bei CED-PatientInnen eine Rolle zu spielen.

Interleukin 4 ist ein immunregulatorisches, antiinflammatorisches Zytokin, das eine Schlüsselrolle in der Immunantwort auf intestinale luminale Antigene spielt.

Dieses Zytokin schwächt die intestinale Barriere, verbessert die Adhäsion von neutrophilen Granulozyten an das Epithel und vermindert ihre Translokation durch das Epithel. Außerdem vermindert es die Chloridsekretion im Kolon.

Bei CED-PatientInnen, die eine CDI bekamen, war ein Interleukin-4-assoziiertes SNP (SNP rs2243250) häufiger nachweisbar als bei CED-PatientInnen, die keine CDI aufwiesen (75% vs. 34%, $p=0,02$).

Welche funktionellen Veränderungen dieser SNP im Protein verursacht ist jedoch unklar. (138)

Bei Colitis ulcerosa-PatientInnen konnten einige Genloci ermittelt werden, die mit einem erhöhten bzw. erniedrigten Risiko für eine *C. difficile*-Infektion in dieser

Population assoziiert sind. Beispielsweise sind ERAP 1 und 2 an der Regulation von Antworten des angeborenen Immunsystems beteiligt und ein bestimmter SNP ist mit einem erhöhten Risiko für eine *C. difficile*-Infektion assoziiert.

Ein protektiver Genlocus, der ermittelt werden konnte, ist mit dem LPXN-Gen assoziiert, das in B-Zell-Rezeptor gekoppelten Signalwegen und der B-Zell-Funktion möglicherweise eine Rolle spielt. (139)

Cathelicidine sind antimikrobielle Peptide, die in der Lage sind die Toxinvermittelten Effekte von *C. difficile* zu inhibieren und eine Kolitis abzuschwächen. Die Produktion dieses Peptids wird durch Vitamin D stimuliert.

In einer Studie war bei CED-PatientInnen, die von einer *C. difficile*-Infektion betroffen waren, signifikant niedrigere Vitamin D-Spiegel nachweisbar als bei CED-PatientInnen, die keine *C. difficile*-Infektion aufwiesen (Mittelwerte: 20,4 ng/mL vs. 27,1 ng/mL, $p=0,002$). (140)

1.3.3 Risikofaktoren für eine CDI bei CED

Ebenso wie in der Allgemeinbevölkerung stellt bei CED-PatientInnen eine Antibiotikaexposition im Vorfeld der Infektion einen Risikofaktor dar, der aber nicht eine dermaßen ausgeprägte Rolle für die Entwicklung einer *C. difficile*-Infektion zu spielen scheint, wie dies in der Allgemeinbevölkerung der Fall ist, was möglicherweise auf das auch ohne Antibiotikagabe veränderte Darmmikrobiom dieser PatientInnen zurückzuführen ist. (141)

So waren in einer Studie CU-PatientInnen, die innerhalb von 30 Tagen vor der *C. difficile*-Infektion mit Antibiotika behandelt wurden, 12-mal eher von einer solchen Infektion betroffen, als PatientInnen, bei denen dies nicht der Fall war. (133)

Die Angaben bzgl. des Anteils der im Vorfeld antibiotikaexponierten PatientInnen variieren zwischen 20 % und 61%. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass in den diversen Studien kein einheitlicher Zeitrahmen für die Beurteilung der Antibiotikaassoziation herangezogen wurde. Dieser variierte zwischen einer Antibiotikaagabe innerhalb von 30 Tagen bis drei Monate vor der Infektion. (23,126,128,130,132,133)

Eine die Magensäureproduktion-hemmende Medikation, wie PPIs, war in bis zu 33 % der Fälle erhebbar. (25,128,130,133)

Auch eine vorhergehende Hospitalisation stellt einen Risikofaktor dar. (133,142)
CU-PatientInnen, die innerhalb von drei Monaten vor einer CDI hospitalisiert waren, waren 4-mal häufiger von einer *C. difficile*-Infektion betroffen, als bei CU-PatientInnen, bei denen das nicht der Fall war. (133)

Ebenso ist es möglich, dass eine solche Infektion durch eine berufliche Exposition erworben wird. In einer Studie waren 7% der CED-PatientInnen mit einer *C. difficile*-Infektion im Gesundheitswesen tätig. (132)

Von einer *C. difficile*-Infektion sind v.a. jene PatientInnen betroffen, die einen Befall des Kolons aufweisen.

In einer Studie von Issa et al. (132) wurde bei über 90% der CED-PatientInnen mit CDI ein Befall des Kolons nachgewiesen. (132)

In Bezug auf das Befallsmuster des Morbus Crohn und der Entwicklung einer CDI stellten Nguyen et al. (122) fest, dass PatientInnen mit einer Crohn Kolitis 4-mal eher eine CDI bekamen als PatientInnen mit einem isolierten Dünndarmbefall. Patienten mit einem ileocaecalen Morbus Crohn befanden sich bzgl. des Risikos im intermediären Bereich. PatientInnen mit einem isolierten Dünndarm-Befall weisen ein ähnliches hohes Erkrankungsrisiko wie hospitalisierte PatientInnen ohne CED auf. (122)

In Bezug auf die Rolle der Therapie der Grundkrankheit liegen teils widersprüchliche Daten vor.

Eine Einleitung einer Kortikosteroidtherapie erhöht das Risiko eine *C. difficile*-Infektion zu entwickeln im Vergleich zur Initiation anderer Immunsuppressiva um das Dreifache. (143)

Allerdings konnte in einer anderen Studie kein erhöhtes Risiko festgestellt werden, das mit einer Kortikosteroidtherapie assoziiert gewesen wäre.(133)

Die Rolle von Immunmodulatoren, wie z.B. von Purinanaloga, als Prädisposition für diese Infektion ist unklar. Issa et al. (132) kamen zum Ergebnis, dass PatientInnen, die eine Therapie mit Immunmodulatoren erhielten, eher eine CDI entwickelten (132), wohingegen dies in anderen Studien nicht bestätigt werden konnte. (133,142)

Bei einer Therapie mit Infliximab konnte bis jetzt kein erhöhtes Risiko festgestellt werden. (133,142,143)

1.3.4 Erscheinungsbilder der Clostridium difficile-Infektion bei CED-PatientInnen

1.3.4.1 Pseudomembranöse Kolitis

Die Anzahl der CED-PatientInnen, die bei einer *C. difficile*-Infektion histologisch und/oder endoskopisch sichtbare Pseudomembranen ausbilden, liegt bei 0 bis 13 % (130,132,144,145).

Eine weitere Publikation (146) erbrachte einen deutlich höheren Prozentsatz (44 %) von PatientInnen mit Pseudomembranen. Allerdings konnten in der Kontrollgruppe (*C. difficile*-negative CU-PatientInnen) auch bei 10,7 % Pseudomembranen nachgewiesen werden. (146)

Im Allgemeinen treten Pseudomembranen bei CED-PatientInnen mit einer *C. difficile*-Infektion seltener auf.

Bezüglich dieses Phänomens existieren mehrere Hypothesen.

Zum einen besteht die Möglichkeit, dass es in dieser Population zu einer atypischen Reaktion auf *C. difficile* kommt; zum anderen spielt möglicherweise die immunsuppressive Therapie eine Rolle. (144)

Jedoch konnten Ben-Horin et al. (145) keinen Unterschied zwischen PatientInnen mit oder ohne Pseudomembranen in Bezug auf eine immunsuppressive Therapie feststellen. Die Ausbildung von Pseudomembranen scheint weder einen Einfluss auf den Verlauf noch auf das Outcome zu haben. (145)

Endoskopische Befunde bei CED-PatientInnen mit CDI beinhalten einen unspezifischen eitrigen Schleim, das Auftreten von Erythemen und Ödemen sowie eine erhöhte Verletzbarkeit der Schleimhaut. (132)

Die untenstehenden Bilder zeigen endoskopische Befunde zum Zeitpunkt der *C. difficile*-Infektion bei CED-PatientInnen:

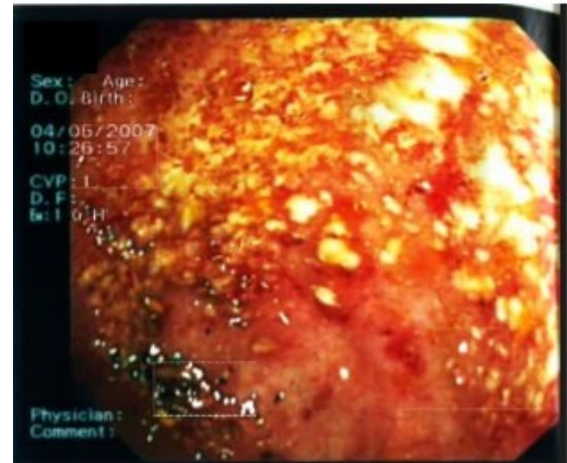
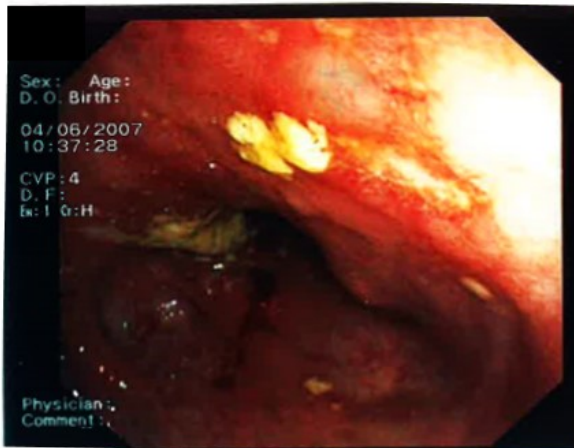


Abbildung 7: Pseudomembranenbildung bei einem CU-Patienten mit CDI
(Bilder zur Verfügung gestellt von a.o. Univ. Prof. Dr. Christoph Högenauer)

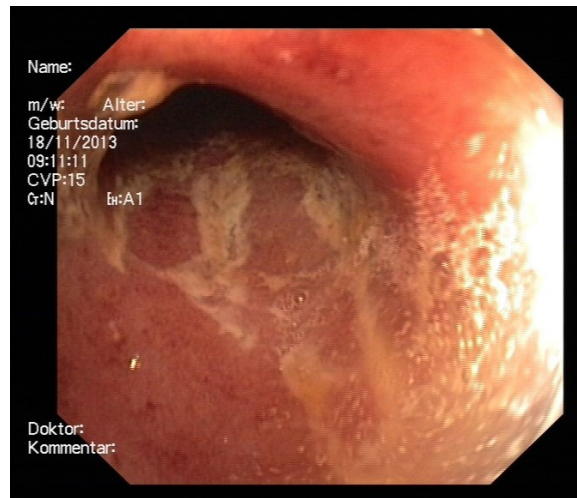
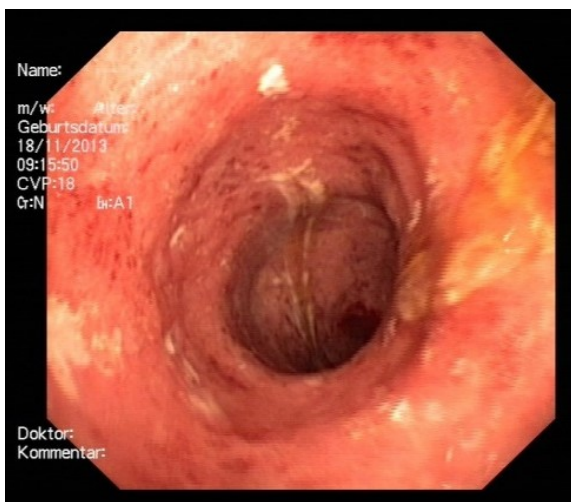


Abbildung 8: Fibrinbeläge, Ulzera und eine fehlende Gefäßzeichnung bei einer CU-Patientin mit CDI (keine Pseudomembranenbildung)
(Bilder zur Verfügung gestellt von a.o. Univ. Prof. Dr. Christoph Högenauer)

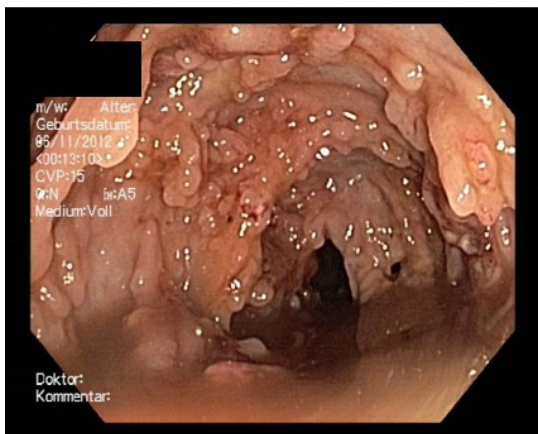


Abbildung 9: Pseudopolypen bei einem MC-Patienten mit CDI (keine Pseudomembranenbildung)
(Bilder zur Verfügung gestellt von a.o. Univ. Prof. Dr. Christoph Högenauer)

1.3.4.2 Clostridium difficile-assoziierte Enteritis

Üblicherweise beschränkt sich eine *C. difficile*-Infektion auf das Kolon.

Von einer *C. difficile*-Enteritis, also von einer Manifestation dieser Infektion im Dünndarm, sind hauptsächlich PatientInnen mit einer intestinalen Voroperation in der Anamnese betroffen. Auch klassische Risikofaktoren, wie eine Antibiotikatherapie oder eine Hospitalisation sind häufig anamnestisch erhebbar. Dieses Krankheitsbild betrifft ehemalige Colitis ulcerosa-PatientInnen (PatientInnen mit einem Pouch oder einer Ileostomie) häufiger, als PatientInnen, die an einem Morbus Crohn erkrankt sind.

Wie bei der *C. difficile*-Kolitis können auch bei der *C. difficile*-Enteritis Pseudomembranen nachweisbar sein.

In den bisher publizierten Fällen wurde bei mehr als der Hälfte der Fälle eine intensivmedizinische Behandlung aufgrund einer Sepsis erforderlich.

Die Mortalität wird in der Literatur mit 36% angegeben, wobei bei dieser Zahl auch PatientInnen ohne CED berücksichtigt sind. (147)

1.3.4.3 Pouchitis durch Clostridium difficile

Je nach Studie erkranken 11 bis 21% der CED-PatientInnen mit einem Pouch von an einer *C. difficile*-Pouchitis, wobei hauptsächlich Colitis ulcerosa-PatientInnen betroffen sind. (148-150) Auch bei PatientInnen mit einem Morbus Crohn bzw. einer Colitis indeterminata sind *C. difficile*-Infektionen als Ursache einer Pouchitis beschrieben worden. (148,150)

Von einer *C. difficile*-assoziierten Pouchitis sind häufiger Männer betroffen. (148-150), wobei dies nur in zwei Studien statistische Signifikanz erreichte.

In diesen beiden Studien waren Männer 5 bis 8-mal häufiger betroffen. (149,150)

Die Rolle der präoperativen Ausdehnung der Colitis ulcerosa ist unklar.

In einer Studie waren PatientInnen mit einer linksseitigen Colitis ulcerosa 8-mal häufiger betroffen als PatientInnen mit einer Pancolitis ulcerosa. (149)

In zwei anderen Studien bestand keine Assoziation mit der Ausdehnung der Grunderkrankung. (148,150)

Eine Hospitalisation bei Pouch-PatientInnen innerhalb der letzten vier Wochen vor einem *C. difficile*-Nachweis ist mit einer 4-fach erhöhten Infektionsrate assoziiert.

(148)

Keine Assoziation scheint mit einer 5-ASA-Therapie (149), Kortikosteroiden, Immunmodulatoren, PPIs (148-150) oder einer Therapie mit Biologika zu bestehen. (148,150)

Bezüglich einer Antibiotikatherapie als Risikofaktor liegen widersprüchliche Studienergebnisse vor. (148-150)

Auch die Dauer des Zeitraums seit der Pouch-Anlage scheint kein Risikofaktor zu sein (148-150), ebenso wie eine präoperative Infektion mit *C. difficile*. (150)

In Bezug auf die Therapie der *C. difficile*-assoziierten Pouchitis liegen folgende Ergebnisse vor.

In einer Studie wurden alle PatientInnen mit Vancomycin behandelt. Von den 21 PatientInnen erschienen 14 zu einer Reevaluation. Bei sechs PatientInnen (43%) konnte *C. difficile* nicht erneut nachgewiesen werden. Die übrigen acht PatientInnen (57%) waren erneut *C. difficile*-positiv. (148)

1.3.4.4 Clostridium difficile-Infektion des Rektumstumpfes

Momentan ist in der Literatur ein Fall eines Patienten zu finden, der nach einer subtotalen Kolektomie und einer Ileostomie wegen einer schweren Pancolitis ulcerosa, eine *C. difficile*-Infektion des verbliebenen Rektumstumpfes entwickelte. Dieser Patient präsentierte sich mit rektalem Blut- und Schleimabgang, aus dem mittels ELISA die Toxine A und B nachgewiesen werden konnten.

Eine Behandlung mit Metronidazol-Suppositorien war erfolgreich. (151)

1.3.5 Therapie der Clostridium difficile-Infektion bei CED-PatientInnen

Grundsätzlich erfolgt die Therapie einer *C. difficile*-Infektion bei CED-PatientInnen analog derer, die für Nicht-CED-PatientInnen empfohlen wird.

Eine Eskalation der immunsuppressiven Therapie sollte während der Infektion nicht durchgeführt werden. (152)

Zurzeit liegen keine prospektiven Studien zur Behandlung der *C. difficile*-Infektion bei CED-PatientInnen vor.

Im Folgenden sind die vorliegenden retrospektiven Studien, die sich spezifisch mit der *C. difficile*-Infektion bei CED-PatientInnen beschäftigen, beschrieben:

In einer Studie von Horton et al. (153) wurde die Auswirkung der antibiotischen Therapie der CDI bei hospitalisierten CED-PatientInnen in Bezug auf die Rate an Wiederaufnahmen, die Mortalität und die Kolektomierate retrospektiv untersucht. CU-PatientInnen mit einer nicht-schweren CDI wiesen bei einer Therapie mit einem Vancomycin-enthaltenden Regime weniger Wiederaufnahmen und eine kürzere Krankenhausaufenthaltsdauer im Vergleich zu PatientInnen, die eine Therapie mit Metronidazol bekamen, auf. Im Verlauf der ersten Hospitalisation mussten 24% der PatientInnen in der Metronidazol-Gruppe kolektomiert werden. In der Vancomycin-Gruppe war dies bei 15% der Fall.

Von den CU-PatientInnen, die von einer schweren CDI betroffen waren und mit Metronidazol behandelt wurden, mussten 70% innerhalb von 12 Wochen rehospitalisiert werden. In der Gruppe mit Vancomycin in der Therapie war dies bei keiner Patientin bzw. keinem Patienten notwendig. Allerdings trat in der Vancomycin-Gruppe ein Todesfall auf.

Bei Morbus Crohn-PatientInnen bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapien in Bezug auf die Wiederaufnahmen.

Eine Kolektomie war bei keiner MC-Patientin bzw. keinem MC-Patienten notwendig; ein Patient starb.

Die beiden Todesfälle waren mit *C. difficile* assoziiert.(153)

In Bezug auf eine konkomitante Therapie mit Immunmodulatoren brachte eine Studie das folgende Ergebnis.

Die primären Endpunkte (Tod oder Kolektomie innerhalb von drei Monaten nach der Aufnahme, Megakolon, Darmperforation, hämodynamischer Schock, respiratorisches Versagen) traten bei 12% der PatientInnen auf, die mit einer Kombination aus Immunmodulatoren und Antibiotika behandelt wurden, jedoch bei niemandem aus der Gruppe mit einer Antibiotikatherapie ohne Immunmodulatoren. Dieser Unterschied war mit einem p-Wert von 0,01 signifikant. (128)

Trotzdem unterscheidet sich in der klinischen Praxis das Vorgehen im Management einer konkomitanten Immunsuppression beträchtlich. (154)

Chu et al. (155) untersuchten, ob sich bei CU-PatientInnen mit einer *C. difficile*-Infektion eine präoperative Antibiotikatherapie auf das Outcome nach einer subtotalen Kolektomie mit der Anlage einer Ileostomie im Vergleich zu PatientInnen auswirkt, bei denen operativ interveniert werden musste, ohne dass eine Antibiotikatherapie zu Ende geführt werden konnte.

In beiden Gruppen traten keine Todesfälle auf.

Auch Aufnahmen auf eine Intensivstation noch Reoperationen innerhalb von 30 Tagen waren notwendig. Folglich scheint es, dass eine Kolektomie auch bei PatientInnen, die eine kürzere antibiotische Therapie bekommen als es normalerweise der Fall wäre, sicher durchführbar ist. (155)

Bei PatientInnen, bei denen eine Kolektomie notfallsmäßig durchgeführt werden musste und bei denen innerhalb von 90 Tagen zuvor eine *C. difficile*-Infektion nachgewiesen wurde, wiesen postoperativ über viermal mehr infektiöse Komplikationen auf, als bei PatientInnen, bei denen keine *C. difficile*-Infektion nachgewiesen werden konnte. (156)

Auch bei immunsupprimierten PatientInnen kann eine FMT sicher und mit einer Erfolgsrate von 89 % durchgeführt werden. Als unerwünschte Nebeneffekte bei CED-PatientInnen traten u.a. Schübe der Grunderkrankung und Übelkeit auf. (157)

1.3.6 Prognosefaktoren

In einer Studie an hospitalisierten PatientInnen wurden Prognosefaktoren für CED-PatientInnen mit *C. difficile*-Infektion ermittelt.

Bei hospitalisierten CED-PatientInnen mit CDI war bei einem Serumalbumin von weniger als 3 g/l, einem Hämoglobinwert von unter 9 g/dl und einem Kreatininwert von über 1,5 mg/dl mit einem deutlich schlechteren Outcome, bezogen auf Kolektomie und Tod innerhalb von 180 Tagen, zu rechnen.

Als Konsequenz ist bei PatientInnen mit diesen Faktoren möglicherweise eine aggressivere Therapie notwendig, als bei PatientInnen, die diese nicht aufweisen. Erhöhte Leukozyten, Thrombozyten oder andere Entzündungsparameter (BSG, CRP) waren nicht mit Kolektomie oder Tod assoziiert. (158)

1.3.7 Outcome nach einer Clostridium difficile-Infektion bei CED

1.3.7.1 Mortalität

Zwischen *C. difficile* infizierten Colitis ulcerosa- und Morbus Crohn-PatientInnen besteht hinsichtlich der Mortalität ein Unterschied.

Superinfizierte Colitis ulcerosa-PatientInnen weisen mit 4 % bis 9 % eine höhere Mortalität auf, als infizierte Morbus Crohn-PatientInnen mit einer Mortalität von 1 % bis 3 %. (122,124,125)

In den 1990er und 2000er Jahren stieg besonders bei Colitis ulcerosa-PatientInnen die Mortalität an. (124,125)

Besonders ältere PatientInnen sind von der erhöhten Mortalität betroffen. (125,158)

Die höchste Mortalität an dieser Infektion weisen trotzdem *C. difficile*-PatientInnen ohne eine CED (9 %) auf. (124)

In einer Studie lag die Mortalität bei CU-PatientInnen, bei denen eine *C. difficile*-Infektion diagnostiziert wurde, bei 26% und bei MC-CDI-PatientInnen bei 5%.

In der CED-Vergleichspopulation ohne CDI lag der Prozentsatz an Todesfällen bei 3% (CU) bzw. bei 2% (MC). (124)

1.3.7.2 Kolektomie

Das Risiko für eine Kolektomie variiert anscheinend in Abhängigkeit der Zeit, die seit der *C. difficile*-Infektion vergangen ist.

So bestand bei CU-PatientInnen mit einer CDI keine Assoziation mit einem erhöhten Kolektomierisiko innerhalb von drei Monaten nach der Infektion.

(133,142)

Innerhalb eines Jahres nach der Infektion war das Risiko jedoch signifikant höher, als bei CU-PatientInnen ohne CDI. (142,159)

Bei einem Follow-up über fünf Jahre war, trotz einer erhöhten Mortalität in dieser Gruppe, kein erhöhtes Kolektomierisiko mehr feststellbar. (160)

Weiters liegen zwei Studien vor, die andere Ergebnisse erbrachten.

In einer Studie war keine Assoziation einer *C. difficile*-Infektion mit dem Kolektomierisiko erkennbar (25); in einer weiteren war ein erhöhtes

Kolektomierisiko innerhalb von drei Monaten mit einer fehlenden 5-ASA-Therapie assoziiert. (133)

1.3.7.3 Ambulanzbesuche bzw. Krankenhausaufenthalte nach der CDI

Die Anzahl an Besuchen von CU-PatientInnen in der Notfallsambulanz scheint im Jahr nach der *C. difficile*-Infektion höher zu sein. (142,159)

In Bezug auf die Hospitalisationen liegen widersprüchliche Daten vor.

Tendenziell scheinen PatientInnen mit einer *C. difficile*-Infektion im ersten Jahr nach der Infektion häufiger hospitalisiert zu sein, als die nicht nicht-infizierte Vergleichsgruppe. (142,159)

Im Vergleich zu CED-PatientInnen ohne CDI, hatten CED-PatientInnen mit CDI länger dauernde Krankenhausaufenthalte (122,129,131) und mehr Koloskopien. (129)

In kleineren Studien wurde teils von einer kürzeren Hospitalisationsdauer, hier allerdings im Vergleich zu *C. difficile*-PatientInnen ohne CED (130), bzw. von einer etwa gleich langen Hospitalisationsdauer im Vergleich zu CU-PatientInnen ohne *C. difficile*-Infektion (11 (CU) vs. 11,7 Tage (CU+CDI); $p=0,7$), berichtet. (159)

1.3.7.4 Therapieeskalationen

Bei CU-PatientInnen mit CDI konnte in einer Studie von Navaneethan et al. (142) festgestellt werden, dass im Vergleich zum Jahr vor der CDI im Folgejahr signifikant mehr Therapieeskalationen notwendig wurden (21 % vs. 56 % der PatientInnen, $p < 0,0001$).

Auch die Prednisolondosis musste bei deutlich mehr PatientInnen im Vergleich zum Vorjahr erhöht werden (37% vs. 48%, $p = 0,03$).

Bei CU-PatientInnen mit negativem Resultat des Tests auf *C. difficile* war eine Therapieeskalation im Jahr nach dem Test nur bei 13% notwendig (Vorjahr: 5%, $p = 0,10$). (142)

Die Angaben bzgl. des Anteils an rezidivierenden Infektionen variieren zwischen 0,1% und 21%. (123,127,128,133,142)

1.4 Fragestellung und Studienziel

Das Ziel dieser retrospektiven Arbeit bestand darin den Krankheitsverlauf von CED-PatientInnen nach einer *C. difficile*-Infektion zu charakterisieren bzw. die prädisponierenden Faktoren für das Auftreten einer solchen Infektion zu erheben. Außerdem wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Anzahl dieser Infektionen im erhobenen Zeitraum (1. Jänner 2006 bis 30. September 2014) zunahm.

Ein weiteres Ziel war es, die Auswirkung einer antibiotischen Therapie gegen *C. difficile* auf die Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt der Infektion zu erheben.

2. Methoden

2.1 Zielgrößen

2.1.1 Hauptzielgröße

Die Hauptzielgröße bestand in der Erhebung der Anzahl an *C. difficile*-Infektionen pro Jahr im Zeitraum von 2006 bis zum 30. September 2014.

2.1.2 Nebenzielgrößen

2.1.2.1 Charakteristika der Grundkrankheit bzw. deren Therapie zum Zeitpunkt der Infektion

In Bezug auf die Grundkrankheit wurde die Ausdehnung bzw. im Fall eines Morbus Crohn auch der Phänotyp, etwaige Voroperationen, die aktuelle Aktivität der Grunderkrankung und die zuletzt verschriebene Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankung erhoben.

Außerdem wurde der Zeitraum seit der Diagnostizierung der CED, das Alter der Patientin bzw. des Patienten bei der *C. difficile*-Indexinfektion sowie der Abstand der Erstdiagnose von der Indexinfektion (=erste Infektion der jeweiligen Patientin bzw. des jeweiligen Patienten im Studienzeitraum) bestimmt.

2.1.2.2 Risikofaktoren für eine *C. difficile*-Infektion

An Risikofaktoren für eine *C. difficile*-Infektion wurden eine Antibiotikatherapie und eine Hospitalisation vor der Infektion sowie eine PPI-Therapie erhoben. (69)

2.1.2.3 Therapie der *C. difficile*-Infektion

Die antibiotische Therapie der *C. difficile*-Infektion und deren Erfolg wurde sowohl für die Indexinfektion als auch für etwaige folgende Infektionen erhoben.

2.1.2.4 Verlauf nach der *C. difficile*-Indexinfektion

Als Surrogatparameter für den Verlauf wurde die Einleitung einer Therapie mit Immunmodulatoren, mit Calcineurinantagonisten oder mit TNF- α -Blockern bzw. die Notwendigkeit einer Operation nach einer *C. difficile*-Infektion ermittelt. Weiters wurde erhoben, ob eine Langzeitkortikosteroidtherapie notwendig geworden ist.

2.2 Definitionen

2.2.1 Indexinfektion, Rezidiv vs. Reinfektion

Weitere Infektionen nach der Indexinfektion (=erste Infektion im Studienzeitraum) wurden je nach dem Abstand von dieser Infektion wie folgt klassifiziert:

- Als Rezidiv wurde ein erneuter Nachweis von Toxin-produzierenden *C. difficile* im Zeitraum von zehn Tagen bis acht Wochen nach dem vorhergehenden Nachweis bezeichnet.
- Als Reinfektion wurde ein erneuter Nachweis von Toxin-produzierenden *C. difficile* nach mehr als acht Wochen nach dem vorhergehenden Infektionsnachweis betrachtet.

In der Auswertung bezieht sich die Bezeichnung Rezidiv bzw. Reinfektion auf den Abstand dieser zweiten Infektion von der Indexinfektion. Bei PatientInnen mit mehr als zwei Infektionen mit Toxin-produzierenden *C. difficile* wurden die ersten beiden Infektionen in die Auswertung miteinbezogen. Zusätzlich sind die Verläufe dieser PatientInnen in einem eigenen Kapitel beschrieben.

2.2.2 Grunderkrankung

Die Ausdehnung bzw. bei einem Morbus Crohn die Ausdehnung und der Phänotyp wurden mittels der vorliegenden endoskopischen, histologischen und radiologischen Befunde erhoben und nach der Montréal-Klassifikation (49) klassifiziert.

Für die Therapie der Grundkrankheit wurde der aktuelle Medikamentenverbrauch bzw. die Kombination von Präparaten nach Substanzklassen erhoben (d.h. z.B. eine Therapie mit topischen und peroral verabreichtem 5-ASA wurde als 5-ASA-Monotherapie gewertet).

Die Aktivitätsbezeichnung wurde aus den vorhandenen Arztbriefen übernommen bzw. bei einer fehlenden Angabe wie folgt ermittelt.

- Schub: Aktivität der Grunderkrankung von weniger als 90 Tagen
- Chronische Aktivität: Aktivität der Grunderkrankung länger als 90 Tage bzw. steroidabhängige und steroidrefraktäre PatientInnen
- Chronische Aktivität mit einem zusätzlichen Schub: Steigerung der Stuhlfrequenz um mindestens zwei pro Tag bzw. eine erwähnte verstärkte Aktivität im Befund
- Remission: Keine Symptomatik der Grundkrankheit

2.3.2 Nachweis der Infektion

Als positive Ergebnisse einer Testung auf *C. difficile* wurden folgende mikrobiologische Befunde gewertet:

Toxinproduzierende *C. difficile*:

- Nachweis von Toxin A bzw. Toxin A und B mittels ELISA aus dem Stuhl bzw. von der *C. difficile*-Kultur
- Nachweis des Toxin B mittels PCR aus dem Stuhl bzw. von der *C. difficile*-Kultur

Nicht-toxinproduzierende *C. difficile*:

- *C. difficile*-Kultur ohne Nachweis eines Toxins mittels ELISA oder PCR
- Antigennachweis (GDH) ohne Toxinnachweis mittels ELISA

PatientInnen mit ausschließlich Toxin-negativen *C. difficile*-Nachweisen wurden, aufgrund der Apathogenität von nicht-Toxin-produzierenden *C. difficile* (77), nicht weiter ausgewertet.

Weitere nachgewiesene *C. difficile*-Infektionen innerhalb von zehn Tagen nach dem ersten Nachweis wurden nicht separat berücksichtigt.

PatientInnen, die sowohl Toxin-positive als auch Toxin-negative Ergebnisse innerhalb eines Zeitraums von zehn Tagen aufwiesen, wurden bei der entsprechenden Infektion als Toxin-positiv getestet gewertet.

2.2.3 Laborparameter

Außerdem wurden die folgenden Laborparameter (Normwerte in Klammern) zum Zeitpunkt der Infektion (+/- zwei Tage) erhoben:

- Hämoglobin (Männer: 13-17,5 g/dl, Frauen:12-15,3 g/dl)
- Leukozyten (4,4-11,3 G/l)
- Thrombozyten (140-440 G/l)
- CRP (-8 mg/l bzw. -5mg/l)
- Kalium (3,5-5 mmol/l)
- Albumin (3,5-5,3 g/dl)
- Calprotectin (0-100 µg/g): Die Werte wurden unterhalb von <100 µg/g und überhalb von > 1800 µg/g nicht mehr bestimmt. Falls solche Werte (<100 µg/g, > 1800 µg/g) angegeben waren, wurden sie mit 100 µg/g bzw. 1800 µg/g in die Berechnung von Mittelwert und Standardabweichung miteinbezogen.

2.2.3 Risikofaktoren

Eine Antibiotikatherapie im Zeitraum von 90 Tagen bis zu zwei Tagen vor dem Infektionsnachweis wurde als Risikofaktor gewertet.

Nicht berücksichtigt wurden empirische Antibiotikatherapien, die zu Beginn eines etwaigen Krankenhausaufenthaltes aufgrund einer Diarrhoe eingeleitet wurden, und erst im Verlauf eine *C. difficile*-Infektion nachgewiesen werden konnte.

Als positiv für den Risikofaktor Hospitalisation wurde eine Krankenhausaufnahme in den letzten 90 Tagen gewertet. Nicht als Krankenhaus-assoziierte Infektion wurden jene Infektionen gewertet, die bei PatientInnen auftraten, die bereits mit einer Diarrhoe-Symptomatik aufgenommen wurden und der *C. difficile*-Nachweis im Verlauf der Hospitalisation gelang.

Eine aktuelle PPI-Therapie wurde als Risikofaktor gewertet.

Weiters wurde erhoben, ob in den 90 Tagen vor dem Infektionsnachweis eine Koloskopie durchgeführt wurde.

2.2.4 Therapie der *C. difficile*-Infektion

Für die Therapie der *C. difficile*-Infektion wurde die empfohlene antibiotische Therapie bzw. eine etwaige zusätzliche Therapie mit Probiotika erhoben. Weiters wurde erhoben, ob eine Verbesserung der Symptomatik durch die Antibiose eintrat. Der Effekt der Antibiose wurde wie folgt bewertet:

- Keine Aussage möglich: In diese Kategorie fielen PatientInnen, bei denen entweder trotz aktiver Erkrankung keine antibiotische Therapie durchgeführt wurde oder gleichzeitig mit einer Apremnison- oder TNF- α -Blocker-Therapie begonnen wurde.
Auch PatientInnen, die nach der *C. difficile*-Infektion kein weiteres Mal in der CED-Ambulanz erschienen wurden in diese Kategorie eingeordnet.
- Verbesserung: Im Befund wurde eine Verbesserung angegeben oder die maximal angegebene Stuhlfrequenz nahm zwischen dem *C. difficile*-Nachweis und dem nächsten Besuch in der CED-Ambulanz um mindestens zwei pro Tag ab.
- Keine Verbesserung bzw. Besiedelung: Durch eine antibiotische Therapie konnte keine Verbesserung erreicht werden. Auch PatientInnen, deren Grunderkrankung sich zum Zeitpunkt des Infektionsnachweises in einer Remission befand, wurden dieser Kategorie zugeordnet.

2.2.5 Follow-up

Das Follow-up erfolgte vom Nachweis der Indexinfektion bis zum letzten vorliegenden Befund. Bei CU-PatientInnen, bei denen im Verlauf eine Kolektomie durchgeführt wurde, wurde das Follow-up am Tag der Operation abgebrochen. Als Langzeitkortikosteroidgabe wurde eine systemische Kortikosteroidtherapie über mehr als 90 Tage bezeichnet.

Weiters wurden die Einleitung einer Therapie mit Immunmodulatoren (Azathioprin, 6-Mercaptopurin, 6-Thioguanin und Methotrexat), Calcineurinantagonisten, TNF- α -Blockern sowie die Durchführung einer Operation, als Therapieeskalation gewertet.

2.3 Datensammlung und –analyse

Die Daten wurden in einer Microsoft Excel 2013 Tabelle gesammelt und mit diesem Programm ausgewertet.

2.4 Ethikvotum

Diese Arbeit wurde unter dem Ethikvotum mit der Nummer 17-199 ex 05/06 verfasst.

2.5 Ablauf

2.5.1 Mikrobiologische Befunde

Als Ausgangspunkt für diese Arbeit wurden die Befunde der Stuhlproben, die von der Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie (Bettenstation, CED-Ambulanz, gastroenterologische Ambulanzen inkl. Endoskopie) der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz für eine Testung auf *C. difficile* im Zeitraum vom 1. Jänner 2006 bis zum 30. September 2014 eingesendet wurden, aus den drei mikrobiologischen Labors (AGES, Labor der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz, Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin der Medizinischen Universität Graz) angefordert.

2.5.2 MEDOCS-Abfrage

Die mikrobiologischen Befunde wurden durch eine MEDOCS-Abfrage der PatientInnen aus allen Kliniken der Universitätsklinik für Innere Medizin aus dem Studienzeitraum ergänzt. (Suchbegriffe bzw. ICD-Codes siehe Tabelle)

1	Chronisch entzündliche Darmerkrankung / CED / Morbus Crohn / Crohn / Mb. Crohn / Colitis ulcerosa / Colitis ulcerosa / Colitis indeterminata oder ICD code: K 50 und K 51
	und
2	Clostridium difficile / C. difficile / C diff / Pseudomembranöse Colitis oder ICD code: A04.7

Tabelle 3: Suchbegriffe für die MEDOCS-Recherche

Mit dieser Abfrage konnten insgesamt 30 PatientInnen auffindig gemacht werden, auf die eine beliebige Kombination der Suchbegriffe in 1 und 2 (siehe Tabelle 4) zutraf.

2.5.3 Erhebung der Daten mittels MEDOCS und vorliegenden Krankenakten

Bei einem positiven Ergebnis der Testung auf *C. difficile*, wurde die entsprechende Patientin bzw. der entsprechende Patient mittels MEDOCS auf das Vorhandensein einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung überprüft.

Falls bei der jeweiligen Patientin bzw. dem jeweiligen Patienten keine CED diagnostiziert worden war, wurde die Patientin bzw. der Patient ausgeschlossen.

Jene 30 PatientInnen, die durch die MEDOCS-Abfrage gefunden wurden, wurden mittels MEDOCS auf das tatsächliche Vorhandensein einer CED und einer *C. difficile*-Infektion überprüft.

PatientInnen mit der Verdachtsdiagnose einer CED oder einer anamnestisch erhobenen CED ohne das Vorliegen entsprechender Befunde wurden ausgeschlossen.

Ebenso wurden drei CED-PatientInnen ausgeschlossen, die eine *C. difficile*-Infektion außerhalb des Studienzeitraums hatten und trotzdem in der Medocs-Abfrage erfasst waren.

PatientInnen, die bereits durch die mikrobiologischen Befunde erfasst waren, wurden nicht erneut berücksichtigt.

Insgesamt wurden durch die MEDOCS-Abfrage vier neue PatientInnen gefunden.

Danach wurden mittels MEDOCS und etwaigen Ergänzungen durch die vorliegenden Krankenakten die oben angeführten Parameter erhoben.

3. Ergebnisse

3.1 Epidemiologie der *C. difficile*-Infektionen

3.1.1 Einsendungen der CED-Ambulanz für eine Testung auf *Clostridium difficile*

Jahr	Ambulanzkontakte ¹	Einsendungen	Nachweise Toxinproduzierende <i>C. difficile</i>	Nachweise nicht-Toxinproduzierende <i>C. difficile</i>
2006	1302	33	2	0
2007	1182	76	5	0
2008	1361	207	13	1
2009	1255	83	1	1
2010	1372	19	0	0
2011	1550	63	0	0
2012	1609	82	8	0
2013	1819	260	22	3
2014*	n.e.	225	10	4

* bis zum 30.9.2014

Tabelle 4: Einsendungen der CED-Ambulanz für eine Testung auf *C. difficile*

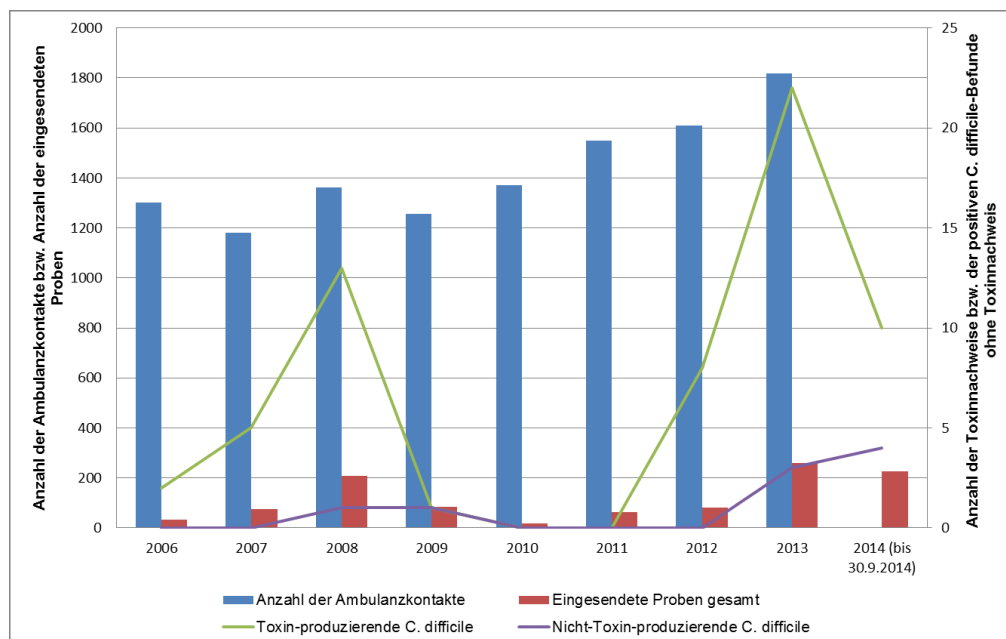


Abbildung 10: Einsendungen der CED-Ambulanz für eine Testung auf *C. difficile*

Die blauen Säulen stellen die Ambulanzkontakte und die roten Säulen die Anzahl der eingesendeten Proben dar. Die grüne Linie steht für die Anzahl der Nachweise von Toxinproduzierenden *C. difficile*, die violette Linie für die nicht-Toxinproduzierenden *C. difficile*. Auffallend ist eine starke Variation der Menge der eingesendeten Proben und ebenso der *C. difficile*-Nachweise.

¹ Daten aus der Leistungsstatistik der Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie

In untenstehender Abbildung sind die eingesendeten Proben mit den positiven Ergebnissen, zwecks besserer Sichtbarkeit, ohne die Ambulanzkontakte abgebildet.

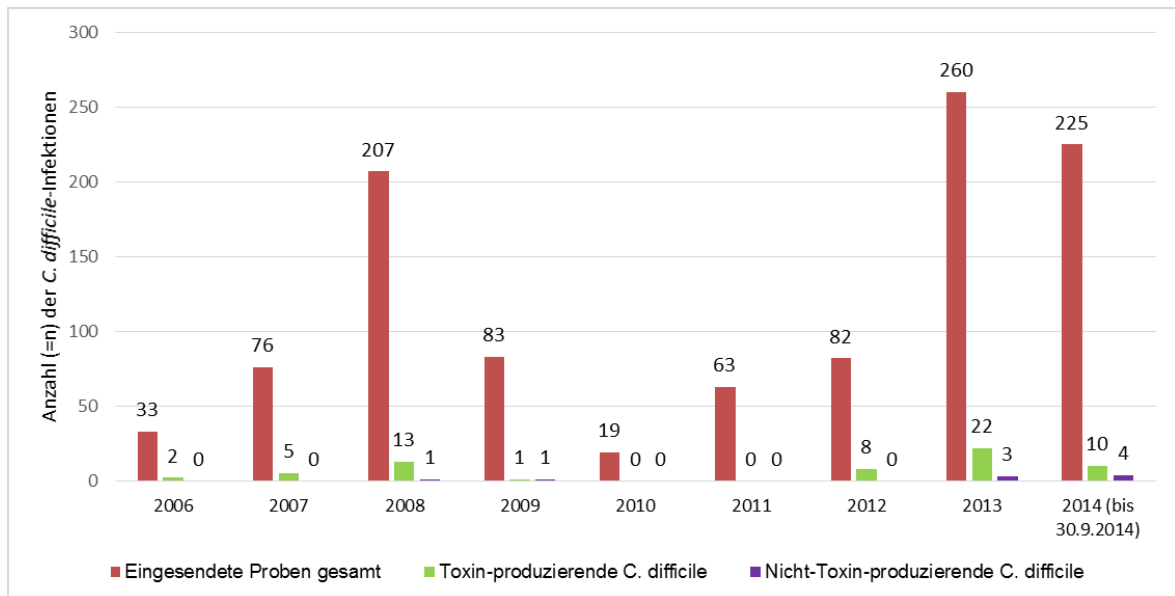


Abbildung 11: Einsendungen der CED-Ambulanz für eine Testung auf C. difficile

Die roten Säulen stellen die Anzahl der eingesendeten Proben dar, die grünen Säulen stehen für die Toxin-produzierenden C. difficile, wohingegen die violetten Säulen für die nicht-Toxin-produzierenden C. difficile stehen.

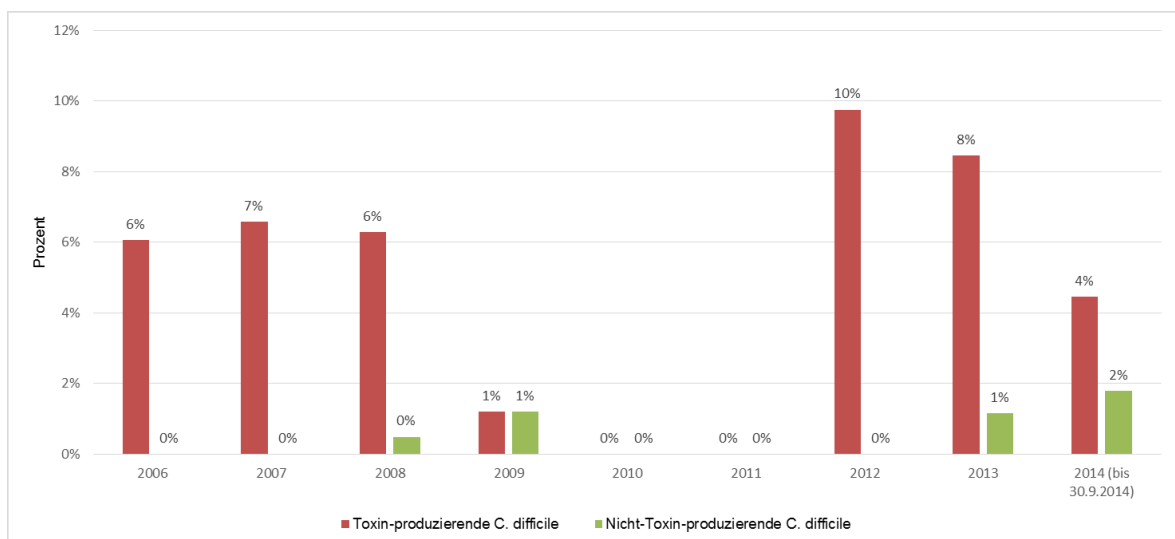


Abbildung 12: Prozentsatz der positiv auf C. difficile getesteten Proben im Bezug auf die Gesamteinsendungen pro Jahr der CED-Ambulanz

In obenstehender Abbildung sind die Prozentsätze der positiv auf C. difficile getesteten Proben ersichtlich (rot: Toxine nachweisbar; grün: keine Toxine nachweisbar). Über den gesamten Zeitraum gerechnet waren 6% der eingesendeten Proben der CED-Ambulanz positiv für C. difficile-Toxine.

Aufgrund der Organisationsstruktur der Klinik werden in der CED-Ambulanz nicht ausschließlich PatientInnen mit einer diagnostizierten chronisch entzündlichen Darmerkrankung behandelt. Außerdem werden Stuhlproben von CED-PatientInnen auch über Einsendecodes anderer Ambulanzen bzw. ggf. von Bettenstationen eingeschendet. Dadurch ergibt sich eine Diskrepanz in der Anzahl der nachgewiesenen Infektionen bei PatientInnen aus Einsendungen der CED-Ambulanz und der insgesamt nachgewiesenen Infektionen bei CED-PatientInnen. In untenstehenden Abbildungen sind ausschließlich die *C. difficile*-Infektionen, die bei CED-PatientInnen nachgewiesen wurden, erfasst.

3.1.2 Nachgewiesene Infektionen bei CED-PatientInnen

Insgesamt konnten im Zeitraum vom 1. Jänner 2006 bis zum 30. September 2014 bei 70 CED-PatientInnen 109 Infektionen mit *C. difficile* nachgewiesen werden. Davon entfielen 41 Infektionen (37 mit Toxinnachweis) auf 28 Morbus Crohn-PatientInnen und 66 Infektionen (56 mit Toxinnachweis) auf 42 PatientInnen mit einer Colitis ulcerosa. Ein Patient mit einer unklassifizierten Colitis war zweimal von einer Infektion mit nicht-Toxin-produzierenden *C. difficile* betroffen. Insgesamt war bei 60 PatientInnen (25 Morbus Crohn-PatientInnen und 35 Colitis ulcerosa-PatientInnen) zumindest einmal eine Infektion mit Toxin-produzierenden *C. difficile* nachweisbar. Bei zehn PatientInnen waren ausschließlich Infektionen mit nicht-Toxin-produzierenden *C. difficile* nachweisbar, wodurch sich eine Gesamtanzahl von 70 PatientInnen ergibt.

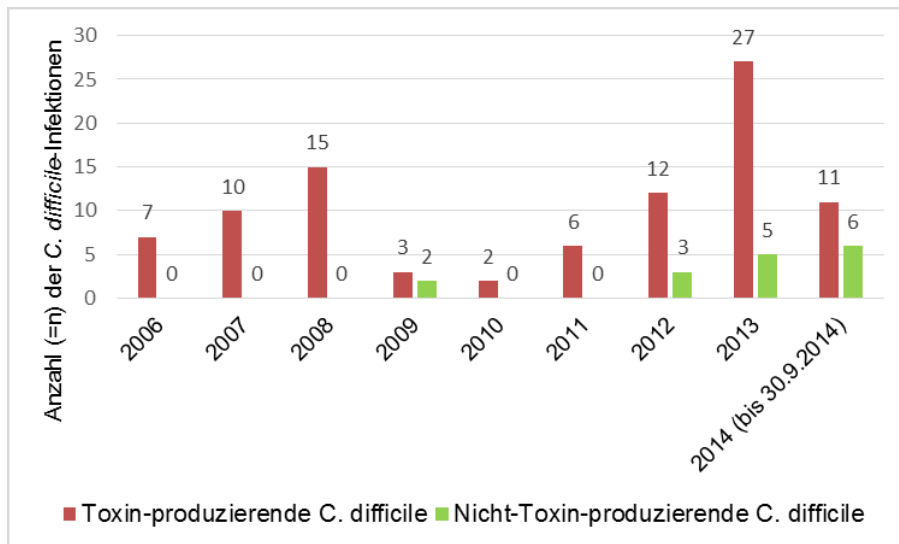


Abbildung 13: Nachgewiesene C. difficile-Infektionen bei CED-PatientInnen pro Jahr

In obenstehender Abbildung sind die absoluten Zahlen der C. difficile-Infektionen pro Jahr, die bei CED-PatientInnen nachgewiesen wurden, ersichtlich. (rot: Toxine nachweisbar; grün: keine Toxine nachweisbar) Die Unterschiede in der Häufigkeit zu Abbildung 11 ergeben sich dadurch, dass Proben von CED-PatientInnen auch über andere Ambulanzen, Stationen etc. und nicht nur von der CED-Ambulanz eingesendet wurden. Außerdem werden über die CED-Ambulanz auch Proben von PatientInnen eingesendet, die keine CED haben.

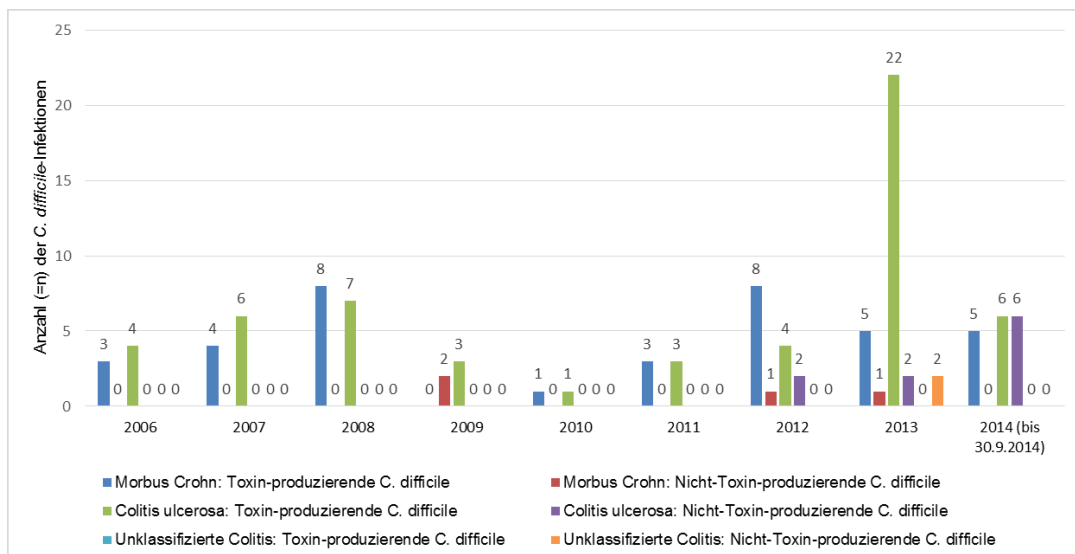


Abbildung 14: Nachgewiesene C. difficile-Infektionen bei CED-PatientInnen pro Jahr in Abhängigkeit von der Grundkrankheit

In dieser Abbildung sind die absoluten C. difficile-Infektionszahlen, sortiert nach der entsprechenden CED, pro Jahr ersichtlich. Die blauen bzw. die grünen Säulen stellen die absolute Anzahl der Infektionen mit Toxin-produzierenden C. difficile pro Jahr bei Morbus Crohn- bzw. Colitis ulcerosa-PatientInnen dar. Bei PatientInnen mit einer unklassifizierten Kolitis waren nie Toxin-produzierende C. difficile nachweisbar. Nachweise nicht-Toxin produzierender C. difficile sind als rote (MC), violette (CU) und orange (unklassifizierte Colitis) Säulen dargestellt. Auffallend ist die hohe Anzahl an CU-PatientInnen mit einer Infektion mit Toxin-produzierenden C. difficile im Jahr 2013.

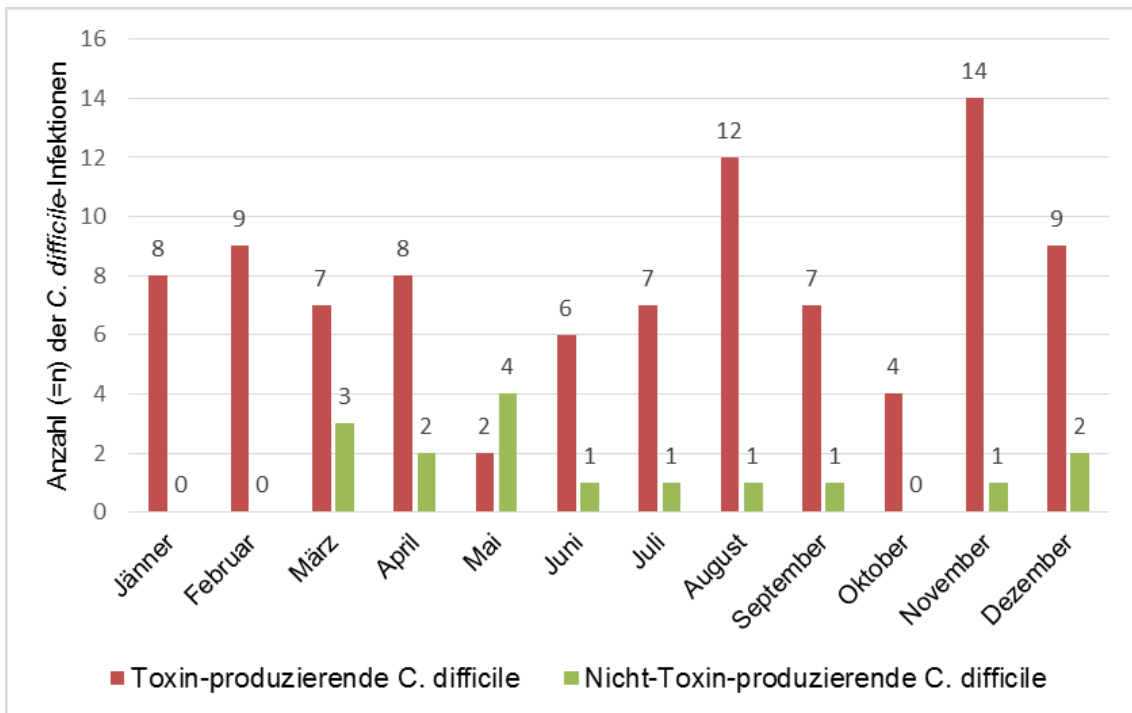


Abbildung 15: Nachgewiesene *C. difficile*-Infektionen bei CED-PatientInnen pro Monat im Studienzeitraum²

In obenstehender Abbildung sind die Anzahl der Infektionen mit Toxin-produzierenden *C. difficile* (rote Säulen) und der nicht-Toxin-produzierenden (grüne Säulen) *C. difficile* pro Monat im Studienzeitraum dargestellt.

²Für 2014 fehlen die Monate Oktober bis Dezember

3.2 Ergebnisse – PatientInnen mit mindestens einer Infektion mit Toxin-produzierenden *C. difficile*

Für die weiteren Auswertungen wurden die Infektionen mit nicht-Toxin-produzierenden *C. difficile* nicht mehr berücksichtigt, da diese als apathogen gelten. (77)

3.2.1 Demographie

	Morbus Crohn n=25	Colitis ulcerosa n=35	Gesamt n=60
Alter bei der Erstdiagnose einer CED (MW ± SD) in Jahren	27 ± 12	32 ± 16	30 ± 15
Minimum (Jahre)	17	11	11
Maximum (Jahre)	58	73	73
Alter bei der Indexinfektion (MW ± SD) in Jahren	35 ± 13	40 ± 17	40 ± 16
Minimum (Jahre)	20	12	12
Maximum (Jahre)	63	79	79
Frauen	13 (52 %)	14 (40 %)	27 (45 %)
Männer	12 (48 %)	21 (60 %)	33 (55 %)
Abstand der Erstdiagnose der CED zur Indexinfektion (MW ± SD) in Jahren	8 ± 7	9 ± 9	9 ± 8
Minimum (Jahre)	0	0	0
Maximum (Jahre)	24	32	32
Voroperierte PatientInnen	12 (48 %)*	2 (5 %)#	14 (23 %)

* Darmteilresektionen, OPs aufgrund von Fisteln und Abszessen (Appendektomien bzw. OPs ohne Verbindung zu einer intestinalen Manifestation sind in dieser Tabelle nicht erfasst)

Kolonteilresektionen aufgrund von Kolonkarzinomen

Tabelle 5: Demographie

Demographische Daten der PatientInnen, die im Studienzeitraum zumindest eine *C. difficile*-Infektion entwickelt haben.

3.2.2 Anzahl der Toxin-positiven *C. difficile*-Infektionen pro PatientIn

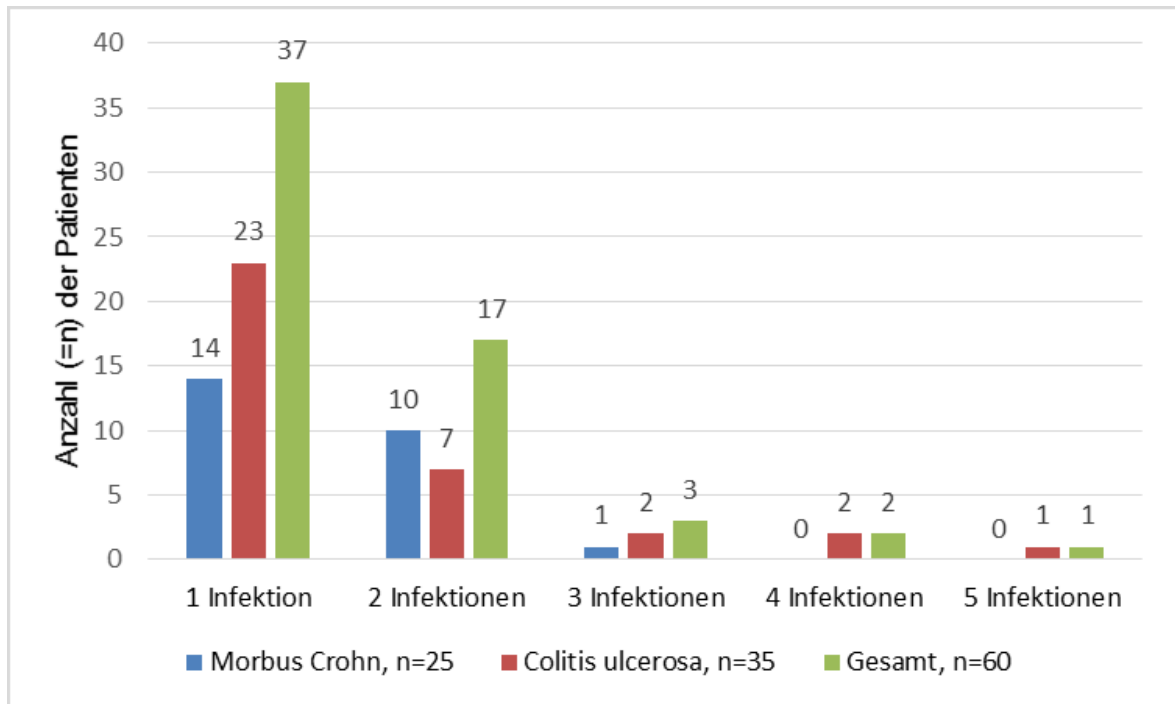


Abbildung 16: Anzahl der *C. difficile*-Infektionen pro PatientIn

Anhand obenstehender Abbildung ist ersichtlich, dass bei keiner Morbus Crohn-Patientin bzw. keinem Morbus Crohn-Patienten mehr als drei Infektionen nachgewiesen werden konnten.

Die größte Anzahl an Toxin-positiven *C. difficile*-Infektionen lag bei einer Colitis-ulcerosa Patientin mit insgesamt fünf Infektionen vor.

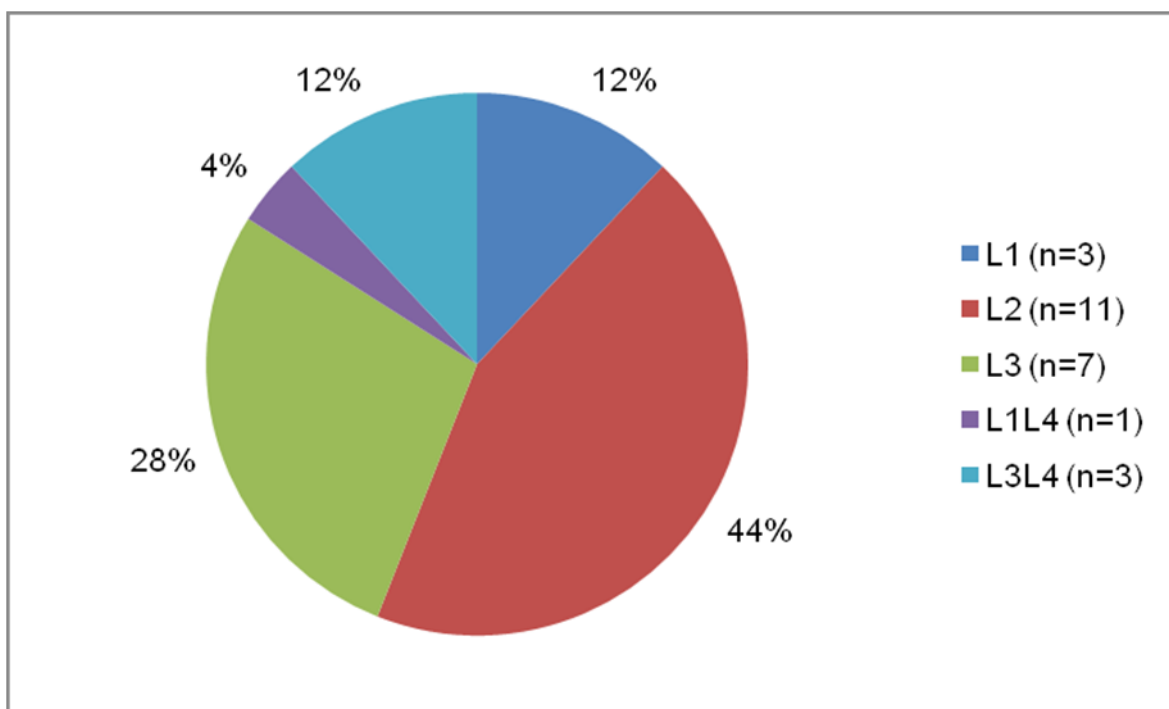
62% der PatientInnen waren von einer Infektion betroffen; 38% entwickelten mehr als eine Infektion.

Als Rezidiv wurde eine erneute Infektion im Abstand von zehn Tagen bis zu acht Wochen nach der Indexinfektion bezeichnet. Reinfektionen waren definiert als eine erneute Infektion im Abstand von mehr als acht Wochen zur Indexinfektion. Nach der Indexinfektion bekamen 62% kein Rezidiv bzw. keine Reinfektion; eine Reinfektion trat bei 18% der PatientInnen nach der Indexinfektion auf, ein Rezidiv bei 20%.

3.2.3 Ausdehnung bzw. Ausdehnung und Phänotyp (Morbus Crohn) der Grunderkrankung

Insgesamt lag bei 93 % der CED-PatientInnen ein Befall des Kolons vor. Bei den PatientInnen, die keinen Befall des Kolons aufwiesen, lag ein Morbus Crohn des Dünndarms oder einem Befall des Dünndarms und des oberen Gastrointestinaltrakts vor.

3.2.3.1 Morbus Crohn (Ausdehnung und Phänotyp)



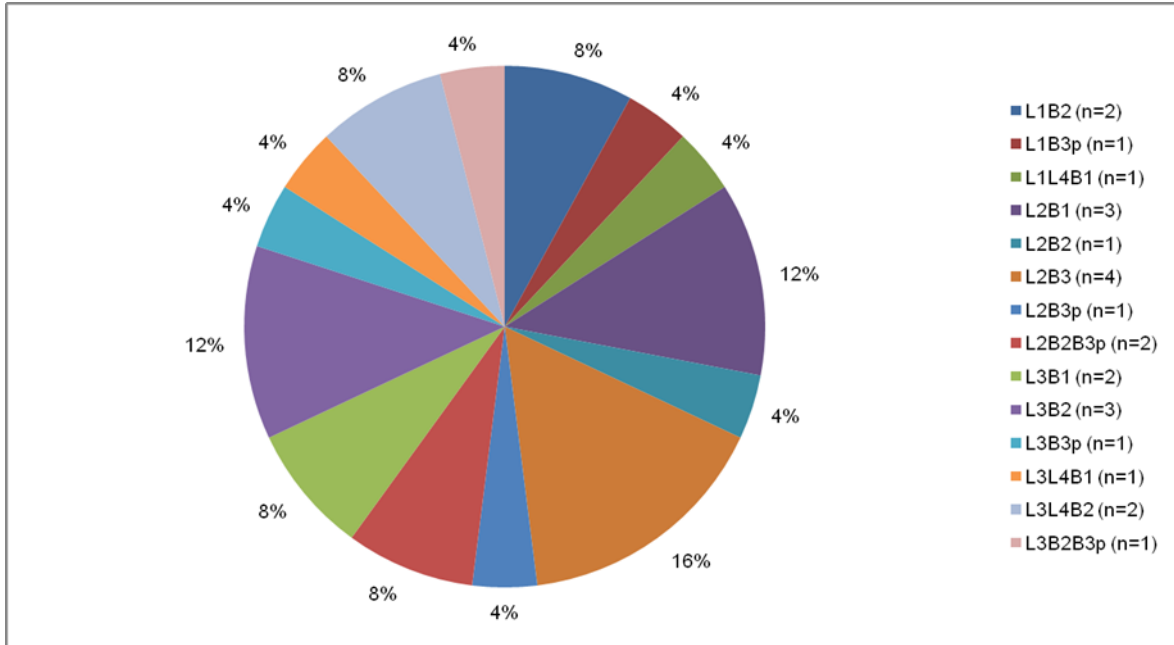
L1	Ileum	L2	Kolon
L3	Ileokolon	L4	Oberer GI-Trakt

Abbildung 17: Befallsmuster des Morbus Crohn (Montréal-Klassifikation) bei PatientInnen mit CDI; Tabelle adaptiert nach (49)

Insgesamt wiesen 84% der Morbus Crohn-PatientInnen einen Befall des Kolons auf.

Bei einer Klassifikation nach der Montréal-Klassifikation (49) war der Phänotyp B2 (8/25 PatientInnen, 32%), gefolgt vom Phänotyp B1 mit 28% (7/25 PatientInnen) und dem Phänotyp B3 mit 16 % (4/25 PatientInnen), am häufigsten vertreten.

Die Phänotypen B3p und B2B3p wiesen jeweils drei PatientInnen (je 12%) auf.
 Bei einer gemeinsamen Betrachtung der Kombination von Ausdehnung und Befall des Morbus Crohn ergibt sich folgendes Bild:

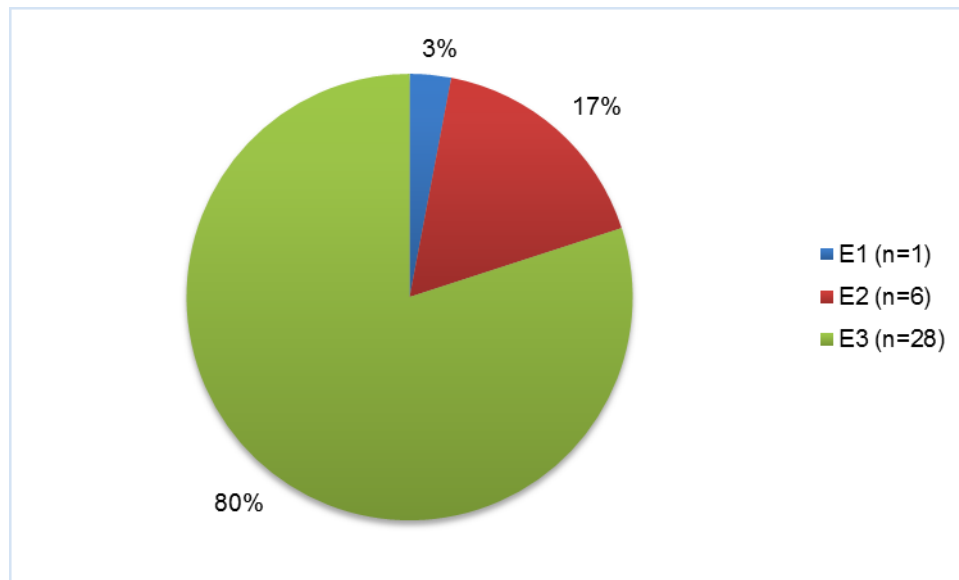


L1	Ileum	L2	Kolon
L3	Ileokolon	L4	Oberer GI-Trakt
B1	Nicht penetrierender, nicht stenosierender Phänotyp	B2	Stenosierender Phänotyp
B3	Penetrierender Phänotyp	p	Perianale Beteiligung

Abbildung 18: Ausdehnung und Phänotyp des Morbus Crohn bei PatientInnen mit CDI (Montréal-Klassifikation); Tabelle adaptiert nach (49)

3.2.3.2 Ausdehnung der Colitis ulcerosa

Auffallend war bei den Colitis ulcerosa-PatientInnen, dass mit 80% ein relativ hoher Prozentsatz eine ausgedehnte CU aufwies.



E1	Proktitis ulcerosa	Befall des Rektums
E2	Linksseitige Colitis ulcerosa	Ausdehnung bis distal der linken Flexur
E3	Ausgedehnte Colitis ulcerosa	Ausdehnung über die linke Flexur hinaus

Abbildung 19: Ausdehnung der Colitis ulcerosa (Montréal-Klassifikation) bei PatientInnen mit CDI; Tabelle adaptiert nach (49)

3.2.4 Risikofaktoren (Indexinfektion)

Insgesamt lag bei 52 % der PatientInnen zumindest einer der drei erhobenen Risikofaktoren vor.

	Morbus Crohn n=25	Colitis ulcerosa n=35	Gesamt n=60
Keine Risikofaktoren	12 (48 %)	17 (51 %)	29 (48 %)
Antibiotika	7 (28 %)	9 (26 %)	16 (27 %)
PPI	4 (16 %)	9 (26 %)	13 (22 %)
Hospitalisation	6 (24 %)	5 (14 %)	11 (18 %)

Tabelle 6: Vorkommen der einzelnen Risikofaktoren bei PatientInnen mit CED und CDI

In dieser Tabelle sind die einzelnen Risikofaktoren separat aufgelistet. Die Kombinationen der Risikofaktoren, wie sie bei den PatientInnen auftraten, sind in Tabelle 7 ersichtlich.

	Morbus Crohn n=25	Colitis ulcerosa n=35	Gesamt n=60
Keine Risikofaktoren	12 (48 %)	17 (51 %)	29 (48 %)
Antibiotika alleine	4 (16 %)	7 (20 %)	11 (18 %)
PPI alleine	2 (8 %)	6 (17 %)	8 (13 %)
Hospitalisation alleine	3 (12 %)	1 (3 %)	4 (7 %)
Antibiotika und PPI	1 (4 %)	0	1 (2 %)
Antibiotika und Hospitalisation	2 (8 %)	1 (3 %)	3 (5 %)
Hospitalisation und PPI	1 (4 %)	2 (6 %)	3 (5 %)
Antibiotika, Hospitalisation und PPI	0	1 (3 %)	1 (2 %)

Tabelle 7: Kombinationen der einzelnen Risikofaktoren bei PatientInnen mit CED und CDI

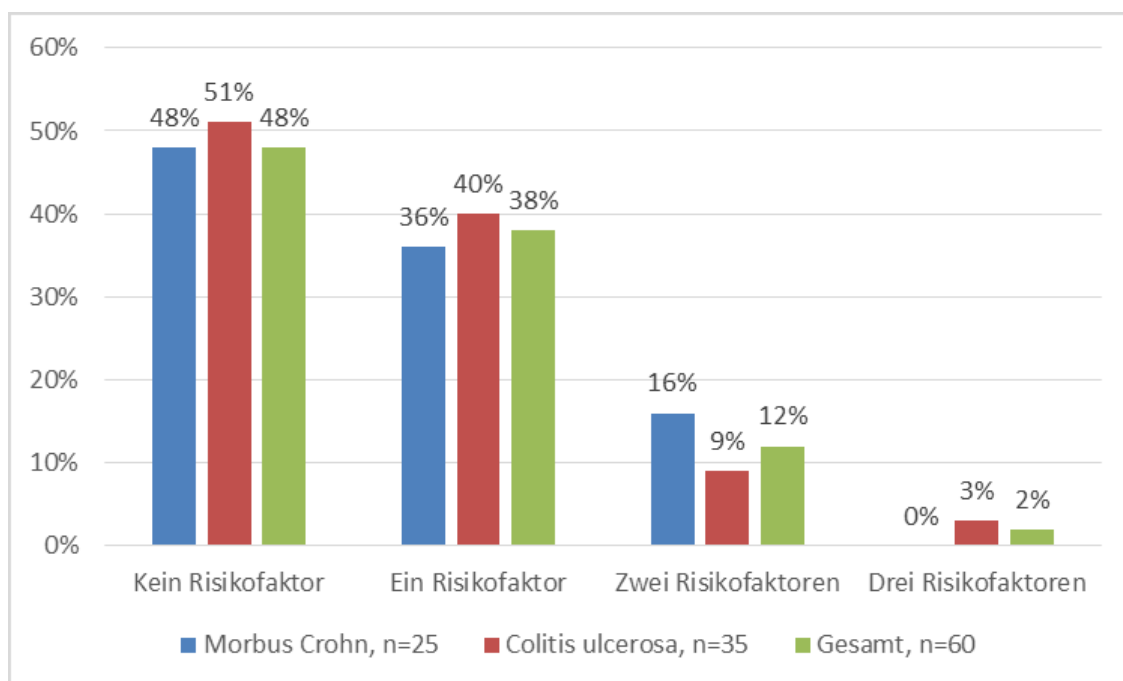


Abbildung 20: Häufigkeit der Risikofaktoren bei PatientInnen mit CED und CDI

3.2.5 Koloskopien als Risikofaktor?

In den drei Monaten vor der Indexinfektion wurde bei 11 der 35 (31 %) Colitis ulcerosa-PatientInnen eine Koloskopie durchgeführt, wohingegen dies nur bei einem von 25 (4%) Morbus Crohn-Patienten der Fall war.

3.2.6 Laufende Therapie der Grunderkrankung zum Zeitpunkt der *Clostridium difficile*-Infektion

	Morbus Crohn n=25	Colitis ulcerosa n=35	Gesamt n=60
Keine Therapie	7 (28 %)	1 (3 %)	8 (13 %)
5-ASA	1 (4 %)	33 (94 %)	34 (57 %)
Antibiotikum	1 (4 %)	0	1 (2 %)
Kortikosteroide	5 (20 %)	11 (31 %)	16 (27 %)
AZA, 6-MP, MTX*	8 (32 %)	9 (26 %)	17 (28 %)
Tacrolimus	0	1 (3 %)	1 (2 %)
TNF- α -Blocker	8 (32 %)	4 (11 %)	12 (20 %)
Probiotikum	0	2 (6 %)	2 (3 %)

*Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat

Abbildung 21: Medikamentöse Therapie der CED zum Zeitpunkt der *C. difficile*-Infektion

Zum Zeitpunkt der Infektion erhielten 45% der PatientInnen eine Monotherapie, 32 % eine Zweifachkombination und 10% sind mit einer Dreifachkombination behandelt worden (Kombinationen aus Immunsuppressiva und 5-ASA).

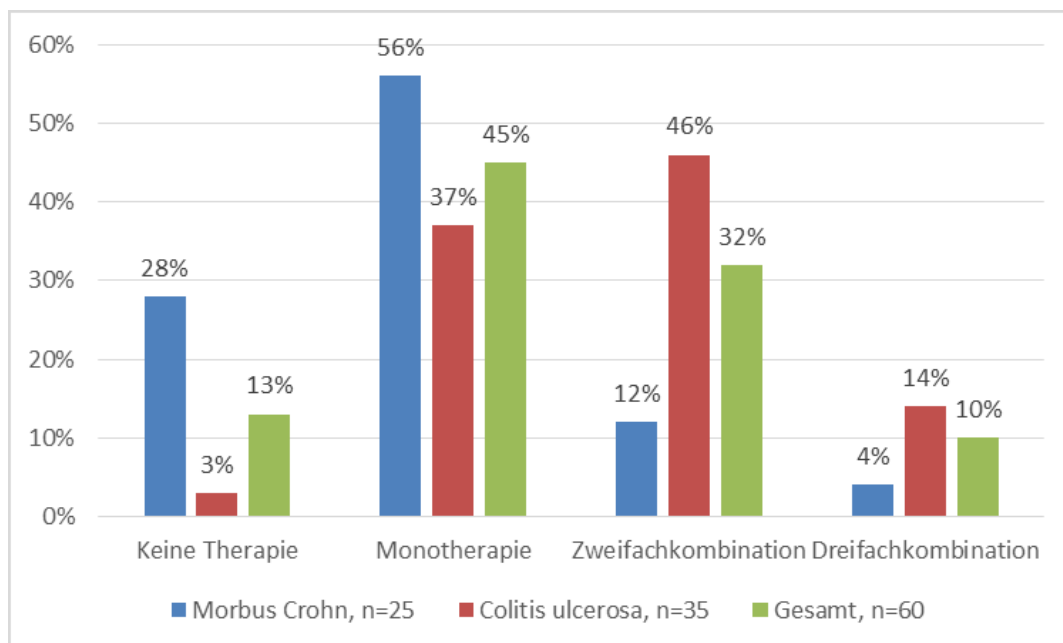


Abbildung 22: Therapiekombinationen (Immunsuppressiva und 5-ASA)

	Morbus Crohn n=25	Colitis ulcerosa n=35	Gesamt n=60
Keine	7 (28 %)	1 (3 %)	8 (13 %)
Monotherapie gesamt	14 (56 %)	13 (37 %)	27 (45 %)
5-ASA	0	12 (34 %)	12 (20 %)
Kortikosteroid	2 (8 %)	1 (3 %)	3 (5 %)
AZA/6-MP/MTX*	5 (20 %)	0	5 (8 %)
TNF-Blocker	7 (28 %)	0	7 (12 %)
Zweifachkombination gesamt	3 (12 %)	16 (46 %)	19 (32 %)
5-ASA und Kortikosteroid	0	7 (20 %)	7 (12 %)
5-ASA und AZA/6-MP/MTX*	0	4 (11 %)	4 (7 %)
5-ASA und TNF- α -Blocker	0	3 (9 %)	3 (5 %)
5-ASA und Probiotikum	0	2 (6 %)	2 (3 %)
Kortikosteroid und Antibiotikum	1 (4 %)	0	1 (2 %)
Kortikosteroid und AZA/6-MP/MTX*	1 (4 %)	0	1 (2 %)
TNF- α -Blocker und AZA/6-MP/MTX*	1 (4 %)	0	1 (2 %)
Dreifachkombination gesamt	1 (4 %)	5 (14 %)	6 (10 %)
5-ASA, Kortikosteroid und AZA/6-MP/MTX*	1 (4 %)	3 (9 %)	4 (7 %)
5-ASA, AZA/6-MP/MTX* und TNF- α -Blocker	0	1 (3 %)	1 (2 %)
5-ASA, AZA/6-MP/MTX* und Calcineurinantagonist	0	1 (3%)	1 (2 %)

*Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat

Tabelle 8: Therapiekombinationen (Immunsuppressiva und 5-ASA)

Zum Zeitpunkt der Indexinfektion waren 72 % der Morbus Crohn-PatientInnen, 57 % der Colitis ulcerosa-PatientInnen und insgesamt 63 % der PatientInnen mit zumindest einem Immunsuppressivum therapiert³.

³ Kortikosteroide, AZA/6-MP/MTX, Calcineurinantagonisten, TNF- α -Blocker

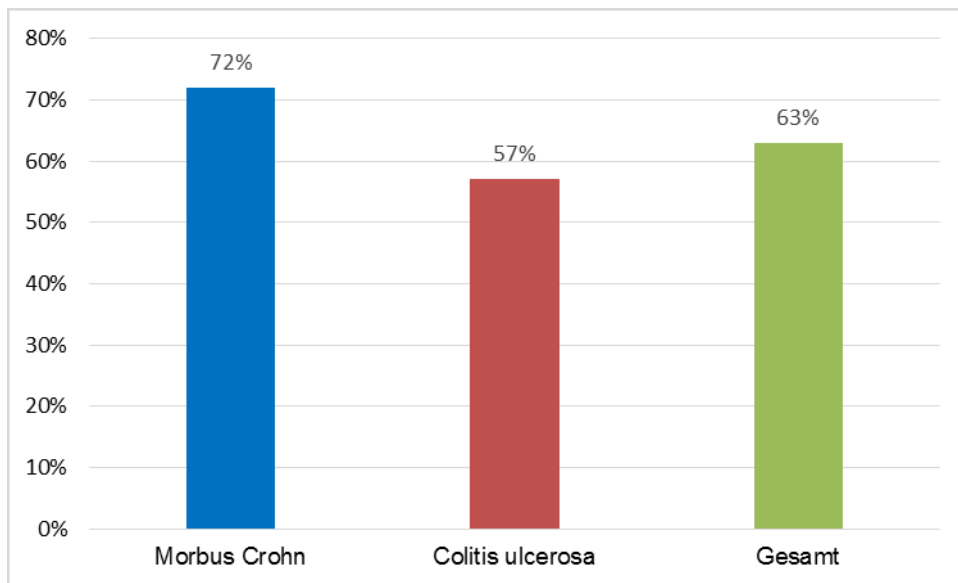


Abbildung 23: Immunsupprimierte PatientInnen zum Zeitpunkt der Indexinfektion

In obenstehender Abbildung sind die Anteile jener PatientInnen abgebildet, die zum Zeitpunkt der Indexinfektion immunsupprimiert waren.

3.2.7 Therapie der *C. difficile*-Infektion

3.2.7.1 Therapie der *C. difficile*-Indexinfektion

Bei einer isolierten Betrachtung der antibiotischen Therapie wurden mit 57% der PatientInnen mehr als die Hälfte mit einem Metronidazol enthaltenden Regime behandelt. Der Anteil der PatientInnen, deren Therapie eine Verschreibung von Vancomycin beinhaltet hat, betrug 20%.

	Morbus Crohn n=25	Colitis ulcerosa n=35	Gesamt n=60
Nicht erhebbar	2 (8 %)	0	2 (3 %)
Keine Therapie	4 (16 %)	9 (26 %)	13 (22 %)
Metronidazol	13 (52 %)	21 (60 %)	34 (57%)
Vancomycin	6 (24 %)	6 (17 %)	12 (20 %)
Rifaximin	3 (12 %)	0	2 (3 %)
Probiotikum	3 (12 %)	5 (14 %)	8 (13 %)

Tabelle 9: Therapie der *C. difficile*-Indexinfektion (Einzelsubstanzen)

	Morbus Crohn n=25	Colitis ulcerosa n=35	Gesamt n=60
Nicht erhebbar	2 (8 %)	0	2 (3 %)
Keine Therapie	4 (16 %)	9 (26 %)	13 (22 %)
Metronidazol	9 (36 %)	15 (43 %)	24 (40 %)
Metronidazol und Vancomycin*	2 (8 %)	1 (3 %)	3 (5 %)
Metronidazol und Rifaximin *	1 (4 %)	0	1 (2 %)
Metronidazol und Probiotikum °	1 (4 %)	5 (14 %)	6 (10 %)
Vancomycin	2 (8 %)	5 (14 %)	7 (12 %)
Vancomycin und Probiotikum °	2 (8 %)	0	2 (3 %)
Rifaximin	2 (8 %)	0	2 (3 %)
* Antibiotika wurden nacheinander verabreicht.	° Das Probiotikum wurde gleichzeitig mit dem Antibiotikum verabreicht.		

Tabelle 10: Therapie der *C. difficile*-Indexinfektion (Therapieregimes)

3.2.7.2 Therapie der zweiten *C. difficile*-Infektion (Rezidiv oder Reinfektion)

Bei der zweiten Infektion wurde mit 52 % der größere Teil der PatientInnen mit einem Vancomycin enthaltenden Therapieregime behandelt, wohingegen bei 39 % Metronidazol enthalten war.

	Morbus Crohn n=11	Colitis ulcerosa n=12	Gesamt n=23
Keine Therapie	1 (9 %)	2 (17 %)	3 (13 %)
Metronidazol	5 (46 %)	4 (33 %)	9 (39 %)
Vancomycin	6 (55 %)	6 (50 %)	12 (52 %)
Rifaximin	1 (9 %)	0	1 (4 %)
Fidaxomicin	1 (9 %)	0	1 (4 %)
Probiotikum	1 (9 %)	2 (17 %)	3 (13 %)

Tabelle 11: Therapie der zweiten *C. difficile*-Infektion (Einzelsubstanzen)

	Morbus Crohn n=11	Colitis ulcerosa n=12	Gesamt n=23
Keine Therapie	1 (9 %)	2 (17 %)	3 (13 %)
Metronidazol	3 (27 %)	2 (17 %)	5 (22 %)
Metronidazol und Vancomycin *	2 (18 %)	0	2 (9 %)
Metronidazol und Probiotikum °	0	2 (17 %)	2 (9 %)
Vancomycin	3 (27 %)	6 (50 %)	9 (39 %)
Vancomycin, Rifaximin und Probiotikum *°	1 (9 %)	0	1 (4 %)
Fidaxomicin	1 (9 %)	0	1 (4 %)
* Antibiotika wurden nacheinander verabreicht.		° Das Probiotikum wurde gleichzeitig mit dem Antibiotikum verabreicht.	

Tabelle 12: Therapie der zweiten *C. difficile*-Infektion (Therapieregimes)

3.2.8 Laborparameter (Indexinfektion)⁴

		Morbus Crohn n=25		Colitis ulcerosa n=35		Gesamt n=60
	Wert vorh. (n)	MW ± SD	Wert vorh. (n)	MW ± SD	Wert vorh. (n)	MW ± SD
Hämoglobin (Range)	18	12,4 ± 2,1 (8,2-15,4)	27	12,8 ± 2,2 (8,3-15,9)	45	12,7 ± 2,1 (8,2-15,9)
Leukozyten (Range)	18	8,6 ± 2,8 (4,7- 13,7)	27	8,4 ± 2,9 (4,4 – 17,4)	45	8,5 ± 2,8 (4,4 – 17,4)
Thrombozyten (Range)	18	356 ± 111 (205-611)	27	346 ± 162 (119-928)	45	350 ± 143 (119 – 928)
CRP (Range)	17	68 ± 84 (1,8-262)	27	31 ± 56 (0,6 – 256,6)	44	45 ± 70 (0,6-262)
Kalium (Range)	16	3,7 ± 0,3 (3,2-4,1)	27	3,9 ± 0,5 (2,7 – 4,9)	43	3,8 ± 0,4 (2,7-4,9)
Albumin (Range)	13	3,7 ± 0,7 (2,2-4,6)	24	4 ± 0,8 (2,1-4,8)	37	3,9 ± 0,8 (2,1-4,8)
Calprotectin (Range)	4	1019 ± 909 (100-1800)	9	865 ± 690 (100-1800)	13	913 ± 727 (100-1800)

Normwerte (Referenzwerte des Klinischen Instituts für medizinische und chemische Labordiagnostik, Graz)

Hämoglobin	Männer: 13-17,5 mg/dl Frauen: 12-15,3 mg/dl	Kalium	3,5-5 mmol/l
Leukozyten	4,4-11,3 G/l	Albumin	3,5-5,3 g/dl
Thrombozyten	140-440 G/l	Calprotectin	0-100 µg/g
CRP	-8 mg/l bzw. -5 mg/l		

Tabelle 13: Laborparameter zum Zeitpunkt der Indexinfektion

⁴ Aufgrund inkompatibler Normwerte wurde bei zwei Patienten je ein Laborprofil und bei einem Patienten ein Calprotectin-Wert in der Auswertung nicht berücksichtigt.

3.2.9 Follow-up

Das mittlere Follow-up bei CED-PatientInnen nach der Infektion, bei denen eine Nachbeobachtung möglich war, betrug 117 Wochen.

	Morbus Crohn n=25	Colitis ulcerosa n=35	Gesamt n=60
Follow-up möglich	23	34	57
Follow-up nicht möglich	2	1	3
Follow-up-Zeit bei möglichem Follow-up (MW ± SD) in Wochen	141 ± 121	100 ± 100	117 ± 110
Median (Wochen)	98	64,3	75
Max (Wochen)	357	343	357
Min (Wochen)	4,6	0,4	0,4

Tabelle 14: Follow-up-Zeit bei CED-PatientInnen ab der ersten CDI

3.2.10 Outcome

3.2.10.1 Mortalität

In der Follow-up-Periode verstarben zwei Colitis ulcerosa-Patienten, bei denen jeweils zwei *C. difficile*-Infektionen nachgewiesen werden konnten. Beide Todesfälle waren nicht mit der *C. difficile*-Infektion assoziiert. Ein Patient starb 136 Tage nach dem Nachweis der initialen *C. difficile*-Infektion an einem Kolonkarzinom. Der zweite Patient verstarb 164 Tage nach seiner ersten *C. difficile*-Infektion an einem respiratorischen Versagen, das durch eine COPD bedingt war.

3.2.10.2 Neue Therapien im Verlauf des ersten Jahres nach der Indexinfektion

	Morbus Crohn n=25	Colitis ulcerosa n=35	Gesamt n=60
Kein Follow-up möglich	2 (8 %)	1 (3 %)	3 (5 %)
Weniger als 30 Tage	0	1 (3 %)	1 (2 %)
Mehr als 30 Tage	23 (92 %)	33 (94 %)	56 (93 %)
Mehr als 90 Tage	21 (84 %)	30 (86 %)	51 (85 %)
Mehr als 180 Tage	18 (72 %)	26 (74 %)	44 (73 %)
Mehr als 360 Tage	16 (64 %)	19 (54 %)	35 (58 %)

Tabelle 15: Follow-up nach Tagen

In untenstehender Tabelle ist angegeben, bei wie vielen PatientInnen das Follow-up über die jeweils angegebene Tagesanzahl hinaus, möglich war.

Insgesamt war innerhalb des ersten Jahres nach der *C. difficile*-Indexinfektion bei 15 CU- (40%) und bei 11 MC-PatientInnen (44%) eine Therapieeskalation notwendig. Im Gesamtkollektiv aller CED-PatientInnen mit CDI entspricht dies 43 %.

Details sind der Tabelle 16 zu entnehmen.

	Zeitraum	Morbus Crohn n=25	Colitis ulcerosa n=35	Gesamt n=60
Langzeitkortikosteroide	0-30 d	0	1 (3 %)	1 (2%)
	31-90 d	1 (4 %)	0	1 (2 %)
	91-180 d	0	0	0
	181-360 d	1 (4 %)	0	1 (2 %)
Gesamt im ersten Jahr		2 (8 %)	1 (3 %)	3 (5 %)
Immunmodulatoren	0-30 d	1 (4 %)	3 (9 %)	4 (7 %)
	31-90 d	1 (4 %)	1 (3 %)	2 (3 %)
	91-180 d	1 (4 %)	0	1 (2 %)
	181-360 d	1 (4 %)	2 (6 %)	3 (5 %)
Gesamt im ersten Jahr		4 (16 %)	6 (17 %)	10 (17 %)
Calcineurinantagonist	0-30 d	0	1 (3 %)	1 (2 %)
	31-90 d	0	0	0
	91-180 d	0	1 (3 %)	1 (2 %)
	181-360 d	0	2 (3 %)	2 (3 %)
Gesamt im ersten Jahr		0	4 (11 %)	4 (7 %)
TNF-α-Blocker	0-30 d	2 (8 %)	2 (6 %)	4 (7 %)
	31-90 d	2 (8 %)	2 (6 %)	4 (7 %)
	91-180 d	1 (4 %)	2 (6 %)	3 (5 %)
	181-360 d	0	2 (6 %)	2 (3 %)
Gesamt im ersten Jahr		5 (20 %)	8 (23 %)	13 (22 %)
OP	0-30 d	1 (4 %)	1 (3 %)	2 (3 %)
	31-90 d	0	0	0
	91-180 d	2 (8 %)	2 (6 %)	4 (7 %)
	181-360 d	0	2 (6 %)	2 (3 %)
Gesamt im ersten Jahr		3 (12 %)	5 (14 %)	8 (13 %)

Tabelle 16: Neue Therapien im ersten Jahr nach der Indexinfektion

In dieser Tabelle sind die Ereignisse im Jahr nach der Indexinfektion erfasst.

Die Zahlen in den Spalten unter den Erkrankungen geben die Anzahl der PatientInnen an, bei denen im angegebenen Zeitraum die entsprechende Therapie begonnen wurde.

Jene vier PatientInnen (3 CU, 1 MC), die bereits zum Zeitpunkt der Infektion mit Kortikosteroiden therapiert wurden und im Verlauf länger als 90 Tage mit Kortikosteroiden therapiert werden mussten, sind in dieser Tabelle unter Langzeitkortikosteroide nicht erfasst.

3.2.10.2.1 Kortikosteroidtherapien im ersten Jahr nach der Indexinfektion

In untenstehender Tabelle sind die neu eingeleiteten Kortikosteroidtherapien im ersten Jahr nach der Indexinfektion dargestellt.

	Morbus Crohn n=25	Colitis ulcerosa n=35	Gesamt n=60
0-30 d	5 (20 %)	6 (17 %)	11 (18 %)
31-90 d	1 (4 %)	3 (9 %)	4 (7 %)
91-180 d	1 (4 %)	1 (3 %)	2 (3 %)
181-360 d	2 (8 %)	5 (14 %)	7 (12 %)
Beginn im ersten Jahr nach der CDI*	1 (4 %)	1 (3 %)	2 (3 %)
Gesamt im ersten Jahr	10 (40 %)	16 (46 %)	26 (43 %)

* Beginn innerhalb des ersten Jahres nach CDI; Datum nicht genauer feststellbar

Abbildung 24: Kortikosteroidtherapien im ersten Jahr nach der Indexinfektion (Zeitpunkt des Beginns)

3.3 Auswertung getrennt (Rezidiv/Reinfektion/eine Infektion)

In diesem Abschnitt sind die erhobenen Parameter nicht mehr nach der Erkrankung ausgewertet, sondern danach, ob PatientInnen im Verlauf eine zweite Infektion mit Toxin-produzierenden *C. difficile* (Rezidiv/Reinfektion) bekommen haben. Bei jenen sechs PatientInnen, die mehr als zwei Infektionen bekommen haben, bezieht sich der Begriff Rezidiv bzw. Reinfektion ausschließlich auf die zweite Infektion.

Als Rezidiv wurde eine erneute Infektion im Abstand von zehn Tagen bis zu acht Wochen nach der Indexinfektion bezeichnet. Reinfektionen waren definiert als eine erneute Infektion im Abstand von mehr als acht Wochen zur Indexinfektion.

3.3.1 Demographie

	Pat. ohne Rezidiv bzw. Reinfektion n=37	Pat. mit einem Rezidiv n=12	Pat. mit einer Reinfektion n=11
Alter bei der Erstdiagnose einer CED (MW ± SD) in Jahren	32 ± 16	21 ± 5	31 ± 16
Minimum (Jahre)	16	14	11
Maximum (Jahre)	73	31	63
Alter bei der Indexinfektion (MW ± SD) in Jahren	40 ± 15	20 ± 13	38 ± 19
Minimum (Jahre)	19	15	12
Maximum (Jahre)	79	63	63
Frauen	16 (43 %)	7 (58 %)	4 (36 %)
Männer	21 (57 %)	5 (42 %)	7 (64 %)
Abstand der Erstdiagnose der CED zur Indexinfektion (MW ± SD) in Jahren	9 ± 8	9 ± 9	7 ± 9
Minimum (Jahre)	0	1	0
Maximum (Jahre)	30	32	27

Tabelle 17: Demographie

Vergleich der demographischen Daten der CED-PatientInnen mit bzw. ohne Rezidiv/Reinfektion. Auffallend ist, dass PatientInnen mit einem Rezidiv im Durchschnitt deutlich jünger waren, als PatientInnen ohne Rezidiv bzw. Reinfektion.

3.3.2 Risikofaktoren bei der Indexinfektion

PatientInnen mit einem Rezidiv wiesen in 75% der Fälle zumindest einen Risikofaktor auf, bei PatientInnen mit einer Reinfektion war dies bei 64% der Fall. Bei PatientInnen ohne Rezidiv bzw. Reinfektion war bei 41% der PatientInnen zumindest ein Risikofaktor dokumentiert.

	Pat. ohne Rezidiv bzw. Reinfektion n=37	Pat. mit einem Rezidiv n=12	Pat. mit einer Reinfektion n=11
Keine Risikofaktoren	22 (60 %)	3 (25 %)	4 (36 %)
Antibiotika	10 (27 %)	5 (42 %)	1 (9 %)
PPI	3 (8 %)	4 (33 %)	6 (55 %)
Hospitalisation	5 (14 %)	3 (25 %)	3 (27 %)

Tabelle 18: Risikofaktoren bei CED-PatientInnen mit CDI ohne bzw. mit Rezidiv/Reinfektion

	Pat. ohne Rezidiv bzw. Reinfektion n=37	Pat. mit einem Rezidiv n=12	Pat. mit einer Reinfektion n=11
Keine Risikofaktoren	22 (60 %)	3 (25 %)	4 (36 %)
Antibiotika alleine	8 (22 %)	3 (25 %)	0
PPI alleine	2 (5 %)	2 (17 %)	4 (36 %)
Hospitalisation alleine	3 (8 %)	1 (8 %)	0
Antibiotika und PPI	0	1 (8 %)	0
Antibiotika und Hospitalisation	1 (3 %)	1 (8 %)	1 (9 %)
Hospitalisation und PPI	0	1 (8 %)	2 (18 %)
Antibiotika, Hospitalisation und PPI	1 (3 %)	0	0

Tabelle 19: Risikofaktoren kombiniert bei CED-PatientInnen mit CDI ohne bzw. mit Rezidiv/Reinfektion

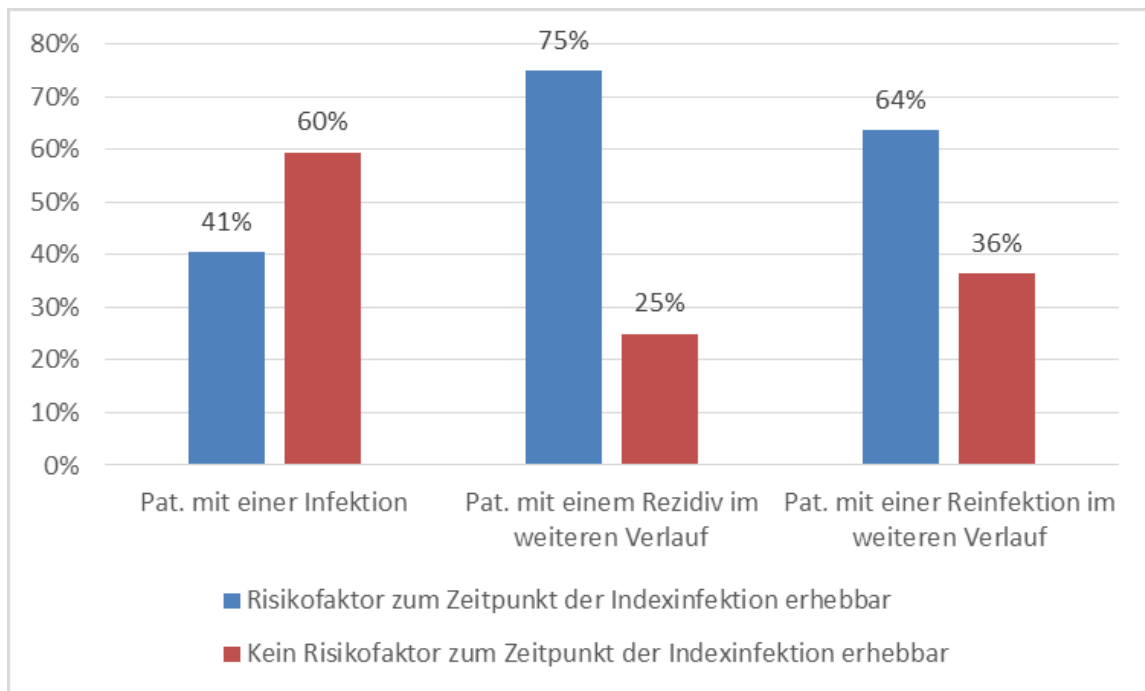


Abbildung 25: Häufigkeit von Risikofaktoren in Abhängigkeit zum weiteren Verlauf

Wenn man die PatientInnen in Bezug auf die Häufigkeit der weiteren Infektionen (ein Rezidiv bzw. eine Reinfektion oder mehr als zwei Infektionen) unterscheidet, ergibt sich folgendes Bild:

	PatientInnen ohne Rezidiv bzw. Reinfektion n=37	PatientInnen mit einem Rezidiv bzw. einer Reinfektion n=17	PatientInnen mit mehr als zwei Infektionen n=6
Keine Risikofaktoren	22 (60%)	5 (29%)	2 (33%)
Antibiotika	10 (27%)	5 (29%)	1 (17%)
PPI	3 (8%)	7 (41%)	3 (50%)
Hospitalisation	5 (14%)	4 (24%)	2 (33%)

Tabelle 20: Einzelne Risikofaktoren bei CED-PatientInnen mit CDI zum Zeitpunkt der Indexinfektion in Abhängigkeit von der Anzahl der weiteren Infektionen

Auffallend war, dass 50% aller PatientInnen, die mehr als zwei Infektionen hatten, zum Zeitpunkt der Indexinfektion mit einem PPI behandelt wurden.

	PatientInnen ohne Rezidiv bzw. Reinfektion n=37	PatientInnen mit einem Rezidiv bzw. einer Reinfektion n=17	PatientInnen mit mehr als zwei Infektionen n=6
Keine Risikofaktoren	22 (60 %)	5 (29%)	2 (33%)
Antibiotika alleine	8 (22 %)	3(18%)	0
PPI alleine	2 (5 %)	4 (24%)	2 (33%)
Hospitalisation alleine	3 (8 %)	1 (6%)	0
Antibiotika und PPI	0	1 (6%)	0
Antibiotika und Hospitalisation	1 (3 %)	1 (6%)	1 (17%)
Hospitalisation und PPI	0	2 (12%)	1 (17%)
Antibiotika, Hospitalisation und PPI	1 (3 %)	0	0

Tabelle 21: Risikofaktoren bei CED-PatientInnen mit CDI zum Zeitpunkt der Indexinfektion in Abhängigkeit von der Anzahl der weiteren Infektionen

3.3.3 Laufende Therapie der Grundkrankheit zum Zeitpunkt der *Clostridium difficile*-Infektion

	Pat. ohne Rezidiv bzw. Reinfektion n=37	Pat. mit einem Rezidiv n=12	Pat. mit einer Reinfektion n=11
5-ASA	23 (62 %)	4 (33 %)	7 (64 %)
Antibiotikum	1 (3 %)	0	0
Kortikosteroide	6 (16 %)	5 (42 %)	5 (46 %)
AZA/6-MP/MTX*	9 (24 %)	5 (42 %)	3 (27 %)
Tacrolimus	1 (3 %)	0	0
TNF- α -Blocker	9 (24 %)	1 (8 %)	2 (18 %)
Probiotikum	2 (5 %)	0	0

*Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat

Tabelle 22: Therapie (Einzelsubstanzen) bei CED-PatientInnen zum Zeitpunkt der C. difficile-Indexinfektion in Abhängigkeit vom weiteren Verlauf

	Pat. ohne Rezidiv bzw. Reinfektion n=37	Pat. mit einem Rezidiv n=12	Pat. mit einer Reinfektion n=11
Keine	5 (14 %)	2 (17 %)	1 (9 %)
Monotherapie gesamt	17 (46 %)	6 (50 %)	4 (36 %)
5-ASA	10 (27 %)	0	2 (18 %)
Kortikosteroid	1 (3 %)	1 (8 %)	1 (9 %)
AZA/6-MP/MTX*	1 (3 %)	4 (33 %)	0
TNF- α -Blocker	5 (14 %)	1 (8 %)	1 (9 %)
Zweifachkombination gesamt	11 (30 %)	3 (25 %)	5 (46 %)
5-ASA und Kortikosteroid	2 (5 %)	3 (25 %)	2 (18 %)
5-ASA und AZA/6-MP/MTX*	3 (8 %)	0	1 (9 %)
5-ASA und TNF- α -Blocker	2 (5 %)	0	1 (9 %)
5-ASA und Probiotikum	2 (5 %)	0	0
Kortikosteroid und Antibiotikum	1 (3 %)	0	0
Kortikosteroid und AZA/6-MP/MTX*	0	0	1 (9 %)
TNF- α -Blocker und AZA/6-MP/MTX*	1 (3 %)	0	0
Dreifachkombination gesamt	4 (11 %)	1 (8 %)	1 (9 %)
5-ASA, Kortikosteroid und AZA/6-MP/MTX*	2 (5 %)	1 (8 %)	1 (9 %)
5-ASA, AZA/6-MP/MTX* und TNF- α -Blocker	1 (3 %)	0	0
5-ASA, AZA/6-MP/MTX* und Calcineurinantagonist	1 (3 %)	0	0

*Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat

Tabelle 23: Therapiekombinationen bei CED-PatientInnen zum Zeitpunkt der C. difficile-Indexinfektion in Abhängigkeit vom weiteren Verlauf

83% der PatientInnen mit einem Rezidiv im weiteren Verlauf waren bei der Indexinfektion immunsupprimiert⁵.

Im Vorfeld war dies bei PatientInnen mit einer Reinfektion bei 73 % der Fall. PatientInnen ohne Rezidiv bzw. Reinfektion wiesen in 54 % eine immunsuppressive Therapie auf.

⁵ Kortikosteroide, AZA/6-MP/MTX, Calcineurinantagonisten, TNF- α -Blocker

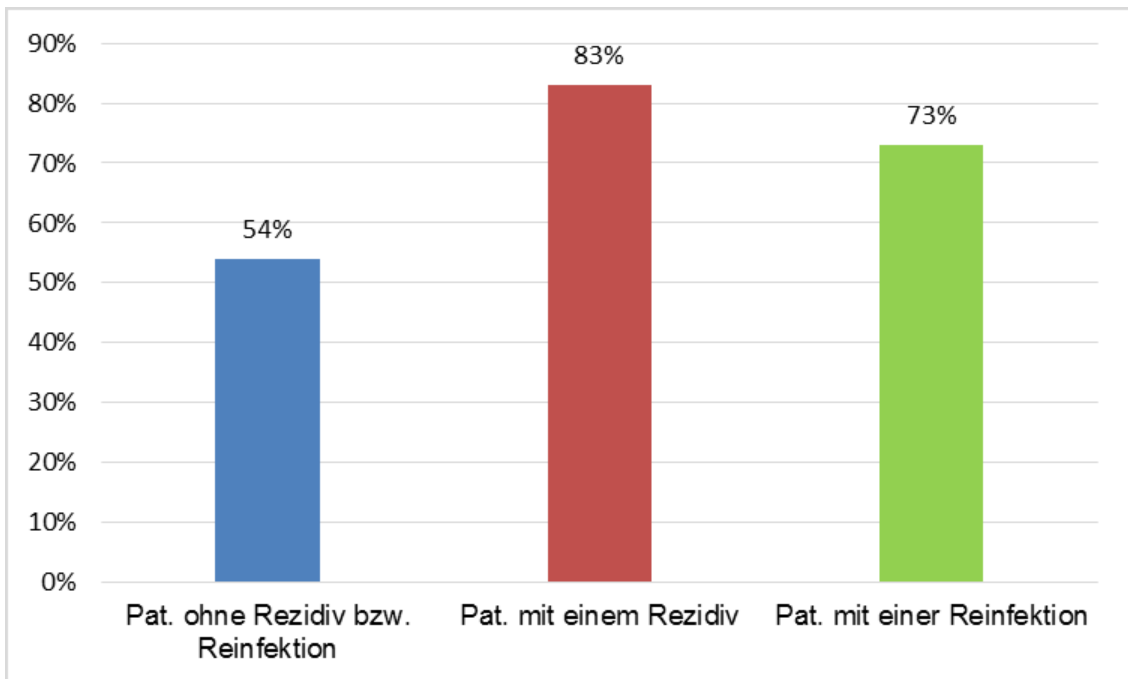


Abbildung 26: Immunsuppression zum Zeitpunkt der Indexinfektion bei PatientInnen mit/ohne Rezidiv bzw. Reinfektion

Wenn man wiederum die PatientInnen in Bezug auf die Häufigkeit der weiteren Infektionen (ein Rezidiv bzw. eine Reinfektion oder mehr als zwei Infektionen) unterscheidet, ergibt sich folgendes Bild:

	PatientInnen ohne Rezidiv bzw. Reinfektion n=37	PatientInnen mit einem Rezidiv bzw. einer Reinfektion n=17	PatientInnen mit mehr als zwei Infektionen n=6
Keine	5 (14 %)	3 (18 %)	0
Monotherapie gesamt	17 (46 %)	8 (47 %)	2 (33 %)
5-ASA	10 (27 %)	2 (12 %)	0
Kortikosteroid	1 (3 %)	1 (6 %)	1 (17%)
AZA/6-MP/MTX*	1 (3 %)	3 (18 %)	1 (17%)
TNF- α -Blocker	5 (14 %)	2 (12%)	0
Zweifachkombination gesamt	11 (30 %)	5 (29 %)	3 (50 %)
5-ASA und Kortikosteroid	2 (5 %)	3 (18 %)	2 (33 %)
5-ASA und AZA/6-MP/MTX*	3 (8 %)	1 (6 %)	0
5-ASA und TNF- α -Blocker	2 (5 %)	0	1 (17%)
5-ASA und Probiotikum	2 (5 %)	0	0
Kortikosteroid und Antibiotikum	1 (3 %)	0	0
Kortikosteroid und AZA/6-MP/MTX*	0	1 (6 %)	0
TNF- α -Blocker und AZA/6-MP/MTX*	1 (3 %)	0	0
Dreifachkombination gesamt	4 (11 %)	1 (6 %)	1 (17%)
5-ASA, Kortikosteroid und AZA/6-MP/MTX*	2 (5 %)	1 (6 %)	1 (17%)
5-ASA, AZA/6-MP/MTX* und TNF- α -Blocker	1 (3 %)	0	0
5-ASA, AZA/6-MP/MTX* und Calcineurinantagonist	1 (3 %)	0	0

*Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat

Abbildung 27: Therapie der Grunderkrankung bei CED-PatientInnen mit CDI zum Zeitpunkt der Indexinfektion in Abhängigkeit von der Anzahl der weiteren Infektionen

54 % der PatientInnen, die kein Rezidiv bzw. keine Reinfektion bekommen haben, waren zum Zeitpunkt der Infektion immunsupprimiert⁶. PatientInnen, die ein Rezidiv bzw. eine Reinfektion bekommen haben, waren zu 71% zum Zeitpunkt der Indexinfektion immunsupprimiert. Bei mehr als zwei Infektionen waren alle (100%) PatientInnen zum Zeitpunkt der Indexinfektion immunsupprimiert.

⁶ Kortikosteroide, AZA/6-MP/MTX, Calcineurinantagonisten, TNF- α -Blocker

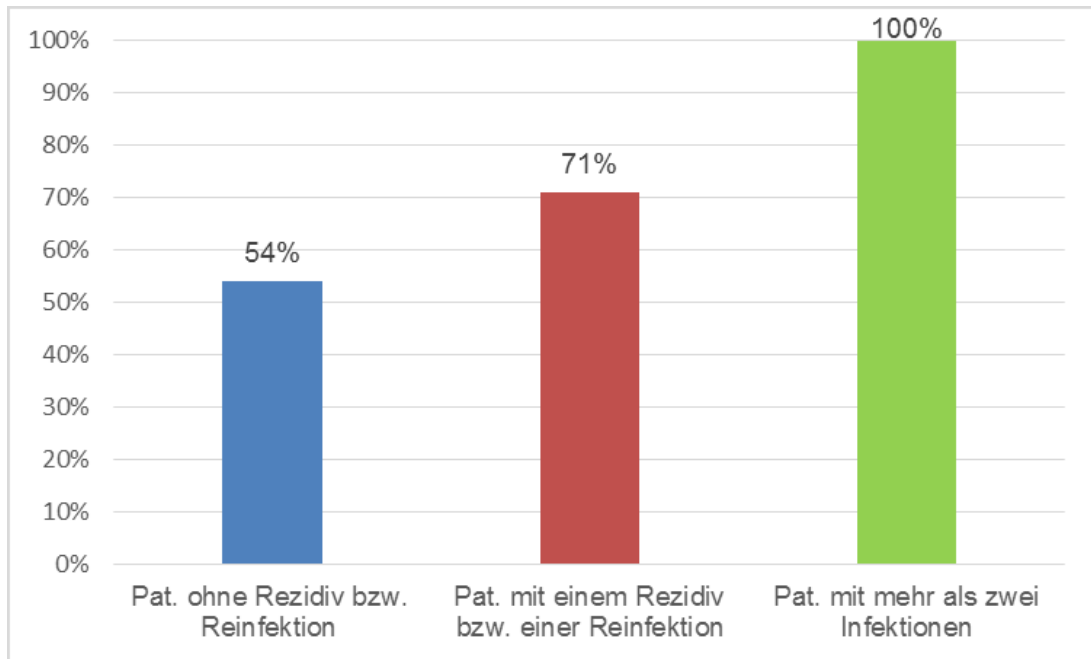


Abbildung 28: Immunsuppression zum Zeitpunkt der Indexinfektion in Abhängigkeit zur weiteren Anzahl der Infektionen

3.3.4 Therapie der *C. difficile*-Infektionen

3.3.4.1 Therapie der *C. difficile*-Indexinfektion

In untenstehenden Tabellen ist die Therapie der Indexinfektion aufgelistet, je nachdem ob bei diesen PatientInnen im Verlauf ein Rezidiv, eine Reinfektion oder keine weitere Infektion nachgewiesen werden konnte.

In allen drei Gruppen war Metronidazol das am häufigsten verwendete Antibiotikum.

	Pat. ohne Rezidiv bzw. Reinfektion n=37	Pat. mit einem Rezidiv n=12	Pat. mit einer Reinfektion n=11
Nicht erhebbar	1 (3 %)	0	1 (9 %)
Keine Therapie	10 (27 %)	1 (8 %)	2 (18 %)
Metronidazol	20 (54 %)	8 (67 %)	6 (55 %)
Vancomycin	7 (19 %)	3 (25 %)	2 (18 %)
Rifaximin	1 (3 %)	1 (8 %)	1 (9 %)
Probiotikum	4 (11 %)	2 (17 %)	2 (18 %)

Tabelle 24: Therapie der *C. difficile*-Indexinfektion (Einzelsubstanzen) in Abhängigkeit vom weiteren Verlauf (keine weitere Infektion bzw. Rezidiv/Reinfektion)

	Pat. ohne Rezidiv bzw. Reinfektion n=37	Pat. mit einem Rezidiv n=12	Pat. mit einer Reinfektion n=11
Nicht erhebbar	1 (2,7 %)	0	1 (9 %)
Keine Therapie	10 (27 %)	1 (8 %)	2 (18 %)
Metronidazol	15 (41 %)	6 (50 %)	3 (27 %)
Metronidazol und Vancomycin	2 (5 %)	0	1 (9 %)
Metronidazol und Rifaximin	0	1 (8 %)	0
Metronidazol und Probiotikum	3 (8 %)	1 (8 %)	2 (18 %)
Vancomycin	4 (11 %)	2 (17 %)	1 (9 %)
Vancomycin und Probiotikum	1 (3 %)	1 (8 %)	0
Rifaximin	1 (3 %)	0	1 (9 %)
* Antibiotika wurden hintereinander verabreicht.		° Das Probiotikum wurde gleichzeitig mit dem Antibiotikum verabreicht.	

Tabelle 25: Therapie der *C. difficile*-Indexinfektion (Therapieregimes) in Abhängigkeit vom weiteren Verlauf (keine weitere Infektion bzw. Rezidiv/Reinfektion)

3.3.4.2 Therapie der zweiten *C. difficile*-Infektion

	Pat. mit einem Rezidiv n=12	Pat. mit einer Reinfektion n=11
Keine Therapie	1 (8 %)	2 (18 %)
Metronidazol	4 (33 %)	5 (46 %)
Vancomycin	7 (58 %)	5 (46 %)
Rifaximin	1 (8 %)	0
Fidaxomicin	1 (8 %)	0
Probiotikum	0	2 (18 %)

Tabelle 26: Verwendete Einzelsubstanzen bei der zweiten *C. difficile*-Infektion

	Pat. mit einem Rezidiv n=12	Pat. mit einer Reinfektion n=11
Keine Therapie	1 (8 %)	2 (18 %)
Metronidazol	3 (25 %)	2 (18 %)
Metronidazol und Vancomycin	1 (8 %)	1 (9 %)
Metronidazol und Probiotikum	0	2 (18 %)
Vancomycin	5 (42 %)	4 (36 %)
Vancomycin und Rifaximin	1 (8 %)	0
Fidaxomicin	1 (8 %)	0
* Antibiotika wurden nacheinander verabreicht.		° Das Probiotikum wurde gleichzeitig mit dem Antibiotikum verabreicht.

Tabelle 27: Therapie der zweiten *C. difficile*-Infektion (Therapieregimes)

3.3.5 Labor

Im folgenden Abschnitt sind die Mittelwerte, Standardabweichungen und Ranges der Laborwerte angegeben.

3.3.5.1 PatientInnen ohne Rezidiv bzw. Reinfektion (n=37)

	Wert vorh. (n)	Indexinfektion MW ± SD
Hämoglobin (Range)	29	12,6 ± 2,4 (8,2-15,9)
Leukozyten (Range)	29	8,3 ± 2,9 (4,7-17,4)
Thrombozyten (Range)	29	324 ± 119 (119-588)
CRP (Range)	28	50 ± 77 (0,7-262)
Kalium (Range)	28	3,9 ± 0,4 (2,8-4,9)
Albumin (Range)	25	3,8 ± 0,9 (2,1-4,8)
Calprotectin (Range)	9	851 ± 703 (100-1800)

Normwerte (Referenzwerte des Klinischen Instituts für medizinische und chemische Labordiagnostik, Graz)			
Hämoglobin	Männer: 13-17,5 mg/dl Frauen: 12-15,3 mg/dl	Kalium	3,5-5 mmol/l
Leukozyten	4,4-11,3 G/l	Albumin	3,5-5,3 g/dl
Thrombozyten	140-440 G/l	Calprotectin	0-100 µg/g
CRP	-8 mg/l bzw. -5 mg/l		

Tabelle 28: Labor (PatientInnen ohne Rezidiv bzw. Reinfektion)

3.3.5.2 PatientInnen mit einem Rezidiv (n=12)

	Wert vorh. (n)	Indexinfektion MW ± SD	Wert vorh. (n)	Rezidiv MW ± SD
Hämoglobin (Range)	8	13 ± 1,5 (11,2-15,1)	7	13,2 ± 1,1 (11,3-14,4)
Leukozyten (Range)	8	8,1 ± 2,6 (4,4-12,8)	7	12,8 ± 6 (5,2-21,4)
Thrombozyten (Range)	8	358 ± 128 (153-611)	7	344 ± 114 (221-500)
CRP (Range)	8	27 ± 34 (1,9-104)	7	39 ± 64 (0,6-178,4)
Kalium (Range)	7	3,7 ± 0,3 (3,3-4,2)	6	3,8 ± 0,1 (3,7-3,9)
Albumin (Range)	5	4,3 ± 0,5 (3,4-4,7)	7	4,1 ± 0,7 (3-4,9)
Calprotectin (Range)	2	1800 (1800)	3	1277 ± 591 (636-1800)
Normwerte (Referenzwerte des Klinischen Instituts für medizinische und chemische Labordiagnostik, Graz)				
Hämoglobin	Männer: 13-17,5 mg/dl Frauen: 12-15,3 mg/dl	Kalium	3,5-5 mmol/l	
Leukozyten	4,4-11,3 G/l	Albumin	3,5-5,3 g/dl	
Thrombozyten	140-440 G/l	Calprotectin	0-100 µg/g	
CRP	-8 mg/l bzw. -5 mg/l			

Tabelle 29: Labor (PatientInnen mit einem Rezidiv)

In dieser Tabelle sieht man, dass das CRP beim Rezidiv im Durchschnitt höher war als bei der initialen Infektion. Im Vergleich zur obenstehenden Tabelle 28 mit PatientInnen ohne Rezidiv bzw. Reinfektion sieht man, dass das CRP bei PatientInnen, bei denen es bei einer Infektion geblieben ist, im Durchschnitt höher war als bei PatientInnen, die im Verlauf ein Rezidiv entwickelt haben.

3.3.5.3 PatientInnen mit einer Reinfektion (n=11)

	Wert vorh. (n)	Indexinfektion MW ± SD	Wert vorh. (n)	Reinfektion MW ± SD
Hämoglobin (Range)	8	12,8 ± 2 (9,8-15,3)	6	11,3 ± 2,6 (7,4-14,6)
Leukozyten (Range)	8	9,8 ± 2,8 (6,5-13,9)	6	7,9 ± 4,3 (3-13)
Thrombozyten (Range)	8	437 ± 208 (287-928)	6	332 ± 136 (163-514)
CRP (Range)	8	48 ± 71 (0,6-187,3)	5	85 ± 113 (0,6-219,5)
Kalium (Range)	8	3,6 ± 0,5 (2,7-4,2)	6	3,9 ± 0,3 (3,5-4,2)
Albumin (Range)	7	4,4 ± 0,6 (3-4,6)	5	3,7 ± 1,1 (2,3-4,8)
Calprotectin (Range)	2	301 ± 183 (171-430)	3	864 ± 612 (226-1446)

Normwerte (Referenzwerte des Klinischen Instituts für medizinische und chemische Labordiagnostik, Graz)			
Hämoglobin	Männer: 13-17,5 mg/dl Frauen: 12-15,3 mg/dl	Kalium	3,5-5 mmol/l
Leukozyten	4,4-11,3 G/l	Albumin	3,5-5,3 g/dl
Thrombozyten	140-440 G/l	Calprotectin	0-100 µg/g
CRP	-8 mg/l bzw. -5 mg/l		

Tabelle 30: Labor (PatientInnen mit einer Reinfektion)

Bei PatientInnen mit einer Reinfektion war das CRP, ebenso wie bei den PatientInnen mit einem Rezidiv, bei der zweiten Infektion höher.

3.3.6 Outcome

	Zeitraum	Pat. ohne Rezidiv bzw. Reinfektion n=37	Pat. mit einem Rezidiv n=12	Pat. mit einer Reinfektion n=11
Langzeitkortikosteroide	0-30 d	1 (3 %)	0	0
	31-90 d	0	0	1 (9 %)
	91-180 d	0	0	0
	181-360 d	0	0	1 (9 %)
Gesamt im ersten Jahr		1 (3 %)	0	2 (18 %)
Immunmodulatoren	0-30 d	3 (8 %)	1 (8%)	0
	31-90 d	2 (5 %)	0	0
	91-180 d	0	0	1 (9 %)
	181-360 d	2 (5 %)	1 (8%)	0
Gesamt im ersten Jahr		7 (19 %)	2 (17 %)	1 (9 %)
Calcineurinantagonist	0-30 d	1 (3%)	0	0
	31-90 d	0	0	0
	91-180 d	1 (3%)	0	0
	181-360 d	0	1 (8 %)	1 (9 %)
Gesamt im ersten Jahr		2 (5 %)	1 (8 %)	1 (9 %)
TNF-α-Blocker	0-30 d	3 (8 %)	1 (8%)	0
	31-90 d	2 (5 %)	2 (17 %)	0
	91-180 d	1 (3 %)	2 (17 %)	0
	181-360 d	1 (3 %)	0	1 (9 %)
Gesamt im ersten Jahr		7 (19 %)	5 (42 %)	1 (9 %)
OP	0-30 d	2 (5 %)	0	0
	31-90 d	0	0	0
	91-180 d	1 (3 %)	3 (25 %)	0
	181-360 d	1 (3 %)	0	1 (9 %)
Gesamt im ersten Jahr		4 (11 %)	3 (25 %)	1 (9 %)

Insgesamt war bei 16 PatientInnen (43 %) ohne Rezidiv bzw. Reinfektion, bei sieben (58 %) PatientInnen mit einem Rezidiv und bei drei PatientInnen (27 %) mit einer Reinfektion innerhalb des ersten Jahres eine Therapieeskalation notwendig.

3.3.7 Auswirkung der Antibiose gegen *C. difficile*

3.3.7.1 Auswirkung der Antibiose (Auswertung nach Toxin-positiven Infektionen, n=93)

Insgesamt wurden von 93 Infektionen 16 (17 %) nicht antibiotisch behandelt, da diese PatientInnen entweder in Remission waren oder auf eine Therapie verzichtet wurde.

Bei weiteren drei (3 %) Infektionen war es nicht erhebbar, ob sie entsprechend antibiotisch therapiert wurden.

In untenstehender Tabelle sind die antibiotischen Therapien für 93 Infektionen mit toxinproduzierenden *C. difficile*, sortiert nach Einzelsubstanzen, ersichtlich:

	Morbus Crohn n=37	Colitis ulcerosa n=56	Gesamt n=93
Keine Therapie	5 (14 %)	11 (20 %)	16 (17 %)
Therapie nicht erhebbar	2 (5 %)	1 (2 %)	3 (3 %)
Metronidazol	19 (51 %)	25 (45 %)	44 (47 %)
Vancomycin	12 (32 %)	17 (30 %)	29 (31 %)
Rifaximin	4 (11 %)	1 (2 %)	5 (5 %)
Fidaxomicin	1 (3 %)	2 (4 %)	3 (3 %)

Tabelle 31: Verwendete Antibiotika gegen *C. difficile* bei CED-PatientInnen

Folgende Antibiotikakombinationen wurden verwendet:

	Morbus Crohn n=37	Colitis ulcerosa n=56	Gesamt n=93
Keine Therapie	5 (14 %)	11 (20 %)	16 (17 %)
Therapie nicht erhebbar	2 (5 %)	1 (2 %)	3 (3 %)
Metronidazol	14 (38 %)	24 (43 %)	38 (41 %)
Vancomycin	7 (19 %)	16 (29 %)	23 (25 %)
Metronidazol und Vancomycin	4 (11 %)	1 (2 %)	5 (5 %)
Rifaximin	2 (5 %)	1 (2 %)	3 (3 %)
Metronidazol und Rifaximin*	1 (3 %)	0	1 (1 %)
Vancomycin und Rifaximin*	1 (3 %)	0	1 (1 %)
Fidaxomicin	1 (3 %)	2 (4 %)	3 (3 %)

* Bei Kombinationstherapien wurden die angegebenen Antibiotika nacheinander verabreicht.

Tabelle 32: Verwendete Antibiotikakombinationen gegen *C. difficile* bei CED-PatientInnen

In untenstehender Tabelle sind die verschiedenen antibiotischen Therapien und deren Therapieerfolg ersichtlich.

Insgesamt trat bei 55 % der mit Metronidazol behandelten Infektionen eine Verbesserung des Zustandsbildes ein. Bei 52 % der mit Vancomycin behandelten Infektionen war dies ebenfalls der Fall. Bei der Verwendung einer Kombination von Metronidazol und Vancomycin betrug die Verbesserungsrate 60 %. Mit einer Rifaximintherapie bzw. einer Vancomycin/Metronidazol und Rifaximintherapie konnte der Zustand keiner Patientin bzw. keines Patienten verbessert werden.

Eine Fidaxomicintherapie hatte bei 33 % der mit diesem Antibiotikum behandelten PatientInnen Erfolg. PatientInnen, deren *C. difficile*-Infektion nicht behandelt wurde bzw. bei denen keine Therapie erhebbar war, sind in untenstehenden Tabellen nicht berücksichtigt.

		Morbus Crohn	Colitis ulcerosa	Gesamt
Metronidazol	Keine Verbesserung bzw. Besiedelung	3 (21 %)	2 (8 %)	5 (13 %)
	Verbesserung	6 (43 %)	15 (63 %)	21 (55 %)
	Keine Aussage möglich	5 (36 %)	7 (29 %)	12 (32 %)
	Gesamt	14	24	38
Vancomycin	Keine Verbesserung bzw. Besiedelung	2 (29 %)	2 (13 %)	4 (17 %)
	Verbesserung	4 (57 %)	8 (50 %)	12 (52 %)
	Keine Aussage möglich	1 (14 %)	6 (38 %)	7 (30 %)
	Gesamt	7	16	23
Metronidazol und Vancomycin*	Keine Verbesserung bzw. Besiedelung	0	0	0
	Verbesserung	2 (50%)	1 (100 %)	3 (60 %)
	Keine Aussage möglich	2 (50 %)	0	2 (40 %)
	Gesamt	4	1	5

		Morbus Crohn	Colitis ulcerosa	Gesamt
Rifaximin	Keine Verbesserung bzw. Besiedelung	1 (50 %)	1 (100 %)	2 (67 %)
	Verbesserung	0	0	0
	Keine Aussage möglich	1 (50 %)	0	1 (33 %)
	Gesamt	2	1	3
Metronidazol und Rifaximin*	Keine Verbesserung bzw. Besiedelung	0	0	0
	Verbesserung	0	0	0
	Keine Aussage möglich	1 (100 %)	0	1 (100 %)
	Gesamt	1	0	1
Vancomycin und Rifaximin*	Keine Verbesserung bzw. Besiedelung	0	0	0
	Verbesserung	0	0	0
	Keine Aussage möglich	1 (100 %)	0	1 (100 %)
	Gesamt	1	0	1
Fidaxomicin	Keine Verbesserung bzw. Besiedelung	1 (100 %)	1 (50 %)	2 (67 %)
	Verbesserung	0	1 (50 %)	1 (33 %)
	Keine Aussage möglich	0	0	0
	Gesamt	1	2	3

* Bei Kombinationstherapien wurden die angegebenen Antibiotika hintereinander verabreicht.

Tabelle 33: Auswirkung der einzelnen Antibiotika auf die Krankheitsaktivität

3.3.8 Antibiotische Therapien und ihre Auswirkung

In untenstehenden Tabellen sind nur PatientInnen angeführt, deren Grunderkrankung zum Zeitpunkt der Infektion aktiv und der Effekt einer antibiotischen Therapie bewertbar war. Zusätzlich wurde hier der Effekt der Antibiose nach der Anzahl der Infektionen sortiert (Indexinfektion bis 5. Infektion).

3.3.8.1 Indexinfektion

		Morbus Crohn	Colitis ulcerosa	Gesamt
Metronidazol	Keine Verbesserung bzw. Besiedelung	2 (33 %)	1 (7 %)	3 (15 %)
	Verbesserung	4 (67 %)	13 (93 %)	17 (85 %)
	Gesamt	6	14	20
Vancomycin	Keine Verbesserung bzw. Besiedelung	1 (25 %)	2 (67 %)	3 (43 %)
	Verbesserung	3 (75 %)	1 (33 %)	4 (57 %)
	Gesamt	4	3	7
Metronidazol und Vancomycin	Keine Verbesserung bzw. Besiedelung	0	0	0
	Verbesserung	1 (100 %)	1 (100 %)	2 (100 %)
	Gesamt	1	1	2
Rifaximin	Keine Verbesserung bzw. Besiedelung	1 (100 %)	0	1 (100 %)
	Verbesserung	0	0	0
	Gesamt	1	0	1

Tabelle 34: Effekt der Antibiose bei der Indexinfektion

Die Prozentzahlen wurden ausgehend von der Gesamtheit der mit dem jeweiligen Antibiotikum behandelten Infektionen berechnet, bei denen eine Aussage möglich war.

3.3.8.2 Zweite Infektion

		Morbus Crohn	Colitis ulcerosa	Gesamt
Metronidazol	Keine Verbesserung bzw. Besiedelung	1 (50 %)	1 (33 %)	2 (40 %)
	Verbesserung	1 (50 %)	2 (67 %)	3 (60 %)
	Gesamt	2	3	5
Vancomycin	Keine Verbesserung bzw. Besiedelung	1 (50 %)	0	1 (17 %)
	Verbesserung	1 (50 %)	4 (100 %)	5 (83 %)
	Gesamt	2	4	6
Metronidazol und Vancomycin	Keine Verbesserung bzw. Besiedelung	0	0	0
	Verbesserung	1 (100 %)	0	1 (100 %)
	Gesamt	1	0	1
Fidaxomicin	Keine Verbesserung bzw. Besiedelung	1 (100 %)	0	1 (100 %)
	Verbesserung	0	0	0
	Gesamt	1	0	1

Tabelle 35: Effekt der Antibiose bei der zweiten Infektion (Rezidiv bzw. Reinfektion)

3.3.8.3 Dritte Infektion

		Morbus Crohn	Colitis ulcerosa	Gesamt
Metronidazol	Keine Verbesserung bzw. Besiedelung	0	0	0
	Verbesserung	1 (100 %)	0	1 (100 %)
	Gesamt			
Vancomycin	Keine Verbesserung bzw. Besiedelung	0	0	0
	Verbesserung	0	2 (100 %)	2 (100 %)
	Gesamt			
Rifaximin	Keine Verbesserung bzw. Besiedelung	0	1 (100 %)	1 (100 %)
	Verbesserung	0	0	0
	Gesamt	0	1	1
Fidaxomicin	Keine Verbesserung bzw. Besiedelung	0	0	0
	Verbesserung	0	1 (100 %)	1 (100 %)
	Gesamt	0	1	1

Tabelle 36: Effekt der Antibiose bei der dritten Infektion

3.3.8.4 Vierte Infektion

Von vier oder mehr *C. difficile*-Infektionen waren ausschließlich Colitis ulcerosa-PatientInnen betroffen.

Insgesamt entwickelten drei PatientInnen eine vierte Infektion, wovon bei einer der Therapieerfolg beurteilbar war. Diese eine Infektion wurde mit Vancomycin behandelt, wodurch eine Verbesserung eintrat.

3.3.8.5 Fünfte Infektion

Eine CU-Patientin wies eine fünfte Infektion auf. Diese wurde mit Fidaxomicin behandelt; jedoch konnte keine Besserung erzielt werden.

3.3.9 Bewertung der Infektionen in Abhängigkeit zur Aktivität der Grundkrankheit

In untenstehender Tabelle ist ersichtlich, wie die Infektionen in Abhängigkeit von der Aktivität der Grunderkrankung bewertet wurden.

C. difficile-Nachweise in einer Remission wurden automatisch als Besiedelung gewertet, wohingegen PatientInnen, denen keine Aktivität zugeordnet werden konnte, der Kategorie „Keine Aussage möglich“ zugeordnet wurden. Bei einigen PatientInnen war durch eine antibiotische Therapie keine Verbesserung erzielbar, sodass der Schluss nahe liegt, dass *C. difficile* nicht alleine für die Aktivität der Erkrankung verantwortlich ist.

		Morbus Crohn	Colitis ulcerosa	Gesamt
Remission	Keine Verbesserung bzw. Besiedelung	4 (100 %)	3 (100 %)	7 (100 %)
Schub	Keine Verbesserung bzw. Besiedelung	2 (15 %)	1 (5 %)	3 (9 %)
	Verbesserung durch Antibiose	5 (39 %)	8 (40 %)	13 (39 %)
	Keine Aussage möglich	6 (46 %)	11 (55 %)	17 (52 %)
	Summe	13	20	33
Chronische Aktivität	Keine Verbesserung bzw. Besiedelung	4 (33 %)	4 (16 %)	8 (22 %)
	Verbesserung durch Antibiose	5 (42 %)	13 (52 %)	18 (49 %)
	Keine Aussage möglich	3 (25 %)	8 (32 %)	11 (30 %)
	Summe	12	25	37
Chronische Aktivität mit Schub	Keine Verbesserung bzw. Besiedelung	0	1 (14 %)	1 (8 %)
	Verbesserung durch Antibiose	2 (40 %)	4 (57 %)	6 (50 %)
	Keine Aussage möglich	3 (60 %)	2 (29 %)	5 (42 %)
	Summe	5	7	12

		Morbus Crohn	Colitis ulcerosa	Gesamt
Krankheitsaktivität nicht erhebbar	Keine Aussage möglich	3 (100 %)	1 (100 %)	4 (100 %)
	Summe	3	1	4

Tabelle 37: Auswirkung der gegen *C. difficile*-gerichteten Antibiose bei CED-PatientInnen
Die Prozentzahlen wurden ausgehend von der herrschenden Aktivität der Grunderkrankung zum Zeitpunkt der Nachweise berechnet.

	Morbus Crohn n=37	Colitis ulcerosa n=56	Gesamt n=93
Keine Verbesserung bzw. Besiedelung	10 (27 %)	9 (16 %)	19 (20 %)
Verbesserung durch Antibiose	12 (32 %)	25 (45 %)	37 (40 %)
Keine Aussage möglich	15 (41 %)	22 (39 %)	37 (40 %)

Tabelle 38: Auswirkung der gegen *C. difficile*-gerichteten Antibiose in Abhängigkeit von der Grunderkrankung

3.3.10 Laborparameter: Besiedelung vs. Verbesserung durch Antibiose

	Keine Verbesserung bzw. Besiedelung, n = 19		Verbesserung durch Antibiose, n = 37	
	Wert vorh. (n)	MW ± SD	Wert vorh. (n)	MW ± SD
Hämoglobin (Range)	13	13,5 ± 1,3 (10,6-15,4)	26	12,3 ± 1,9 (8,5-15,3)
Leukozyten (Range)	13	9,7 ± 4,9 (4,1-20,4)	26	9,1 ± 3,4 (4,4-18,6)
Thrombozyten (Range)	13	371 ± 115 (221-588)	26	346 ± 102 (119-553)
CRP (Range)	13	13 ± 16 (0,6-43,4)	26	52 ± 69 (0,8-232,6)
Kalium (Range)	13	3,9 ± 0,2 (3,5-4,3)	26	3,9 ± 0,4 (3,2-4,8)
Albumin (Range)	13	4,1 ± 0,4 (3,3-4,8)	19	3,75 ± 0,9 (2,1-4,9)
Calprotectin (Range)	7	1226 ± 644 (376-1800)	7	633 ± 472 (144-1396)

Normwerte (Referenzwerte des Klinischen Instituts für medizinische und chemische Labordiagnostik, Graz)			
Hämoglobin	Männer: 13-17,5 mg/dl Frauen: 12-15,3 mg/dl	Kalium	3,5-5 mmol/l
Leukozyten	4,4-11,3 G/l	Albumin	3,5-5,3 g/dl
Thrombozyten	140-440 G/l	Calprotectin	0-100 µg/g
CRP	-8 mg/l bzw. -5 mg/l		

Tabelle 39: Laborwerte

In dieser Tabelle sind die Laborwerte von jenen Infektionen, bei denen keine Verbesserung erreicht werden konnte bzw. eine Besiedelung vorlag, mit jenen verglichen, bei denen eine Verbesserung eintrat.

In obenstehender Tabelle sieht man, dass sich die Laborwerte der beiden Gruppen mit zwei Ausnahmen nicht massiv unterscheiden.

Beim Calprotectin-Wert ist die Anzahl der vorhandenen Werte relativ klein.

Das CRP war bei Infektionen, bei denen eine Verbesserung erzielt werden konnte, im Durchschnitt deutlich höher als bei Infektionen, bei denen dies nicht der Fall war.

3.4 PatientInnen mit mehr als zwei Infektionen mit Toxinproduzierenden *C. difficile*

In untenstehenden Abbildungen sind die Erkrankungsverläufe von sechs PatientInnen dargestellt, die zumindest drei Infektionen in der Follow-up-Periode hatten.

3.4.1 Patient 1

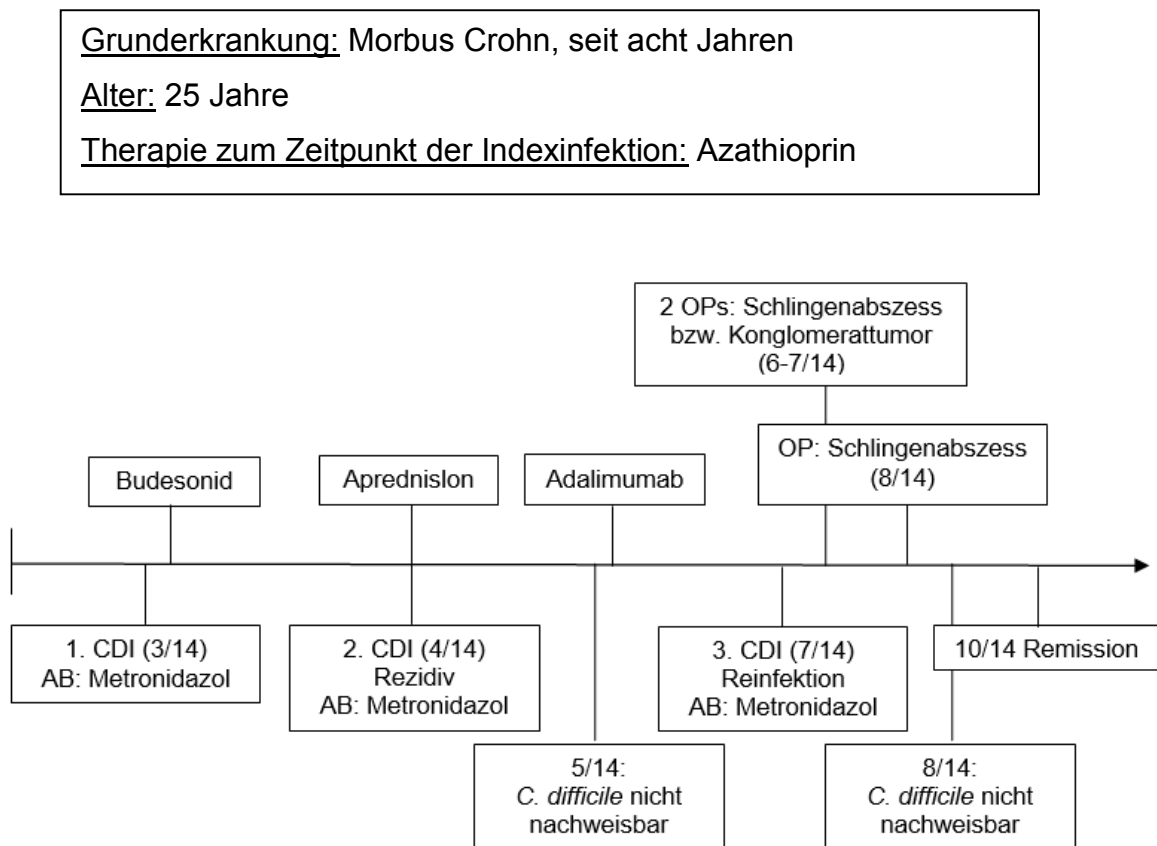


Abbildung 29: Klinischer Verlauf von Patient 1

Dieser Patient war der einzige Morbus-Crohn-Patient mit mehr als zwei Infektionen in der Follow-up-Periode. Der Erkrankungsverlauf war von zahlreichen Operationen aufgrund von penetrierenden Komplikationen gekennzeichnet.

3.4.2 Patientin 2

Grunderkrankung: Colitis ulcerosa, seit drei Jahren
Alter: 23 Jahre
Therapie zum Zeitpunkt der Indexinfektion: 5-ASA, Aprednison (2 d vor dem Nachweis abgesetzt), 6-Mercaptopurin

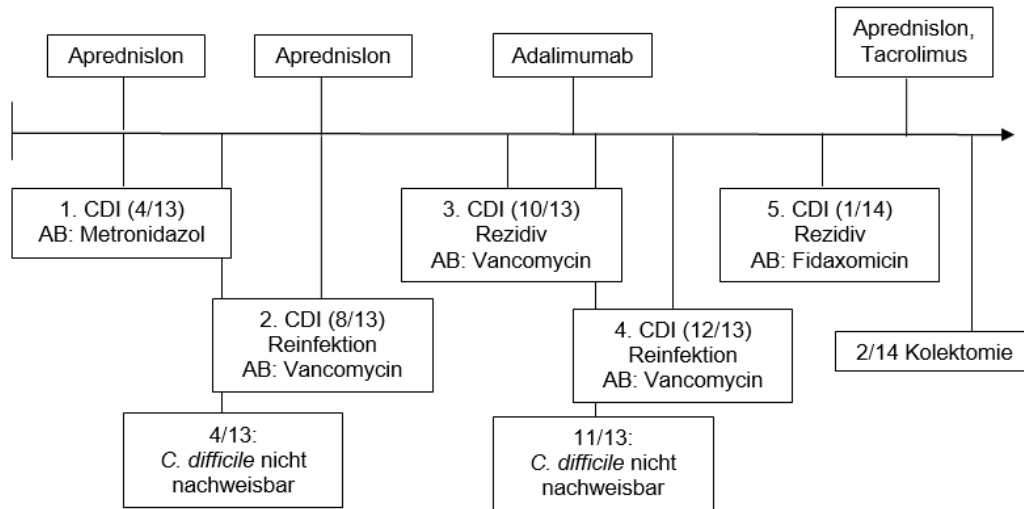


Abbildung 30: Klinischer Verlauf von Patientin 2

Der Verlauf war insgesamt durch fünf *C. difficile*-Infektionen gekennzeichnet. Im Endeffekt musste eine Kolektomie durchgeführt werden.

3.4.3 Patientin 3

Grunderkrankung: Colitis ulcerosa, seit zwei Jahren
Alter: 30 Jahre
Therapie zum Zeitpunkt der Indexinfektion: Aprednison

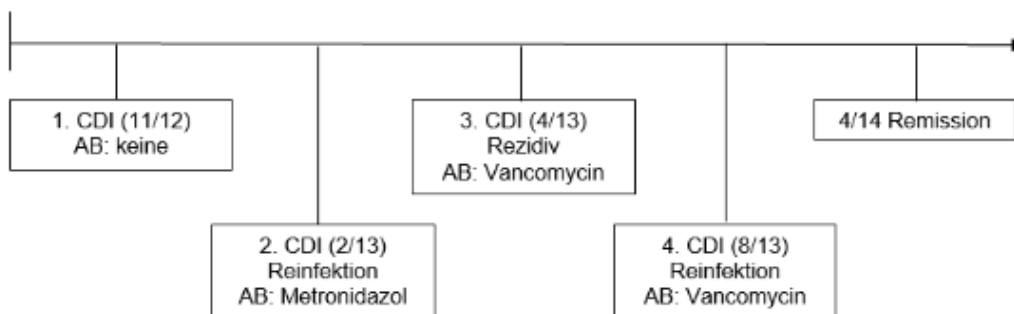


Abbildung 31: Klinischer Verlauf von Patientin 3

Bis auf die zahlreichen *C. difficile*-Infektionen war der Verlauf bei dieser Patientin unauffällig.

3.4.4 Patient 4

Grunderkrankung: Colitis ulcerosa, seit 27 Jahren
Alter: 56 Jahre
Therapie zum Zeitpunkt der Indexinfektion: 5-ASA, Infliximab

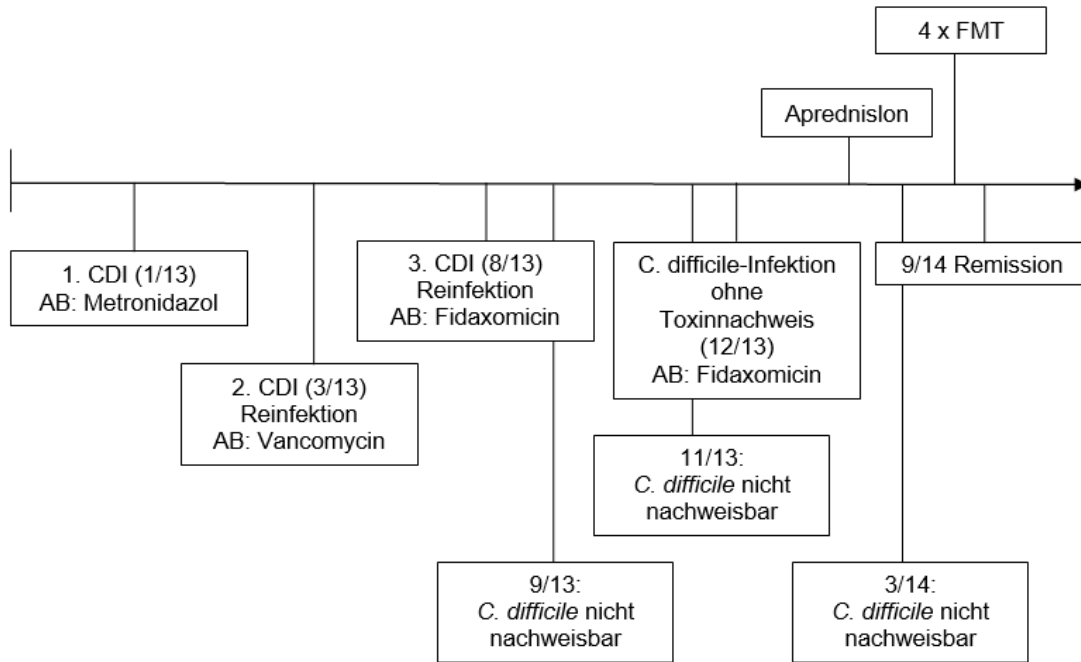


Abbildung 32: Klinischer Verlauf von Patient 4

Dieser Patient wurde mehrmals stuhltransplantiert (=FMT), wodurch keine weiteren *C. difficile*-Infektionen auftraten.

3.4.5 Patient 5

Grunderkrankung: Colitis ulcerosa, seit 32 Jahren

Alter: 63 Jahre

Therapie zum Zeitpunkt der Indexinfektion: 5-ASA, Aprednison

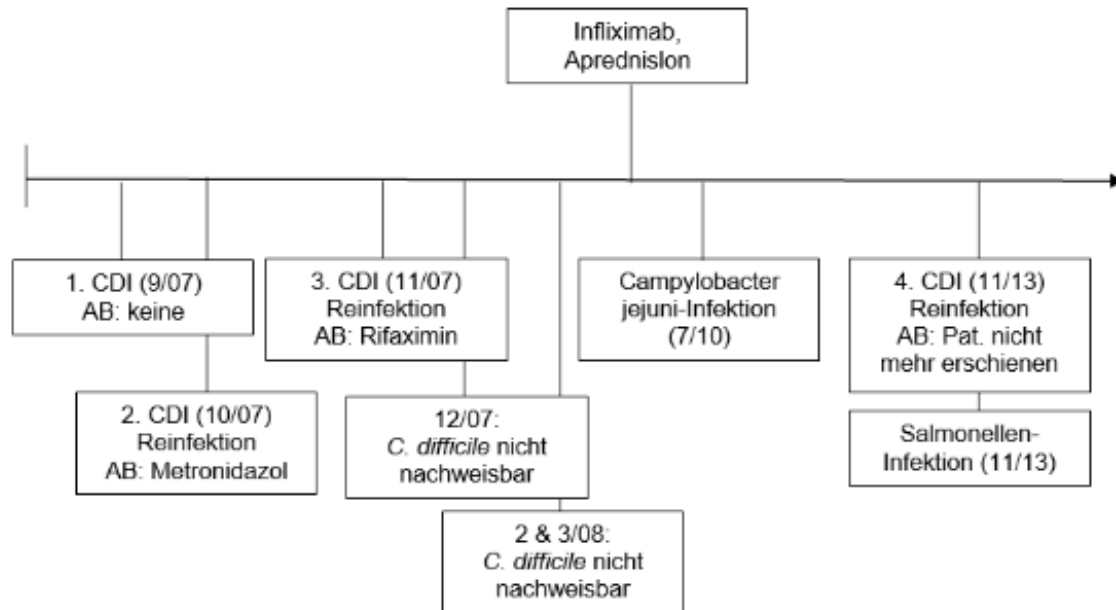


Abbildung 33: Klinischer Verlauf von Patient 5

Bei diesem Patienten traten außer *C. difficile*-Infektionen auch einmal eine Infektion mit Salmonellen und mit *Campylobacter jejuni* auf.

3.4.6 Patientin 6

Grunderkrankung: Colitis ulcerosa, seit einem Jahr
Alter: 15 Jahre
Therapie zum Zeitpunkt der Indexinfektion: 5-ASA, Aprednison

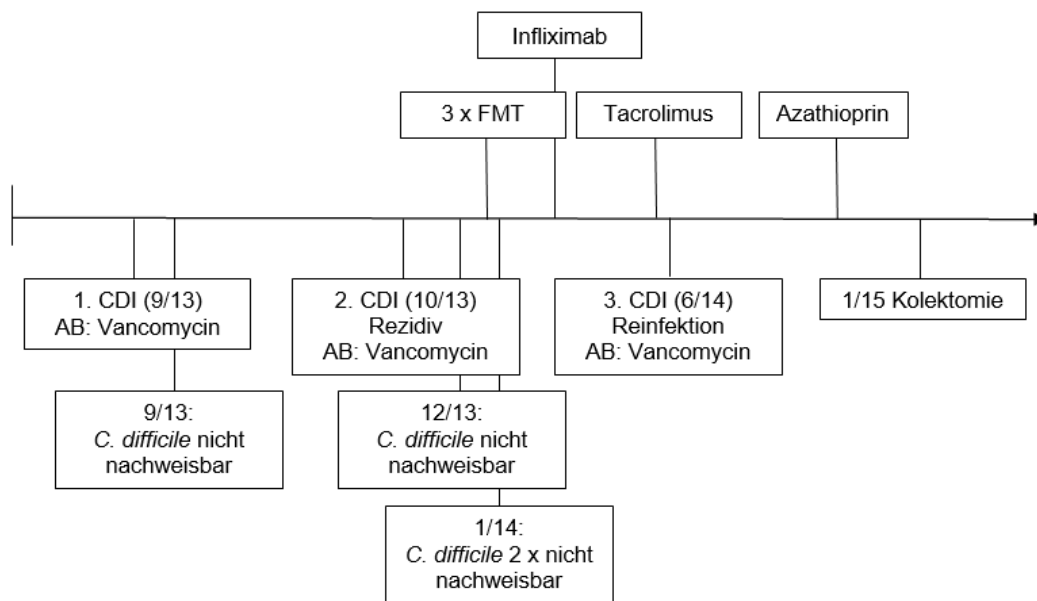


Abbildung 34: Klinischer Verlauf von Patientin 6

Bei dieser Patientin war auffallend, dass eine *C. difficile*-Infektion auch nach einer FMT (Stuhltransplantation) wieder aufgetreten ist.

4. Diskussion

4.1 Epidemiologie

Eine Zielgröße dieser Arbeit war die Erhebung der Anzahl der *C. difficile*-Infektionen an einem österreichischen universitären Zentrum.

Die Ergebnisse sind der Abbildung 10 bzw. der Tabelle 4 zu entnehmen.

Der Anteil der auf Toxin-produzierende *C. difficile* positiv getesteten Proben pro Jahr im Studienzeitraum variierte zwischen 0 % und 10 %. Über den gesamten Zeitraum lag der Prozentsatz der positiven *C. difficile*-Toxintests bei 6 %.

Hierbei ist zu beachten, dass es sich um den Prozentsatz der Toxin-positiven Proben von PatientInnen der CED-Ambulanz handelt und nicht um den Prozentsatz der positiven Proben bei CED-PatientInnen.

Zusätzlich war eine teilweise deutliche Schwankung der positiven Resultate der *C. difficile*-Toxintests zu sehen. Dies ist möglicherweise auf kleinere Epidemien zurückzuführen.

Insgesamt scheint in Europa die Häufigkeit dieser Infektion eher niedrig zu sein. Für Europa fehlen große epidemiologische Studien, die für den nordamerikanischen Raum existieren (122-125,129), fast vollständig.

Eine datenbankbasierte Studie aus Großbritannien (131) hat die Häufigkeit einer nosokomial erworbenen *C. difficile*-Infektion bei CED-PatientInnen ermittelt.

Die Infektionshäufigkeit stieg im Studienzeitraum (2002/2003 bis 2007/2008) von 0,73 % der CED-PatientInnen auf 1,12 % an. (131)

Eine belgische Untersuchung (130) konnte in den Jahren von 2000 bis 2007 insgesamt 15 *C. difficile*-Infektionen bei CED-PatientInnen ermitteln. (130)

In einem niederländischen Zentrum waren 3,6 % (2010/2011) der getesteten Proben *C. difficile* positiv (26); in einer deutschen Studie war dies bei 3,9 % (2001-2008) der getesteten CED-PatientInnen der Fall (126).

Eine rumänische Untersuchung ermittelte für 2012 eine Inzidenz von 2 % und für 2014 eine Inzidenz von 16 %. (127)

In dieser Studie war die Anzahl der *C. difficile*-infizierten Colitis ulcerosa-PatientInnen höher als die Anzahl der an einer *C. difficile*-Infektion erkrankten Morbus Crohn-PatientInnen, was auch in zahlreichen anderen Studien (122-129) bereits aufgefallen ist. Die Ursache hierfür ist nicht vollständig geklärt. Ein

Erklärungsversuch ist, dass sich die *C. difficile*-Infektion primär im Kolon (80) manifestiert und die Colitis ulcerosa obligat das Kolon befällt. (1)

Nguyen et al. (122) haben Morbus Crohn-PatientInnen mit einem isolierten Befall des Kolons mit Colitis ulcerosa-PatientInnen verglichen.

Allerdings war selbst dann die Rate an *C. difficile*-Infektionen bei Colitis ulcerosa-PatientInnen höher als bei Morbus Crohn-PatientInnen mit einem isolierten Kolonbefall.

Die Autoren dieser Studie postulieren, dass dies möglicherweise auch auf einen häufigen Metronidazol-Gebrauch bei Morbus Crohn-PatientInnen zurückzuführen ist. (122)

In der Patientenpopulation dieser Diplomarbeit wurde von den Morbus Crohn-PatientInnen zum Zeitpunkt der Infektion nur ein einziger Patient mit einem Antibiotikum (Rifaximin) behandelt. Folglich würde ein unterschiedlicher Antibiotikagebrauch diesen Unterschied nicht erklären. Allerdings waren in dieser Untersuchungspopulation die meisten PatientInnen (84 %) von einem Morbus Crohn des Kolons betroffen.

Denkbar wären auch Unterschiede im Mikrobiom dieser beiden Entitäten, die Colitis-ulcerosa-PatientInnen eher für eine *C. difficile*-Infektion prädisponieren als Morbus Crohn-PatientInnen.

4.2 Rezidive bzw. Reinfektionen

Insgesamt kam es bei 20 % nach der Indexinfektion zu einem Rezidiv und bei 18 % zu einer Reinfektion. Als Rezidiv wurde ein erneuter Nachweis von Toxin-produzierenden *C. difficile* im Zeitraum von zehn Tagen bis acht Wochen nach der Indexinfektion gewertet. Eine Reinfektion war definiert als ein erneutes Auftreten einer Infektion mit Toxin-produzierenden *C. difficile* nach diesen acht Wochen. Auffallend war, dass Morbus Crohn-PatientInnen bei der zweiten nachgewiesenen Infektion häufiger von Rezidiven als Colitis ulcerosa-PatientInnen (32 % vs. 11 %) und Colitis ulcerosa-PatientInnen häufiger von Reinfektionen (23 % vs. 12 %) betroffen waren.

Dies legt eine Ursache, die möglicherweise im Mikrobiom zu suchen ist, nahe.

Es wäre denkbar, dass sich das Mikrobiom bei Morbus Crohn-PatientInnen nach einer *C. difficile*-Infektion soweit stabilisiert, dass sich nach einer bestimmten Zeit die Wahrscheinlichkeit für eine weitere solche Infektion vermindert.

Bei Colitis ulcerosa-PatientInnen kommt es bei bestimmten PatientInnen anscheinend immer wieder zu vulnerablen Phasen, in der eine *C. difficile*-Infektion auftreten kann.

Dies kann möglicherweise auch die höhere Anzahl an Infektionen bei Colitis ulcerosa-PatientInnen erklären.

4.3 Befallsmuster der Erkrankung und das Risiko für eine CDI

Der Anteil an PatientInnen mit einer ausgedehnten Colitis ulcerosa in dieser Studie war mit 80% relativ hoch. In den derzeit vorliegenden Publikationen lag der Anteil der PatientInnen mit einer ausgedehnten Colitis ulcerosa zwischen 52 % und 69% (126,128,133,142)

In der vorliegenden Literatur konnte dies jedoch nicht eindeutig als Risikofaktor für eine *C. difficile*-Infektion ermittelt werden. (133,142)

In einer Studie waren PatientInnen mit einer Pancolitis sogar weniger häufig von einer *C. difficile*-Infektion betroffen. (142)

Die Beobachtung, dass unter den Morbus Crohn-PatientInnen v.a. jene mit einem Kolonbefall von *C. difficile*-Infektionen betroffen sind (122,128), kann durch die Ergebnisse dieser Studie unterstützt werden. Ein Kolonbefall war hier bei 84 % der PatientInnen erhebbar.

4.4 Risikofaktoren

Eine Antibiotikatherapie war bei 27 % der PatientInnen in dieser Arbeit erhebbar, wobei sich dieser Prozentsatz, ebenso wie bei vorhergehenden Hospitalisationen (18 %), nicht wesentlich von den anderen Arbeiten unterscheidet.

Die entsprechenden Prozentsätze in der vorliegenden Literatur betragen für die Hospitalisation 14,3 % bis 33,3 % (23,128,133) und für die Antibiotikatherapie 20 bis 61 %. (23,126,128,130,132,133)

Eine Einnahme von die Magensäureproduktion hemmenden Substanzen war in den bisherigen Arbeiten bei bis zu 33 % erhebbar. (25,128,130,133)

Der Prozentsatz an PPI-Therapien in dieser Arbeit lag bei 22 % der PatientInnen zum Zeitpunkt der Indexinfektion und somit in einem vergleichbaren Bereich.

Auffallend war jedoch, dass nur bei 25 % der PatientInnen mit einem Rezidiv im Verlauf keiner der erhobenen Risikofaktoren zum Zeitpunkt der Indexinfektion nachgewiesen werden konnte. Dieser Prozentsatz war bei den PatientInnen mit einer Reinfektion (36 %) bzw. mit nur einer Infektion (60 %) im weiteren Verlauf teils bedeutend höher.

Bei PatientInnen mit einem Rezidiv im weiteren Verlauf, war auffällig oft der Risikofaktor einer vorhergehenden Antibiotikatherapie (42 %) erhebbar.

Eine PPI-Einnahme bzw. eine Hospitalisation lag bei PatientInnen mit einem Rezidiv bei 33 % bzw. 25 % zum Zeitpunkt der Indexinfektion vor.

Bei PatientInnen, die keine weitere Infektion bekommen haben, waren eine PPI-Einnahme bzw. eine Hospitalisation nur bei 8 % bzw. 14% erhebbar.

Insgesamt liegt der Verdacht nahe, dass das Vorliegen der erhobenen Risikofaktoren (PPI, Antibiotika und Hospitalisation) sowie eine immunsuppressive Therapie zum Zeitpunkt der Indexinfektion das Auftreten von Rezidiven einer *C. difficile*-Infektion begünstigen.

4.5 Koloskopie

Auffallend war die relativ hohe Anzahl an Colitis ulcerosa-PatientInnen bei denen in den 90 Tagen vor dem Infektionsnachweis eine Koloskopie durchgeführt wurde. Bezüglich eines etwaigen Risikofaktors „Koloskopie“ liegen in der Literatur kaum Daten vor. Eine Studie berichtete von einer möglichen Assoziation von Endoskopien mit dem Auftreten einer *C. difficile*-Infektion bei PatientInnen ohne CED. (161)

Bei CED-PatientInnen wurde von einer solchen möglichen Assoziation noch nicht berichtet.

Eine mögliche Ursache für das Phänomen dieser relativ hohen Anzahl an Infektionen nach einer Koloskopie könnte eine Störung des Mikrobioms durch eine Lavage mit PEG sein, die nachgewiesenermaßen Veränderungen im Mikrobiom verursachen kann. (162)

Da Veränderungen im Mikrobiom in der Pathogenese der *C. difficile*-Infektion eine Rolle spielen (72), ist eine Assoziation mit Koloskopien und einer solchen Infektion denkbar.

Auch eine Übertragung über das Endoskop selbst wäre theoretisch möglich, jedoch ist dies aufgrund der vorliegenden Daten sehr unwahrscheinlich, da bisher nur ein Fall einer möglichen direkten Übertragung durch ein wahrscheinlich kontaminiertes Koloskop beschrieben ist. (163)

Allerdings ist es ebenso möglich, dass es sich bei dieser Assoziation um einen Zufall handelt, da bei PatientInnen mit einer aktiven Erkrankung, was bei den meisten der Colitis ulcerosa-PatientInnen in dieser Arbeit der Fall war, die Endoskopie zur Ermittlung der Aktivität der Grunderkrankung verwendet wird. (46)

4.6 Therapie zum Zeitpunkt der Infektion

In der Gesamtpopulation dieser Untersuchung wurden 57 % der PatientInnen zum Zeitpunkt der Infektion mit 5-ASA behandelt (mit einer Ausnahme nur CU-PatientInnen). Der Prozentsatz bei CU-PatientInnen betrug 94 %. Im Vergleich zur vorliegenden Literatur, die sich ausschließlich mit Colitis ulcerosa-PatientInnen beschäftigt, ist dieser Prozentsatz sehr hoch. Vergleichbare Publikationen ergaben einen Prozentsatz von bis zu 64 %. (133,142)

Eine Kortikosteroidtherapie lag bei 30 % bis 62 % der PatientInnen in vorherigen Studien vor. (23,25,126,130,133,145) In dieser Arbeit war der Prozentsatz der mit einem Kortikosteroid behandelten PatientInnen mit 27 % eher niedrig.

Immunmodulatoren wurden bei 28 % der PatientInnen zum Zeitpunkt der Infektion angewandt. Die Vergleichswerte in der Literatur lagen bei 9 % bis 74 %. (23,25,126,132,133,142,145)

Der Prozentsatz der mit einem Biologikum therapierten PatientInnen lag in der vorliegenden Literatur bei 0 % bis zu 28 %. (23,130,132,133,142)

In dieser Arbeit waren zum Zeitpunkt der Infektion 20 % aller PatientInnen mit einem TNF- α -Blocker therapiert.

4.7 Therapieeskalationen

Für Therapieeskalationen nach der *C. difficile*-Infektion liegen, mit Ausnahme der Häufigkeit einer Kolektomie, wenige Daten vor.

Bei Colitis ulcerosa-PatientInnen musste in einer Studie im Jahr nach der *C. difficile*-Infektion bei 56 % die Therapie eskaliert werden (Neueinleitung einer Immunmodulator- oder Biologikatherapie). In der Vergleichsgruppe ohne *C. difficile*-Infektion war dies bei 13 % der Fall.

Der Unterschied war mit einem p-Wert von unter 0,001 hoch signifikant. (142)

In dieser Arbeit musste innerhalb des ersten Jahres nach der *C. difficile*-Indexinfektion bei 15 CU- (40%) und bei 11 MC-PatientInnen (44%) die Therapie eskaliert werden.

Im Gesamtkollektiv aller CED-PatientInnen mit einer CDI entspricht dies 43 %.

Insgesamt wurde im ersten Jahr nach der *C. difficile*-Infektion bei 17 % eine Therapie mit Immunmodulatoren, bei 7 % eine Therapie mit Calcineurinantagonisten und bei 22 % mit einer TNF- α -Blocker-Therapie begonnen.

Ein operatives Eingreifen war bei 13 % notwendig, wobei 14 % der Colitis ulcerosa-PatientInnen (Kolektomie) und 12 % der Morbus Crohn-PatientInnen betroffen waren.

In der bisherigen Literatur lag die Kolektomierate bei CU-PatientInnen mit einer CDI bei 36 % bis 45 % innerhalb eines Jahres. (142,159)

Folglich ist die Kolektomierate bei Colitis ulcerosa-PatientInnen in dieser Arbeit eher niedrig. Möglicherweise ist dies darauf zurückzuführen, dass diese Studien in Nordamerika (142,159) durchgeführt wurden und dort der hypervirulente BI/NAP1/O27-Stamm häufiger vorkommt als in Österreich. (91)

4.8 Auswirkung der Antibiose

Bei der Interpretation der Tabellen, in denen die Auswirkung der antibiotischen Therapie der *C. difficile*-Infektion beschrieben ist, muss beachtet werden, dass beispielsweise Metronidazol auch ohne der Präsenz einer *C. difficile*-Infektion bei CED-PatientInnen angewandt wird. (67)

Für Vancomycin sind bei CED-PatientInnen immunmodulatorische Effekte nachgewiesen, wodurch es auch durch dieses Antibiotikum zu einer Verbesserung der Krankheitsaktivität kommen kann (164), ohne dass die Elimination von *C. difficile* eine Rolle spielen würde.

Weiters scheint *C. difficile* nicht immer für die Aktivität der Erkrankung verantwortlich zu sein, da bei insgesamt 20 % durch eine Antibiose keine Verbesserung des Zustandsbildes erreicht werden konnte.

Insgesamt wurde bei 15 % der Infektionen gleichzeitig oder kurz nach der Infektion mit einer systemischen Kortikosteroidtherapie begonnen, was die Beurteilung eines Therapieerfolgs erschwert.

Bei PatientInnen ohne CED liegt die Heilungsrate bei um die 90%. Folglich ist ein Therapieversagen in der nicht an einer CED-erkrankten Bevölkerung relativ selten. (105,109)

4.9 Ermittlung der PatientInnen, die von einer Antibiose profitieren

Für das Problem PatientInnen von vornherein zu differenzieren, ob sie von einer Antibiose gegen *C. difficile* profitieren oder nicht, gibt es möglicherweise eine Unterscheidungsmöglichkeit.

Mit Ausnahme von jenen Infektionen, bei denen keine Aussage möglich war und bei denen die entsprechenden Mittelwerte und Standardabweichungen aus den Laborparametern nicht berechnet wurden, wiesen jene PatientInnen, bei denen durch eine Antibiose eine Verbesserung erreicht werden konnte, einen deutlich höheren mittleren CRP-Wert auf (52 mg/l vs. 13 mg/l), als PatientInnen, bei denen dies nicht der Fall war.

Jedoch ist es nicht möglich einen Grenzwert zu definieren, mit dem man anhand des CRP-Werts diese PatientInnen sicher trennen kann.

Allerdings lässt sich sagen, dass PatientInnen mit einem höheren CRP-Wert eher von einer Antibiose profitieren als solche mit einem geringer oder nicht erhöhten CRP.

In Bezug auf das CRP lag auch ein Unterschied auf den weiteren Verlauf nach der *C. difficile*-Indexinfektion vor.

PatientInnen mit einem Rezidiv, wiesen zum Zeitpunkt der Indexinfektion einen deutlich niedrigeren, mittleren CRP-Wert (27 mg/l) als PatientInnen auf, die eine Reinfektion (48 mg/l) entwickelten bzw. bei denen es bei einer Toxin-positiven Infektion (50 mg/l) blieb.

4.10 Limitationen

Limitationen dieser Studie sind das retrospektive Studiendesign sowie die geringe Fallzahl, die aber im Vergleich zur bestehenden monozentrischen Studien mit ähnlichem Detailliertheitsgrad dennoch relativ hoch ist.

In vergleichbaren Studien bewegte sich die Fallzahl der *C. difficile*-superinfizierten CED-PatientInnen zwischen 15 und 55. (25,127,130,132,133,142)

Bei der Angabe der Aktivität muss beachtet werden, dass es nicht möglich war retrospektiv aus den vorliegenden Unterlagen den Harvey-Bradshaw-Index (50) bzw. den partiellen Mayo-Score (51) zu berechnen.

Demzufolge wurde die Aktivität wie im Methodenteil angeführt bestimmt, wobei angemerkt werden muss, dass u.U. eine klinisch gleich aktive Erkrankung bei verschiedenen PatientInnen durch unterschiedliche Ärzte auch unterschiedlich bewertet wurde. Auch die Bewertung der Verbesserung durch die Antibiose unterliegt z.T. diesem Phänomen.

Daten bezüglich des Outcomes von *C. difficile*-superinfizierten Morbus Crohn-PatientInnen sind rar und bis jetzt nur in datenbankbasierten Studien (124,125) separat ausgewertet worden.

Folglich beschreibt diese Studie die bis jetzt größte separat ausgewertete Anzahl an *C. difficile*-infizierten Morbus Crohn-PatientInnen in diesem Detailliertheitsgrad. Auch Daten bezüglich des Outcomes von *C. difficile*-superinfizierten CED-PatientInnen allgemein und Colitis ulcerosa-PatientInnen existieren bisher nicht in dieser Genauigkeit.

In Bezug auf diese Thematik besteht die Notwendigkeit der Durchführung von prospektiven Studien. Besonders wichtig wäre es eine Möglichkeit zu finden, PatientInnen, die von einer Therapie profitieren von vornherein von jenen unterscheiden zu können, die dies nicht tun. So könnte man den PatientInnen eine möglicherweise unnötige Antibiotikatherapie ersparen.

5. Literatuurverzeichnis

- (1) Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007 May 12;369(9573):1641-1657.
- (2) Nuij VJ, Zelinkova Z, Rijk MC, Beukers R, Ouwendijk RJ, Quispel R, et al. Phenotype of inflammatory bowel disease at diagnosis in the Netherlands: a population-based inception cohort study (the Delta Cohort). *Inflamm Bowel Dis* 2013 Sep;19(10):2215-2222.
- (3) Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001 Dec;49(6):777-782.
- (4) Romberg-Camps MJ, Dagnelie PC, Kester AD, Hesselink-van de Kruijs MA, Cilissen M, Engels LG, et al. Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2009 Feb;104(2):371-383.
- (5) Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002 Jul;8(4):244-250.
- (6) Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2010 Feb;4(1):7-27.
- (7) Sampietro GM, Casiraghi S, Foschi D. Perforating Crohn's disease: conservative and surgical treatment. *Dig Dis* 2013;31(2):218-221.
- (8) Schwartz DA, Loftus EV, Jr, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002 Apr;122(4):875-880.
- (9) Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013 Nov 1;7(10):827-851.
- (10) Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2011 Nov 3;365(18):1713-1725.
- (11) Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Hoie O, Cvancarova M, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* 2009;44(4):431-440.
- (12) Solberg IC, Vatn MH, Hoie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007 Dec;5(12):1430-1438.

- (13) Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL, ECCO -EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis* 2013 May;7(4):322-337.
- (14) Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut* 2004 Aug;53(8):1190-1197.
- (15) Ali T, Lam D, Bronze MS, Humphrey MB. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Am J Med* 2009 Jul;122(7):599-604.
- (16) Murthy SK, Nguyen GC. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: an epidemiological review. *Am J Gastroenterol* 2011 Apr;106(4):713-718.
- (17) Autenrieth DM, Baumgart DC. Toxic megacolon. *Inflamm Bowel Dis* 2012 Mar;18(3):584-591.
- (18) Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, Danese S, Gionchetti P, Moser G, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *J Crohns Colitis* 2013 Feb;7(1):1-33.
- (19) Toruner M, Loftus EV, Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008 Apr;134(4):929-936.
- (20) Dave M, Purohit T, Razonable R, Loftus EV, Jr. Opportunistic infections due to inflammatory bowel disease therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2014 Jan;20(1):196-212.
- (21) Stallmach A, Carstens O. Role of infections in the manifestation or reactivation of inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2002 May;8(3):213-218.
- (22) Mylonaki M, Langmead L, Pantes A, Johnson F, Rampton DS. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004 Aug;16(8):775-778.
- (23) Antonelli E, Baldoni M, Giovenali P, Villanacci V, Essatari M, Bassotti G. Intestinal superinfections in patients with inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2012 Mar;6(2):154-159.
- (24) Meyer AM, Ramzan NN, Loftus EV, Jr, Heigh RI, Leighton JA. The diagnostic yield of stool pathogen studies during relapses of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2004 Oct;38(9):772-775.
- (25) Kaneko T, Matsuda R, Taguri M, Inamori M, Ogura A, Miyajima E, et al. Clostridium difficile infection in patients with ulcerative colitis: investigations of risk factors and efficacy of antibiotics for steroid refractory patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011 Apr;35(4):315-320.
- (26) Masclee GM, Penders J, Jonkers DM, Wolffs PF, Pierik MJ. Is clostridium difficile associated with relapse of inflammatory bowel disease? results from a

retrospective and prospective cohort study in the Netherlands. *Inflamm Bowel Dis* 2013 Sep;19(10):2125-2131.

(27) Krishnarao A, de Leon L, Bright R, Moniz H, Law M, Leleiko N, et al. Testing for *Clostridium difficile* in Patients Newly Diagnosed with Inflammatory Bowel Disease in a Community Setting. *Inflamm Bowel Dis* 2015 Mar;21(3):564-569.

(28) Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut* 2014 Apr;63(4):588-597.

(29) Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996 Nov;39(5):690-697.

(30) Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011 May;140(6):1785-1794.

(31) Petritsch W, Fuchs S, Berghold A, Bachmaier G, Hogenauer C, Hauer AC, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in the province of Styria, Austria, from 1997 to 2007: a population-based study. *J Crohns Colitis* 2013 Feb;7(1):58-69.

(32) Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009 Nov 19;361(21):2066-2078.

(33) Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006 Jul;3(7):390-407.

(34) Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sorensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991 Jan 10;324(2):84-88.

(35) Knights D, Lassen KG, Xavier RJ. Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome. *Gut* 2013 Oct;62(10):1505-1510.

(36) Ananthakrishnan AN. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: A Review. *Dig Dis Sci* 2014 Sep 10.

(37) Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001 Mar 15;344(11):808-814.

(38) Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007 May 12;369(9573):1627-1640.

(39) Chassaing B, Darfeuille-Michaud A. The commensal microbiota and enteropathogens in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011 May;140(6):1720-1728.

- (40) Li J, Butcher J, Mack D, Stintzi A. Functional impacts of the intestinal microbiome in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015 Jan;21(1):139-153.
- (41) Sartor RB, Mazmanian SK. Intestinal microbes in inflammatory bowel diseases. *The American Journal of Gastroenterology Supplements* 2012;1(1):15-21.
- (42) Abraham C, Medzhitov R. Interactions between the host innate immune system and microbes in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011 May;140(6):1729-1737.
- (43) Dalal SR, Chang EB. The microbial basis of inflammatory bowel diseases. *J Clin Invest* 2014 Oct;124(10):4190-4196.
- (44) McGuckin MA, Eri R, Simms LA, Florin TH, Radford-Smith G. Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2009 Jan;15(1):100-113.
- (45) Cader MZ, Kaser A. Recent advances in inflammatory bowel disease: mucosal immune cells in intestinal inflammation. *Gut* 2013 Nov;62(11):1653-1664.
- (46) Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013 Dec 15;7(12):982-1018.
- (47) Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2007 Nov;133(5):1670-1689.
- (48) Burri E, Beglinger C. Faecal calprotectin -- a useful tool in the management of inflammatory bowel disease. *Swiss Med Wkly* 2012 Apr 5;142:w13557.
- (49) Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006 Jun;55(6):749-753.
- (50) Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, Dubois C, Rutgeerts P. Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010 Apr;8(4):357-363.
- (51) Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2008 Dec;14(12):1660-1666.
- (52) Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2012 Dec;6(10):991-1030.
- (53) Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and

management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010 Feb;4(1):28-62.

(54) Oldenburg B, Hommes D. Biological therapies in inflammatory bowel disease: top-down or bottom-up? *Curr Opin Gastroenterol* 2007 Jul;23(4):395-399.

(55) Walsh A, Palmer R, Travis S. Mucosal healing as a target of therapy for colonic inflammatory bowel disease and methods to score disease activity. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2014 Jul;24(3):367-378.

(56) Blonski W, Buchner AM, Lichtenstein GR. Treatment of ulcerative colitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2014 Jan;30(1):84-96.

(57) Marteau P, Probert CS, Lindgren S, Gassul M, Tan TG, Dignass A, et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* 2005 Jul;54(7):960-965.

(58) Thomsen OO, Cortot A, Jewell D, Wright JP, Winter T, Veloso FT, et al. A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease. International Budesonide-Mesalamine Study Group. *N Engl J Med* 1998 Aug 6;339(6):370-374.

(59) Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, Lamers C, Olaison G, Jewell D, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994 Sep 29;331(13):842-845.

(60) Burger D, Travis S. Conventional medical management of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011 May;140(6):1827-1837.e2.

(61) Manz M, Vavricka SR, Wanner R, Lakatos PL, Rogler G, Frei P, et al. Therapy of steroid-resistant inflammatory bowel disease. *Digestion* 2012;86 Suppl 1:11-15.

(62) Nielsen OH, Ainsworth MA. Tumor necrosis factor inhibitors for inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2013 Aug 22;369(8):754-762.

(63) Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013 Aug 22;369(8):711-721.

(64) Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013 Aug 22;369(8):699-710.

(65) Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, Panaccione R, Ghosh S, Seow CH, et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Gastroenterology* 2015 Feb;148(2):344-54.e5; quiz e14-5.

- (66) Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Marquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014 Feb;146(2):392-400.e3.
- (67) Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis* 2010 Feb;4(1):63-101.
- (68) Shaffer VO, Wexner SD. Surgical management of Crohn's disease. *Langenbecks Arch Surg* 2013 Jan;398(1):13-27.
- (69) Leffler DA, Lamont JT. Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease. *Gastroenterology* 2009 May;136(6):1899-1912.
- (70) Rousseau C, Poilane I, De Pontual L, Maherault AC, Le Monnier A, Collignon A. *Clostridium difficile* carriage in healthy infants in the community: a potential reservoir for pathogenic strains. *Clin Infect Dis* 2012 Nov;55(9):1209-1215.
- (71) Gould LH, Limbago B. *Clostridium difficile* in food and domestic animals: a new foodborne pathogen? *Clin Infect Dis* 2010 Sep 1;51(5):577-582.
- (72) Seekatz AM, Young VB. *Clostridium difficile* and the microbiota. *J Clin Invest* 2014 Oct 1;124(10):4182-4189.
- (73) Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, Lamothe F, Michaud S, Turgeon N, et al. Host and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and colonization. *N Engl J Med* 2011 Nov 3;365(18):1693-1703.
- (74) Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med* 2000 Feb 10;342(6):390-397.
- (75) Shim JK, Johnson S, Samore MH, Bliss DZ, Gerding DN. Primary symptomless colonisation by *Clostridium difficile* and decreased risk of subsequent diarrhoea. *Lancet* 1998 Feb 28;351(9103):633-636.
- (76) Bartlett JG, Gerding DN. Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008 Jan 15;46 Suppl 1:S12-8.
- (77) Sun X, Savidge T, Feng H. The enterotoxicity of *Clostridium difficile* toxins. *Toxins (Basel)* 2010 Jul;2(7):1848-1880.
- (78) Vedantam G, Clark A, Chu M, McQuade R, Mallozzi M, Viswanathan VK. *Clostridium difficile* infection: toxins and non-toxin virulence factors, and their contributions to disease establishment and host response. *Gut Microbes* 2012 Mar-Apr;3(2):121-134.
- (79) Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile*--more difficult than ever. *N Engl J Med* 2008 Oct 30;359(18):1932-1940.

- (80) Fordtran JS. Colitis due to *Clostridium difficile* toxins: underdiagnosed, highly virulent, and nosocomial. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2006 Jan;19(1):3-12.
- (81) Stevens V, Dumyati G, Fine LS, Fisher SG, van Wijngaarden E. Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011 Jul 1;53(1):42-48.
- (82) Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2015 Apr 16;372(16):1539-1548.
- (83) Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012 Jul;107(7):1011-1019.
- (84) Rao A, Jump RL, Pultz NJ, Pultz MJ, Donskey CJ. In vitro killing of nosocomial pathogens by acid and acidified nitrite. *Antimicrob Agents Chemother* 2006 Nov;50(11):3901-3904.
- (85) Seto CT, Jeraldo P, Orenstein R, Chia N, DiBaise JK. Prolonged use of a proton pump inhibitor reduces microbial diversity: implications for *Clostridium difficile* susceptibility. *Microbiome* 2014 Nov 25;2:42-2618-2-42. eCollection 2014.
- (86) Hegarty JP, Sangster W, Harris LR,3rd, Stewart DB. Proton pump inhibitors induce changes in colonocyte gene expression that may affect *Clostridium difficile* infection. *Surgery* 2014 Oct;156(4):972-978.
- (87) Lubbert C, Johann C, Kekule AS, Worlitzsch D, Weis S, Mossner J, et al. Immunosuppressive treatment as a risk factor for the occurrence of *clostridium difficile* infection (CDI). *Z Gastroenterol* 2013 Nov;51(11):1251-1258.
- (88) Kuntz JL, Yang M, Cavanaugh J, Saftlas AF, Polgreen PM. Trends in *Clostridium difficile* infection among peripartum women. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010 May;31(5):532-534.
- (89) Lo Vecchio A, Zacur GM. *Clostridium difficile* infection: an update on epidemiology, risk factors, and therapeutic options. *Curr Opin Gastroenterol* 2012 Jan;28(1):1-9.
- (90) Gupta A, Khanna S. Community-acquired *Clostridium difficile* infection: an increasing public health threat. *Infect Drug Resist* 2014 Mar 17;7:63-72.
- (91) O'Connor JR, Johnson S, Gerding DN. *Clostridium difficile* infection caused by the epidemic BI/NAP1/027 strain. *Gastroenterology* 2009 May;136(6):1913-1924.
- (92) Pepin J, Valiquette L, Alary ME, Villemure P, Pelletier A, Forget K, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ* 2004 Aug 31;171(5):466-472.

- (93) Hensgens MP, Goorhuis A, Notermans DW, van Benthem BH, Kuijper EJ. Decrease of hypervirulent *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 in the Netherlands. *Euro Surveill* 2009 Nov 12;14(45):19402.
- (94) Schmid D. Epidemiologie und Mortalität von *C. difficile*. In: Högenauer C, editor. *Clostridium difficile*-Infektion - Prävention, Diagnose, Therapie. 1st ed. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2013. p. 20-28.
- (95) Wenisch JM, Schmid D, Tucek G, Kuo HW, Allerberger F, Michl V, et al. A prospective cohort study on hospital mortality due to *Clostridium difficile* infection. *Infection* 2012 Oct;40(5):479-484.
- (96) Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2012 Mar;67(3):742-748.
- (97) Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *Lancet* 2001 Jan 20;357(9251):189-193.
- (98) Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, Committee. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2014 Mar;20 Suppl 2:1-26.
- (99) Allerberger F, Hell M. Hygienemaßnahmen bei *C. difficile*-Infektion. In: Högenauer C, editor. *Clostridium difficile*-Infektion - Prävention, Diagnose, Therapie. 1st ed. Bremen: UNI-Med AG; 2013. p. 70-74.
- (100) Biswas JS, Patel A, Otter JA, Wade P, Newsholme W, van Kleef E, et al. Reduction in *Clostridium difficile* environmental contamination by hospitalized patients treated with fidaxomicin. *J Hosp Infect* 2015 Jul;90(3):267-270.
- (101) Allerberger F, Huhulescu S. Mikrobiologischer Nachweis von *C. difficile*. In: Högenauer C, editor. *Clostridium difficile*-Infektion - Prävention, Diagnose, Therapie. 1st ed. Bremen: UNI-Med AG; 2013. p. 36-42.
- (102) Brecher SM, Novak-Weekley SM, Nagy E. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* infections: there is light at the end of the colon. *Clin Infect Dis* 2013 Oct;57(8):1175-1181.
- (103) Tenover FC, Baron EJ, Peterson LR, Persing DH. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* infection can molecular amplification methods move us out of uncertainty? *J Mol Diagn* 2011 Nov;13(6):573-582.
- (104) Högenauer C, Krause R. Therapie der *C. difficile*-Infektion. In: Högenauer C, editor. *Clostridium difficile*-Infektion - Prävention, Diagnose, Therapie. 1st ed. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2013. p. 53-64.
- (105) Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis* 2007 Aug 1;45(3):302-307.

- (106) Mullane KM, Miller MA, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Sears PS, et al. Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for *Clostridium difficile* infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. *Clin Infect Dis* 2011 Sep;53(5):440-447.
- (107) Wenisch JM, Schmid D, Kuo HW, Allerberger F, Michl V, Tesik P, et al. Prospective observational study comparing three different treatment regimes in patients with *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2012 Apr;56(4):1974-1978.
- (108) Kim PK, Huh HC, Cohen HW, Feinberg EJ, Ahmad S, Coyle C, et al. Intracolonic vancomycin for severe *Clostridium difficile* colitis. *Surg Infect (Larchmt)* 2013 Dec;14(6):532-539.
- (109) Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2011 Feb 3;364(5):422-431.
- (110) Maroo S, Lamont JT. Recurrent *clostridium difficile*. *Gastroenterology* 2006 Apr;130(4):1311-1316.
- (111) Garey KW, Ghantaji SS, Shah DN, Habib M, Arora V, Jiang ZD, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to assess the ability of rifaximin to prevent recurrent diarrhoea in patients with *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 2011 Dec;66(12):2850-2855.
- (112) Johnson S, Schriever C, Galang M, Kelly CP, Gerding DN. Interruption of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. *Clin Infect Dis* 2007 Mar 15;44(6):846-848.
- (113) Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, Rubin M, Fekety R, Mulligan ME, et al. The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis* 2000 Oct;31(4):1012-1017.
- (114) Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, Hunt RH. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013 Apr;108(4):500-508.
- (115) Youngster I, Russell GH, Pindar C, Ziv-Baran T, Sauk J, Hohmann EL. Oral, Capsulized, Frozen Fecal Microbiota Transplantation for Relapsing *Clostridium difficile* Infection. *JAMA* 2014 Oct 11.
- (116) Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, Cornely OA, Chasan-Taber S, Fitts D, et al. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis* 2014 Aug;59(3):345-354.
- (117) Lowy I, Molrine DC, Leav BA, Blair BM, Baxter R, Gerding DN, et al. Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *N Engl J Med* 2010 Jan 21;362(3):197-205.

- (118) Seltman AK. Surgical Management of Clostridium difficile Colitis. Clin Colon Rectal Surg 2012 Dec;25(4):204-209.
- (119) Lamontagne F, Labbe AC, Haeck O, Lesur O, Lalancette M, Patino C, et al. Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant Clostridium difficile colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain. Ann Surg 2007 Feb;245(2):267-272.
- (120) Gweon TG, Lee KJ, Kang DH, Park SS, Kim KH, Seong HJ, et al. A case of toxic megacolon caused by clostridium difficile infection and treated with fecal microbiota transplantation. Gut Liver 2015 Mar;9(2):247-250.
- (121) Zainah H, Hassan M, Shiekh-Sroujeh L, Hassan S, Alangaden G, Ramesh M. Intestinal microbiota transplantation, a simple and effective treatment for severe and refractory Clostridium difficile infection. Dig Dis Sci 2015 Jan;60(1):181-185.
- (122) Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML, Brant SR. A national survey of the prevalence and impact of Clostridium difficile infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. Am J Gastroenterol 2008 Jun;103(6):1443-1450.
- (123) Rodemann JF, Dubberke ER, Reske KA, Seo da H, Stone CD. Incidence of Clostridium difficile infection in inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2007 Mar;5(3):339-344.
- (124) Ricciardi R, Ogilvie JW, Jr, Roberts PL, Marcello PW, Concannon TW, Baxter NN. Epidemiology of Clostridium difficile colitis in hospitalized patients with inflammatory bowel diseases. Dis Colon Rectum 2009 Jan;52(1):40-45.
- (125) Ananthkrishnan AN, McGinley EL, Saeian K, Binion DG. Temporal trends in disease outcomes related to Clostridium difficile infection in patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2011 Apr;17(4):976-983.
- (126) Ott C, Girlich C, Klebl F, Plentz A, Iesalnieks I, Scholmerich J, et al. Low risk of Clostridium difficile infections in hospitalized patients with inflammatory bowel disease in a German tertiary referral center. Digestion 2011;84(3):187-192.
- (127) Stoica O, Trifan A, Cojocariu C, Girleanu I, Maxim R, Stanciu MC. Incidence and risk factors of Clostridium difficile infection in patients with inflammatory bowel disease. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi 2015 Jan-Mar;119(1):81-86.
- (128) Ben-Horin S, Margalit M, Bossuyt P, Maul J, Shapira Y, Bojic D, et al. Combination immunomodulator and antibiotic treatment in patients with inflammatory bowel disease and clostridium difficile infection. Clin Gastroenterol Hepatol 2009 Sep;7(9):981-987.
- (129) Ananthkrishnan AN, McGinley EL, Binion DG. Excess hospitalisation burden associated with Clostridium difficile in patients with inflammatory bowel disease. Gut 2008 Feb;57(2):205-210.

- (130) Bossuyt P, Verhaegen J, Van Assche G, Rutgeerts P, Vermeire S. Increasing incidence of Clostridium difficile-associated diarrhea in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2009 Feb;3(1):4-7.
- (131) Jen MH, Saxena S, Bottle A, Aylin P, Pollok RC. Increased health burden associated with Clostridium difficile diarrhoea in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011 Jun;33(12):1322-1331.
- (132) Issa M, Vijayapal A, Graham MB, Beaulieu DB, Otterson MF, Lundeen S, et al. Impact of Clostridium difficile on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007 Mar;5(3):345-351.
- (133) Kariv R, Navaneethan U, Venkatesh PG, Lopez R, Shen B. Impact of Clostridium difficile infection in patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2011 Feb;5(1):34-40.
- (134) Clayton EM, Rea MC, Shanahan F, Quigley EM, Kiely B, Hill C, et al. The vexed relationship between Clostridium difficile and inflammatory bowel disease: an assessment of carriage in an outpatient setting among patients in remission. *Am J Gastroenterol* 2009 May;104(5):1162-1169.
- (135) Balamurugan R, Balaji V, Ramakrishna BS. Estimation of faecal carriage of Clostridium difficile in patients with ulcerative colitis using real time polymerase chain reaction. *Indian J Med Res* 2008 May;127(5):472-477.
- (136) Dorman SA, Liggoria E, Winn WC, Jr, Beeken WL. Isolation of Clostridium difficile from patients with inactive Crohn's disease. *Gastroenterology* 1982 Jun;82(6):1348-1351.
- (137) Bien J, Palagani V, Bozko P. The intestinal microbiota dysbiosis and Clostridium difficile infection: is there a relationship with inflammatory bowel disease? *Therap Adv Gastroenterol* 2013 Jan;6(1):53-68.
- (138) Connelly TM, Koltun WA, Sangster W, Berg AS, Hegarty JP, Harris L, 3rd, et al. An interleukin-4 polymorphism is associated with susceptibility to Clostridium difficile infection in patients with inflammatory bowel disease: results of a retrospective cohort study. *Surgery* 2014 Oct;156(4):769-774.
- (139) Ananthakrishnan AN, Oxford EC, Nguyen DD, Sauk J, Yajnik V, Xavier RJ. Genetic risk factors for Clostridium difficile infection in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013 Sep;38(5):522-530.
- (140) Ananthakrishnan AN, Cagan A, Gainer VS, Cheng SC, Cai T, Szolovits P, et al. Higher plasma vitamin D is associated with reduced risk of Clostridium difficile infection in patients with inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2014 May;39(10):1136-1142.
- (141) Berg AM, Kelly CP, Farraye FA. Clostridium difficile infection in the inflammatory bowel disease patient. *Inflamm Bowel Dis* 2013 Jan;19(1):194-204.

- (142) Navaneethan U, Mukewar S, Venkatesh PG, Lopez R, Shen B. Clostridium difficile infection is associated with worse long term outcome in patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2012 Apr;6(3):330-336.
- (143) Schneeweiss S, Korzenik J, Solomon DH, Canning C, Lee J, Bressler B. Infliximab and other immunomodulating drugs in patients with inflammatory bowel disease and the risk of serious bacterial infections. *Aliment Pharmacol Ther* 2009 Aug;30(3):253-264.
- (144) Nomura K, Fujimoto Y, Yamashita M, Morimoto Y, Ohshiro M, Sato K, et al. Absence of pseudomembranes in Clostridium difficile-associated diarrhea in patients using immunosuppression agents. *Scand J Gastroenterol* 2009;44(1):74-78.
- (145) Ben-Horin S, Margalit M, Bossuyt P, Maul J, Shapira Y, Bojic D, et al. Prevalence and clinical impact of endoscopic pseudomembranes in patients with inflammatory bowel disease and Clostridium difficile infection. *J Crohns Colitis* 2010 Jun;4(2):194-198.
- (146) Wang T, Matukas L, Streutker CJ. Histologic findings and clinical characteristics in acutely symptomatic ulcerative colitis patients with superimposed Clostridium difficile infection. *Am J Clin Pathol* 2013 Dec;140(6):831-837.
- (147) Holmer C, Zurbuchen U, Siegmund B, Reichelt U, Buhr HJ, Ritz JP. Clostridium difficile infection of the small bowel--two case reports with a literature survey. *Int J Colorectal Dis* 2011 Feb;26(2):245-251.
- (148) Li Y, Qian J, Queener E, Shen B. Risk factors and outcome of PCR-detected Clostridium difficile infection in ileal pouch patients. *Inflamm Bowel Dis* 2013 Feb;19(2):397-403.
- (149) Shen BO, Jiang ZD, Fazio VW, Remzi FH, Rodriguez L, Bennett AE, et al. Clostridium difficile infection in patients with ileal pouch-anal anastomosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008 Jul;6(7):782-788.
- (150) Sun C, Du P, Wu XR, Queener E, Shen B. Preoperative Clostridium difficile infection is not associated with an increased risk for the infection in ileal pouch patients. *Dig Dis Sci* 2014 Jun;59(6):1262-1268.
- (151) Tironi E, Irving PM, Feakins RM, Rampton DS. "Diversion" colitis caused by Clostridium difficile infection: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2006 Jul;49(7):1074-1077.
- (152) Nitzan O, Elias M, Chazan B, Raz R, Saliba W. Clostridium difficile and inflammatory bowel disease: role in pathogenesis and implications in treatment. *World J Gastroenterol* 2013 Nov 21;19(43):7577-7585.
- (153) Horton HA, Dezfoli S, Berel D, Hirsch J, Ippoliti A, McGovern D, et al. Antibiotics for Treatment of Clostridium difficile Infection in Hospitalized Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2014 Sep;58(9):5054-5059.

- (154) Yanai H, Nguyen GC, Yun L, Lebwohl O, Navaneethan U, Stone CD, et al. Practice of gastroenterologists in treating flaring inflammatory bowel disease patients with clostridium difficile: antibiotics alone or combined antibiotics/immunomodulators? *Inflamm Bowel Dis* 2011 Jul;17(7):1540-1546.
- (155) Chu EW, Ecker BL, Garg M, Divino CM. The surgical management of active ulcerative colitis complicated by Clostridium difficile infection. *J Gastrointest Surg* 2013 Feb;17(2):392-396.
- (156) Negron ME, Barkema HW, Rioux K, De Buck J, Checkley S, Proulx MC, et al. Clostridium difficile infection worsens the prognosis of ulcerative colitis. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014 Jul-Aug;28(7):373-380.
- (157) Kelly CR, Ihunnah C, Fischer M, Khoruts A, Surawicz C, Afzali A, et al. Fecal microbiota transplant for treatment of Clostridium difficile infection in immunocompromised patients. *Am J Gastroenterol* 2014 Jul;109(7):1065-1071.
- (158) Ananthakrishnan AN, Guzman-Perez R, Gainer V, Cai T, Churchill S, Kohane I, et al. Predictors of severe outcomes associated with Clostridium difficile infection in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012 Apr;35(7):789-795.
- (159) Jodorkovsky D, Young Y, Abreu MT. Clinical outcomes of patients with ulcerative colitis and co-existing Clostridium difficile infection. *Dig Dis Sci* 2010 Feb;55(2):415-420.
- (160) Murthy SK, Steinhart AH, Tinmouth J, Austin PC, Daneman N, Nguyen GC. Impact of Clostridium difficile colitis on 5-year health outcomes in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012 Dec;36(11-12):1032-1039.
- (161) Selinger CP, Greer S, Sutton CJ. Is gastrointestinal endoscopy a risk factor for Clostridium difficile associated diarrhea? *Am J Infect Control* 2010 Sep;38(7):581-582.
- (162) Gorkiewicz G, Thallinger GG, Trajanoski S, Lackner S, Stocker G, Hinterleitner T, et al. Alterations in the colonic microbiota in response to osmotic diarrhea. *PLoS One* 2013;8(2):e55817.
- (163) Nelson DB. Infectious disease complications of GI endoscopy: part II, exogenous infections. *Gastrointest Endosc* 2003 May;57(6):695-711.
- (164) Abarbanel DN, Seki SM, Davies Y, Marlen N, Benavides JA, Cox K, et al. Immunomodulatory effect of vancomycin on Treg in pediatric inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *J Clin Immunol* 2013 Feb;33(2):397-406.