

Antibakteriālā terapija pacientiem ar čūlaino kolītu un Krona slimību: sešu gadu pieredze divās Latvijas universitātes slimnīcās

*Helēna Dauvarte¹, Elīna Vašuka¹, Lauma Dobelniece¹,
Polina Zaļizko², Vita Skuja^{1,3}, Aleksejs Derovs², Aivars Lejnīeks^{1,4}*

dauvarte.helena@gmail.com

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšējīgo slimību katedra, Latvija

² Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca,
Gastroenteroloģijas un hepatoloģijas nodaļa, Latvija

³ Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca,
Gastroenteroloģijas, hepatoloģijas un nutrīcijas nodaļa, Latvija

⁴ Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca,
Endokrinoloģijas nodaļa, Latvija

Kopsavilkums

Čūlainais kolīts (ČK) un Krona slimība (KS) ir iekaisīgas zarnu slimības (IZS), kuru ārstēšanas taktika ir atkarīga no slimības smaguma pakāpes. Aizdomu gadījumā par infekcijas klātesamību ir pieļaujama antibakteriāla terapija, taču empīriski tā tiek lietota biežāk, nekā nepieciešams. Šajā pētījumā tika apskatīts plašs IZS pacientu loks, iekļaujot divu Latvijas universitāšu slimnīcu datus.

Pētījuma mērķis bija izanalizēt antibakteriālo terapiju pacientiem ar IZS divās lielākajās Latvijas slimnīcās un salīdzināt to ar Eiropā pieņemtajām *ECCO* (*European Crohn's and Colitis Organization*) vadlīnijām, kā arī salīdzināt šos rezultātus starp slimnīcām.

Pētījumā tika apkopoti visi ČK un KS hospitalizācijas gadījumi Rīgas Austrumu klīniskajā universitātes slimnīcā (RAKUS) un Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā (PSKUS) sešu gadu garumā (2010.–2015.). Tika analizēta antibakteriālās terapijas pamatotība pacientiem ar IZS un atbilstība *ECCO* vadlīnijām. Pētījumā tika apkopoti dati par pacientiem ar IZS hospitalizācijas laikā veiktajiem mikrobioloģiskajiem uzsējumiem, tie analizēti, izmantojot programmu *SPSS 23.0*.

No 2010. līdz 2015. gadam abās slimnīcās hospitalizēti 1243 pacienti – 629 sievietes un 614 vīrieši. Hospitalizācijas laikā abās slimnīcās antibakteriāla terapija tika izmantotas 662 (53,3 %) gadījumos. RAKUS antibakteriālā terapija tika lietota 326 (46,6 %) gadījumos, PSKUS – 259 (54,3 %) gadījumos. Vidējais antibakteriālās terapijas ilgums: RAKUS – 3,3 dienas, PSKUS – 4,3 dienas ($p = 0,1$). Biežāk lietotās antibiotikas bija metronidazols, ciprofloksacīns un ceftriaksons.

Secinājumi. Abās slimnīcās kopā vairāk nekā puse pacientu saņēma antibakteriālo terapiju. PSKUS lielākā daļa pacientu saņēma antibiotikas, RAKUS lielākā daļa pacientu tās nesaņēma. Ceftriaksons bija viena no biežāk lietotajām antibiotikām, kas neatbilst vadlīnijām. Lielai daļai pacientu ar IZS netika veikti mikrobioloģiskie uzsējumi, kas pilnībā neatbilst *ECCO* vadlīnijām.

Atslēgvārdi: iekaisīgas zarnu slimības, Krona slimība, čūlainais kolīts, antibakteriālā terapija.

Ievads

Čūlainais kolīts (ČK) un Krona slimība (KS) pieder pie iekaisīgo zarnu slimību grupas, kam raksturīga hroniska iekaisuma reakcija zarnu traktā. ČK un KS ir biežākās IZS, taču sastopamas arī tādas formas kā mikroskopisks kolīts un limfocītisks kolīts. Pacientiem, izrakstoties no stacionāra, ne vienmēr tiek norādītas pilnīgas diagnozes, piemēram, diagnoze “neprecizēts kolīts” rada grūtības IZS identificēšanai. Lai gan IZS ir autoimūna slimība, ir iespējama arī ģenētiska predispozīcija, turklāt pacientiem ir augstāks malignitātes risks [6].

Krona slimība ir hroniska transmūrāla IZS, kas var skart jebkuru gremošanas trakta daļu, sākot ar muti un beidzot ar anālo atveri. Aptuveni 70 % gadījumu slimība skar tieši *ileum* terminālo daļu. Ilgstošā iekaisuma dēļ pacientiem var attīstīties fibrotiska stenoze, kas rada intermitējošas kolikveida sāpes, sliktu dūšu un vemšanu. Pacientiem ir vērojama anoreksija, svara zudums un bieža vēdera izeja [4]. KS komplikāciju gadījumos iespējama fistulu veidošanās, rētošanās un perianālu abscesu veidošanās [10]. Aptuveni pusei pacientu slimības gaitā, izmantojot dažādus testus, piemēram, piramidona reakcijas testu, fēcēs var konstatēt slēptās asinis [18].

Lai gan ar medikamentozu un ķirurģisku terapiju nevar izārstēt KS, tā veicina slimības remisiju un komplikāciju mazināšanos. Antibiotikām KS gadījumā ir nozīme strutainu komplikāciju ārstēšanā, tādēļ pirms to nozīmēšanas ir būtiski izvērtēt slimības smaguma pakāpi. Visbiežāk izmantotās antibiotikas ir metronidazols un ciprofloksacīns, ko arī iesaka lietot šīs slimības komplikāciju gadījumos. Vāji aktīvas KS gadījumā antibiotikas netiek ieteiktas. Metronidazols (20 mg/kg/dienā) vairāk tiek lietots perianālu fistulu ārstēšanā. Ciprofloksacīns arī var tikt izmantots perianālu fistulu ārstēšanā, jo tam ir mazāk blakusparādību, turklāt kombinācijā ar bioloģiskajiem preparātiem – infliksimabu un adalimumabu – iespējams uzlabot ārstēšanas rezultātus [15].

ČK ir hroniska idiopātiska iekaisīga zarnu trakta slimība, kas skar resno zarnu. Iespējamie slimības simptomi: diareja, asiņošana no zarnu trakta, tenesms, sāpes vēderā. Smagākos gadījumos vērojams drudzis un svara zudums. Simptomu daudzums ir atkarīgs no slimības smaguma pakāpes, taču arī pacientiem ar aktīvu slimību, kas konstatēta kolonoskopijas laikā, var būt asimptomātiska gaita.

ČK ārstēšanā antibiotiku lietošana netiek uzsvērtā. Tās nav efektīvas nedz aktīvas slimības gadījumā, nedz veicina remisiju. Antibiotikas tiek rekomendētas tikai komplikāciju gadījumos [20]. Smaga ČK gadījumā (sešas vai vairāk diarejas epizodes dienā un organisma toksicitātes pazīmes) ir paaugstināts risks iegūt *Clostridium difficile* infekciju – šajā gadījumā tiek rekomendēta antibakteriālā terapija ar vankomicīnu [9].

Darba mērķis

Pētījuma mērķis bija izpētīt divās lielākajās Latvijas slimnīcās izmantoto antibakteriālo terapiju pacientiem ar IZS (ČK un KS) un salīdzināt to ar Eiropas vadlīnijām (ECCO), kā arī salīdzināt abu slimnīcu rādītājus, lai izvērtētu atšķirības.

Materiāls un metodes

Pētījums bija retrospektīvs. Abās universitātes slimnīcās (RAKUS un PSKUS) tika atlasīti visi IZS hospitalizācijas gadījumi sešu gadu garumā, no 2010. līdz 2015. gadam, un izveidota datu bāze. Iekļaušanas kritēriji: vīrieši un sievietes virs 18 gadu vecuma. Izslēgšanas kritēriji: pacienti ar diagnozi “neprecizēts kolīts”, kā arī pacienti, kuri jaunāki par 18 gadiem, un grūtnieces.

Datu bāzē tika reģistrēti pacientu ar IZS demogrāfiskie dati, hospitalizācijas ilgums, diagnoze, tās ilgums gados, blakusdiagnozes, izmantotā antibakteriālā terapija un tās ilgums, dati par mikrobioloģisko uzsējumu un hospitalizācijas laikā veiktajām operācijām. IZS smaguma pakāpe netika analizēta.

Iegūtie dati tika apstrādāti ar *IBM SPSS Statistics* programmu.

Rezultāti

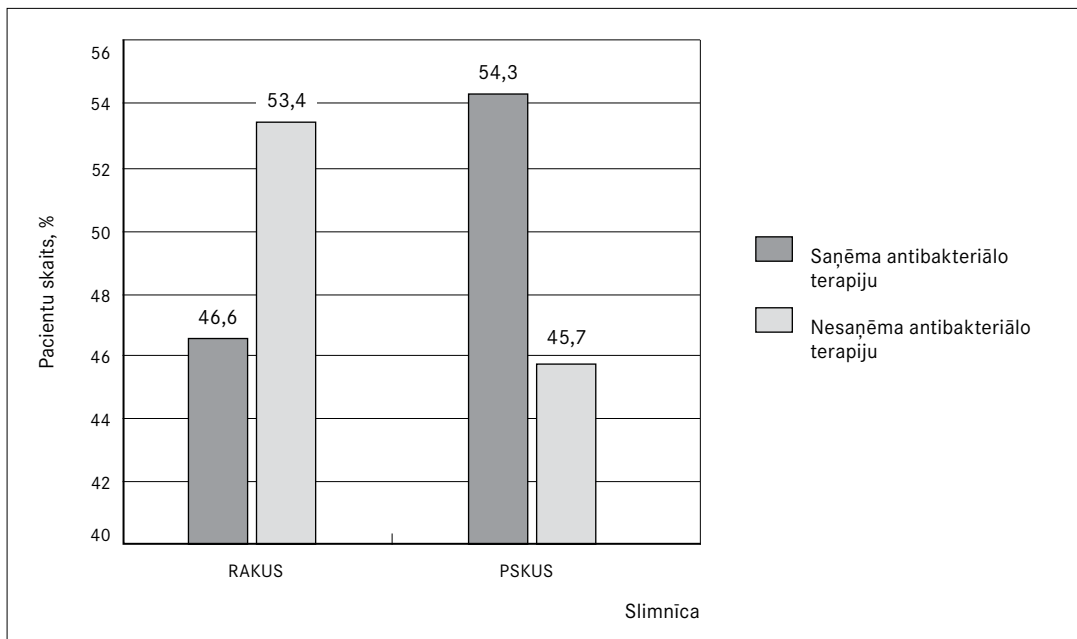
Sešu gadu laikā abās slimnīcās kopā hospitalizēti 1243 pacienti ar IZS – 629 sievietes (vidējais vecums – 48,2 ± 19,14 gadi) un 614 vīrieši (vidējais vecums 39,7 ± 17,12 gadi). RAKUS reģistrēti 700 (56,3 %) hospitalizācijas gadījumi, PSKUS – 543 (43,7 %). ČK tika diagnosticēts 353 (56,1 %) sievietēm un 337 (54,9 %) vīriešiem, savukārt KS tika diagnosticēta 217 (34,5 %) sievietēm un 240 (39,1 %) vīriešiem (1. tabula). Vidējais IZS anamnēzes ilgums bija 3,3 gadi.

1. tabula. Čūlainā kolīta un Krona slimības biežums atkarībā no pacienta dzimuma
Ulcerative colitis and Crohn's disease frequency among women and men

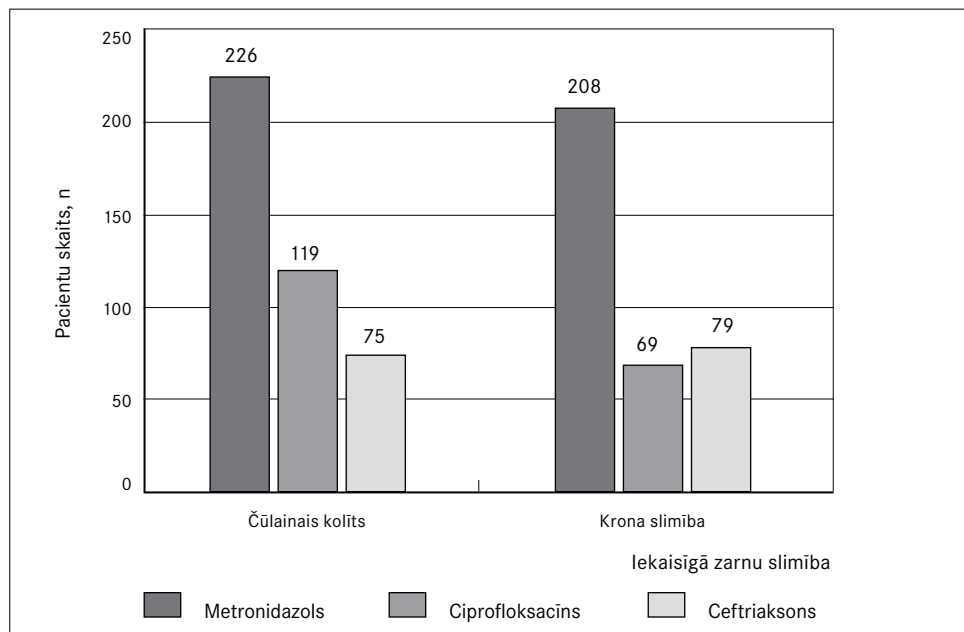
Dzimums	Čūlainais kolīts	Krona slimība
Sievietes, n (%)	353 (56,1)	217 (34,5)
Vīrieši, n (%)	337 (54,9)	240 (39,1)

Stacionēšanas laikā abās slimnīcās kopā 662 (53,3 %) pacienti saņēma antibakteriālu terapiju. Lielākā daļa pacientu RAKUS antibakteriālo terapiju nesaņēma (53,4 %; n = 374), savukārt PSKUS lielākā daļa pacientu to saņēma (54,3 %; n = 295) (1. attēls). Visbiežāk lietotās antibiotikas bija metronidazols (226 (38,6 %) ČK, 208 (45,5 %) KS gadījumos), ciprofloksacīns (119 (17,2 %) ČK, 69 (15,1 %) KS gadījumos) un ceftriaksons (75 (10,9 %) ČK, 79 (17,3 %) KS gadījumos) (2. attēls). Vidējais antibakteriālās terapijas ilgums RAKUS bija 3,3 dienas, PSKUS – 4,3 dienas (p = 0,1).

1. attēls. Antibiotiku terapijas lietošanas biežums Rīgas Austrumu klīniskajā universitātes slimnīcā (RAKUS) un Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā (PSKUS)
Antibacterial treatment frequency in Riga East Clinical University Hospital and Pauls Stradiņš Clinical University Hospital



2. attēls. Trīs biežāk lietotās antibiotikas čūlainā kolīta un Krona slimības gadījumos
Three most commonly used antibiotics in ulcerative colitis and Crohn's disease



RAKUS 59,6 % pacientu tika veikta mikrobioloģiskā izmeklēšana, savukārt PSKUS tā tika veikta 26,2 % pacientu. RAKUS desmit pacientiem tika konstatētas paplašināta spektra beta laktamāzi producējošas enterobaktērijas (ESBL-E), un septiņiem tika konstatēta *Clostridium difficile* infekcija. PSKUS veiktajos izmeklējumos vienam pacientam tika konstatēta *Clostridium difficile* infekcija (2. tabula).

2. tabula. Veikto uzskējumu biežums un biežākās atrades Rīgas Austrumu klīniskajā universitātes slimnīcā (RAKUS) un Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā (PSKUS)

Subculture testing frequency and most common findings in Riga East Clinical University Hospital and Pauls Stradiņš Clinical University Hospital

Slimnīca	Veikto uzskējumu biežums, pacientu skaits, %	ESBL-E atrade, pacientu skaits, n	<i>Cl. difficile</i> atrade, pacientu skaits, n
RAKUS	59,6	10	7
PSKUS	26,2	0	1

Hospitalizācijas laikā daļai pacientu tika veiktas operācijas kuņģa un zarnu traktā – abscesu drenāža, fistulu operēšana, anastomožu un stomu izveidošana. RAKUS tika veiktas 52 operācijas, PSKUS – 19.

Diskusija

Literatūras dati liecina par lielu pacientu ar IZS skaitu Eiropā – KS incidence svārstās no 0,5 līdz 10,6 gadījumiem uz 100 000 cilvēku, savukārt ČK incidence ir 0,9–24,3 gadījumi uz 100 000 cilvēku [12]. Slimojošo skaits ir liels, kas nozīmē, ka ārstiem ir jāzina IZS un to komplikāciju ārstēšanas pamatprincipi. Ņemot vērā pētījuma rezultātus, jāsecina, ka pretēji ECCO vadlīnijām antibakteriālā terapija tiek lietota neadekvāti bieži, neievērojot dienu skaita pamatprincipus, un vairumā gadījumu tiek izmantoti IZS nepiemēroti antibakteriālie līdzekļi.

Vairāk nekā pusē hospitalizācijas gadījumu tika nozīmēta antibakteriālā terapija. Visbiežāk tika lietots ciprofloksacīns, metronidazols un ceftriaksons. Čūlainā kolīta gadījumā antibakteriālās terapijas lietošana ir attaisnojama, ja ir smags slimības paasinājums ar komplikācijām, piemēram, pēc likumainās zarnas paplašinājuma un anālās atveres anastomozes izveidošanas (*ileal pouch-anal anastomosis* - IPAA) un anastomozes iekaisuma gadījumā; ja ir aizdomas par bakteriālu infekciju, piemēram, *Clostridium difficile* gadījumos, kā arī, ja pacients nesen ārstējies stacionārā vai atgriezies no ceļojuma reģionā, kur sastopama amebiāze; tieši pirms ķirurģiskas terapijas. Citos gadījumos, kuros netiek apsvērts infekciozas dabas iekaisums, antibakteriālo terapiju pēc *ECCO* vadlīnijām nebūtu jālieto.

ČK gadījumā visbiežāk tika lietots metronidazols. Gan *ECCO* vadlīnijās, gan dažādos pētījumos šis medikaments sevi pierādījis kā labs antibakteriāls līdzeklis, piemēram, *Clostridium difficile* un IPAA anastomožu iekaisuma ārstēšanā [8, 11, 16]. Otrs biežāk lietotais medikaments bija ciprofloksacīns. Salīdzinot metronidazola un ciprofloksacīna ārstēšanas efektivitāti vairākos nelielos pētījumos, klīniski labāks rezultāts bija ciprofloksacīnam. Tas ievērojamāk samazināja perianālo slimību aktivitātes indeksu (*Perianal Disease Activity Index* - *PDAI*), sūdzības, endoskopijas laikā gūtos rezultātus par slimības aktīvu procesu un blaknes [17]. Dati par ceftriaksona lietošanu pacientiem ar ČK *ECCO* vadlīnijās nav minēti. Tā lietošanu varētu skaidrot, ja pastāv aizdomas par tādām saslimšanām kā smaga pneimonija, *Salmonella spp.* ierosināts enterokolīts, *Nocardia spp.* ierosinātas ādas infekcijas vai sistēmiskas saslimšanas [2, 5, 19].

Jaunākajās *ECCO* vadlīnijās tiek pieminēti antibakteriālie līdzekļi - vankomicīns, fidaksomicīns un rifaksimīns, kas būtu pieļaujami smaga ČK gadījumā. Pēdējais tiek izcelts kā viens no perspektīvākajiem nākotnē lietojamiem antibakteriālajiem līdzekļiem, tomēr pašreiz trūkst pieredzes un pētījumu šo medikamentu izmantošanā pacientiem ar ČK.

Vadlīnijās tiek rekomendēts veikt uzsējumu visiem pacientiem ar ČK, lai izslēgtu *Salmonella*, *Yersinia*, *Shigella* infekcijas un noteiktu, vai pastāv *Clostridium difficile* klātesamība. Pēc mūsu pētījuma datiem abās slimnīcās tikai daļai pacientu tika veikts uzsējums - RAKUS veikto uzsējumu biežums bija 59,6 % un PSKUS - 26,2 %. Uzsējumu neveikšanu varētu skaidrot ar to, ka daļa pacientu bija stacionēti ar citām sūdzībām, nevis slimības paasinājumu. Jāņem vērā arī fakts, ka jau hospitalizācijas sākumā pacientiem bieži tiek nozīmēta empīriskā antibakteriāla terapija saistībā ar aizdomām par infekcijas izraisītu enterokolītu, jo IZS klīnika ir tam līdzīga, kas varētu izskaidrot, kādēļ mikrobioloģiskais uzsējums sākotnēji netiek ņemts. Šajā pētījumā tika analizēti kvantitatīvie dati par mikrobioloģiskajiem uzsējumiem. Pētījumu varētu uzlabot, iekļaujot datu analīzi par veiktajiem uzsējumiem un to rezultātiem. Piemēram, netika analizēts, kāpēc 10 pacientiem tika konstatēts ESBL-E, tika veikta tikai šo uzsējumu rezultātu uzskaitē. Šāda analīze palīdzētu izskaidrot konkrētu antibiotiku lietošanu un antibakteriālās terapijas ilgumu.

Pētījumā netika reģistrēta IZS smaguma pakāpe, pacientiem stājoties slimnīcā un izrakstoties no tās, taču tie būtu vērtīgi rādītāji, kas jāņem vērā, izvērtējot tālāku taktiku terapijā, tai skaitā antibakteriālās terapijas lietošanu. Čūlainā kolīta gadījumā aktivitāti var izvērtēt, lietojot Trūlava un Vita klasifikāciju (*Truelove and Witt's classification of the severity of ulcerative colitis*) vai Meijo skalu (*Mayo score for the severity of ulcerative colitis*).

Trūlava un Vita skala tiek lietota biežāk, jo tā ir viegli interpretējama - slimības aktivitāti var klasificēt kā vieglu, vidēju vai smagu. Skala ietver tādus rādītājus kā vēdera izejas biežums, drudzis, tahikardija, anēmija un eritrocītu grimšanas ātrums. Meijo skala atspoguļo ČK aktivitāti diapazonā no 0 līdz 12. Šī skala ietver ne tikai klīniskos rādītājus, bet arī endoskopiskās atrades. Tajā iekļauts vēdera izejas biežums, rektāla asiņošana, sigmoidoskopiskās atrades un pacienta vispārējais stāvoklis. Meijo skalas rezultāts 2 un zemāk norāda uz slimību remisijas stāvokli. Rezultāts virs 10 liecina par smagu slimības paasinājumu. Līdzīga skala ČK smaguma pakāpes novērtēšanai ir čūlainā kolīta aktivitātes indeksa skala (*Ulcerative Colitis Disease Activity Index, UCDAI*), kas iekļauj tos pašus četrus kritērijus, ko Meijo skala.

Krona slimības gadījumā aktivitāti nosaka ar Krona slimības aktivitātes indeksu (KSAI); tajā ņem vērā:

- caureju vai ļoti mīkstu vēdera izeju skaitu pēdējo septiņu dienu laikā;
- sāpes vēderā pēdējo septiņu dienu laikā;
- pašsajūtu pēdējo septiņu dienu laikā;
- citus Krona slimībai atbilstošus simptomus, piemēram, artralģiju, uveītu;
- ārstēšanu ar loperamīdu vai opiju;
- veidojumus vēderā;
- hematokrītu;
- ķermeņa svaru (kg).

KSAI < 150 liecina par slimības remisijas fāzi, KSAI > 150 – par recidīvu, KSAI > 350 par slimības paasinājumu [13]. ECCO vadlīnijās antibakteriālās terapijas lietošana tiek atbalstīta šādos gadījumos – perianālas fistulas, flegmonas vai abscesi, fibrožu radītas striktūras vai tievās zarnas stenoze, kam būtu nepieciešama ķirurģiska terapija. Mūsu pētījumā viens no biežāk lietotajiem antibakteriālajiem līdzekļiem Krona slimības gadījumā bija metronidazols. Šis medikaments savu efektivitāti ir pierādījis pēcoperācijas recidīva gadījumā (*postoperative recurrence*), kad endoskopiski vērtējama slimības smagumu reducējoša pozitīva dinamika [1]. Otrs biežāk lietotais medikaments bija ciprofloksacīns. Gan metronidazola, gan ciprofloksacīna nozīmēšana tiek atbalstīta ECCO vadlīnijās. Tiek uzsvērts, ka antibiotikas nav pirmās izvēles medikamenti vieglas vai vidēji smagas KS gadījumā, tās pat nav ieteicamas. Vairākos pētījumos ir aprakstīta šo medikamentu nepārliciecināma efektivitāte salīdzinājumā ar placebo. Izņēmumi ir KS komplikāciju un septisku stāvokļu gadījumi, kad antibakteriāla terapija ir viena no svarīgākajām. Pētījumā par pēcoperācijas recidīviem ciprofloksacīns nav guvis pārliciecināmi pozitīvu pārākumu pār placebo [7].

Mūsu pētījumā vidējais antibakteriālās terapijas ilgums bija šāds: RAKUS – 3,3 dienas, PSKUS – 4,3 dienas. Iegūtie dati neatbilst galvenajiem antibakteriālas terapijas lietošanas principiem [3]. 2016. gadā tika publicēts pētījums (*Wang S-L et al, 2016*), kurā tika aprakstīts, ka antibakteriālas terapijas lietošana pacientiem ar IZS ir jāizvērtē ļoti rūpīgi un tās lietošanai ir jābūt pamatotai. Terapijas ilgums precīzi nav norādīts, bet tiek minēts, ka KS gadījumā tas ir vidēji 2–6 nedēļas un ČK gadījumā – sākot no vienas nedēļas līdz pat vairākiem mēnešiem [14].

Lai varētu precīzāk spriest par antibakteriālas terapijas lietošanas pamatotību, būtu nepieciešams plašāks pētījums, kurā tiek vērtētas blakusslimības, anamnēzes dati un sūdzības, ar kādām pacients vēršas stacionārā.

Secinājumi

1. Metronidazols un ciprofloksacīns bija biežāk lietotie antibakteriālie līdzekļi, kas atbilst ECCO IZS terapijas vadlīnijām.
2. Ceftriaksons bija trešais biežāk lietotais antibakteriālais līdzeklis, kas neatbilst ECCO IZS terapijas vadlīnijām. Izskaidrojums varētu būt blakusslimības, kuru gadījumā šī medikamenta lietošana būtu attaisnojama. Ņemot vērā medicīniskās dokumentācijas nepilnīgu aizpildīšanu, ir grūti izvērtēt pamatotu šī medikamenta nozīmēšanu.
3. Lielai daļai pacientu ar IZS abās slimnīcās pretēji ECCO vadlīniju rekomendācijām netika veikti mikrobioloģiskie uzsējumi. Daļā gadījumu to var saistīt ar hospitalizēšanu blakusslimības dēļ, nevis ar IZS paasinājumu.



Antibacterial Therapy in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Patients: Six-Year Analysis of Two University Hospitals in Latvia

Abstract

Ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) are inflammatory bowel diseases (IBD) that require treatment according to severity of the disease. Antibacterial therapy is appropriate in cases of infection.

The aim of the study was to analyse antibacterial therapy trends in two largest hospitals in Latvia and compare them with the recommended guidelines established by the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO).

All UC and CD hospitalisation cases in Riga East Clinical University Hospital (REUCH) and Pauls Stradiņš Clinical University Hospital (PSCUH) in a 6-year time period (2010–2015) were reviewed. Antibacterial therapy validity to the ECCO guidelines was studied. The obtained data was analysed with program SPSS 23.0.

During the time period 2010–2015, in both hospitals there were 1243 hospitalisation cases: 629 women and 614 men. During hospitalisation, 662 (53.3 %) patients received antibiotics. In REUCH, most patients (53.4 %) did not receive antibiotics ($n = 374$); however, most patients in PSCUH (54.3 %) did ($n = 259$). Mean length of antibacterial therapy in REUCH was 3.3 days, in PSCUH – 4.3 days ($p = 0.1$). Most commonly used antibiotics were metronidazole, ciprofloxacin and ceftriaxone.

In both hospitals more than a half of the patients received antibiotics. Most patients in PSCUH received antibacterial therapy, but most patients in REUCH did not receive them. Ceftriaxone was one of the most commonly used antibiotics which does not comply with the guidelines.

Keywords: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, antibacterial therapy.

Literatūra

1. Arias-Loste, M. T., Castro, B., Rivero, M. and Crespo, J. 2012. Epidemiology of intrafamilial inflammatory bowel disease throughout Europe. *Ann Gastroenterol.* 25(3), 1–5.
2. Feldman, M., Friedman, L. S. and Brandt, L. J. 2016. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 10th ed. Vol. 2, 2010–2011.
3. Fu, Y., Wang, L., Xie, Ch., Zou, K. et al. 2017. Comparison of non-invasive biomarkers faecal BAFF, calprotectin and FOBT in discriminating IBS from IBD and evaluation of intestinal inflammation. *Sci Rep.* 7, 2669.
4. Harbord, M., Eliakim, R., Bettenworth, D., European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) et al. 2017. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis.* 11(7), 769–784.
5. Horton, H. A., Dezfoli, S., Berel, D. et al. 2014. Antibiotics for treatment of clostridium difficile infection in hospitalized patients with inflammatory bowel disease. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 58(9), 5054–5059.
6. Kornbluth, A., Sachar, M. D. et al. 2010. Ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol.* 105, 501–523.
7. Lederman, E. R. and Crum, N. F. 2004. A case series and focused review of nocardiosis: clinical and microbiologic aspect. *Medicine (Baltimore).* 83(5), 300–313.
8. Leekha, S., Terrell, C. L. and Edson, R. S. 2011. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clinic Proceedings.* 86(2), 156–167.
9. Lichtenstein, G. R., Hanauer, S. B., Sandborn, W. J. et al. 2009. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol.* 104, 465–483.
10. Lobatón, T. et al. 2014. Review article: anti-adhesion therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 39, 579–594.
11. Madden, M. V., McIntyre, A. S and Nicholls, R. J. 1994. Double-blind crossover trial of metronidazole versus placebo in chronic unremitting pouchitis. *Dig Dis Sci.* 39(6), 1193–1196.

12. Margo, F., Gionchetti, P., Eliakim, R. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) et al. 2017. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 11(6), 649–670.
13. Mattis, L. E., Saavedra, J. M., Shan, H. et al. 2004. Life-threatening ceftriaxone-induced immune hemolytic anemia in a child with Crohn's disease. *Clinical Pediatrics*. 43(2), 175–178.
14. Peyrin-Biroulet, L. et al. 2016. Defining disease severity in inflammatory bowel diseases: Current and future directions. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 14(3), 348–354.
15. Rutgeerts, P., Hiele, M., Geboes, K., Peeters, M., Penninckx, F., Aerts, R. et al. 1995. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*. 108(6), 1617–1621.
16. Rutgeerts, P., Van Assche, G., Vermeire, S., D'Haens, G., Baert, F., Noman, M. et al. 2005. Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 128(4), 856–861.
17. Sands, B. E. 2004. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 126(6), 1518–1532.
18. Shen, B., Achkar, J. P., Lashner, B. A., Ormsby, A. H. et al. 2001. A randomized clinical trial of ciprofloxacin and metronidazole to treat acute pouchitis. *Inflamm Bowel Dis*. 7(4), 301–305.
19. Shen, B., Fazio, V. W., Remzi, F. H. and Lashner, B. A. 2005. Clinical approach to diseases of ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol*. 100(12), 2796–2807.
20. Wang, S. L., Wang, Z. R., Yang, C. Q. 2012. Meta-analysis of broad-spectrum antibiotic therapy in patients with active inflammatory bowel disease. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 4(6), 1051–1056.