

Läuse und Flöhe

Gastrointestinale Komplikationen unter Immunsuppression

Dr. med. univ. (H) Anne Partenheimer^a; Dr. med. Wolfram Sieweke^a; Dr. med. Adrian Schibli^{a,c}; Birgit Maria Helmchen^b, dipl. Ärztin; PD Dr. med. Matthias Breidert^a

^a Medizinische Klinik, Stadtspital Waid, Zürich; ^b Institut für Pathologie und Molekularpathologie, UniversitätsSpital Zürich;

^c Abteilung für Infektiologie, Spitalhygiene und Arbeitsmedizin, Stadtspital Triemli, Zürich



Hintergrund

Diarrhoe ist ein häufiger Grund für notfallmässige Arztkonsultationen. Die Bandbreite erstreckt sich von einer infektiösen Genese über Lebensmittelintoxikationen, Unverträglichkeiten, chronisch entzündliche Darmerkrankungen bis hin zur medikamentenassoziierten Diarrhoe. Bei organtransplantierten Patienten unter lebenslanger medikamentöser Immunsuppression treten gehäuft gastrointestinale Nebenwirkungen auf, sei es durch Infektionen aufgrund der Immunsuppression oder als direkte Nebenwirkung der eingesetzten Medikamente. Diagnostisch werden neben der klinischen Untersuchung auch Blutanalysen, Stuhlproben und bildgebende Verfahren sowie eine gastrointestinale Endoskopie mit Biopsieentnahme zur direkten histologischen und mikrobiologischen Diagnosestellung durchgeführt [1].

Fallbericht

Anamnese und Klinik

Eine 69-jährige Patientin stellt sich wegen akut einsetzender, unblutiger, wässriger Diarrhoe auf unserer Notfallstation vor. Die Patientin präsentiert sich in gutem Allgemeinzustand, kreislaufstabil, afebril und ohne pathologische Befunde in der klinischen Untersuchung, insbesondere im Abdominalstatus. Laboranalytisch zeigen sich ein isoliert diskret erhöhter Wert des C-reaktiven Proteins (CRP) von 26 mg/l (Referenz <5 mg/l) bei normwertigen Leukozyten, des Weiteren eine bereits vorbestehende normochrome, normozytäre Anämie mit einem Hämoglobin von 85 g/l sowie normwertige Elektrolyte.

In der persönlichen Anamnese findet sich eine Nierenallotransplantation iliakal rechts 1992 aufgrund einer malignen Nephroangiosklerose, weshalb die Patientin Mycophenolat sowie Ciclosporin einnimmt. Wenige Monate zuvor wurde bei der Patientin bei endoskopisch nachgewiesenen Ulzerationen im Ösophagus (Abb. 1) histologisch die Diagnose einer chronisch-granulieren-

den Zytomegalievirus (CMV)-Ösophagitis (Abb. 2A und 2B) gestellt.

So bestand zum Zeitpunkt der Vorstellung eine sekundärprophylaktische Therapie mit Valganciclovir. Im Rahmen der dauerhaften immunsuppressiven Therapie waren bei der Patientin bereits vorgängig rezidivierende CMV-Kolitiden mit Befall des terminalen Ileums sowie eine CMV-Retinitis aufgetreten. Die Zahl der absoluten Lymphozyten war mehrfach bestimmt deutlich erniedrigt auf <0,5 G/l. Dies findet man typischerweise bei rezidivierenden CMV-Kolitiden. Die ebenso wegweisenden CD4-Zellen waren nicht bestimmt worden.

Diagnostik, Therapie und Verlauf

In Kenntnis der Vorgeschichte wurde der Verdacht auf eine erneute CMV-Kolitis gestellt. In einer Koloskopie zeigte sich makroskopisch im gesamten Kolon ein leichtgradiges Schleimhautödem als Zeichen einer Kolitis. Histologisch fanden sich vermehrte Apoptosen, reichlich degenerierte Krypten, Kryptendistorsionen und Ödem, jetzt passend zu einer Mycophenolat-assoziierten Kolitis (Abb. 3A und 3B).

Eine mikrobiologische Stuhldiagnostik (allgemeine Bakteriologie, Parasiten, Würmer) und auch die CMV-DNA im Serum waren negativ. CMV-positive Stromazellen



Anne Partenheimer



Abbildung 1: Endoskopische Darstellung der Refluxösophagitis LA Klassifikation Grad C: flache, zirkuläre, zum Teil konfluierende Ulzerationen der Mukosa (Pfeil), die sich nicht über ¼ der Zirkumferenz des Ösophagus ausbreiten.

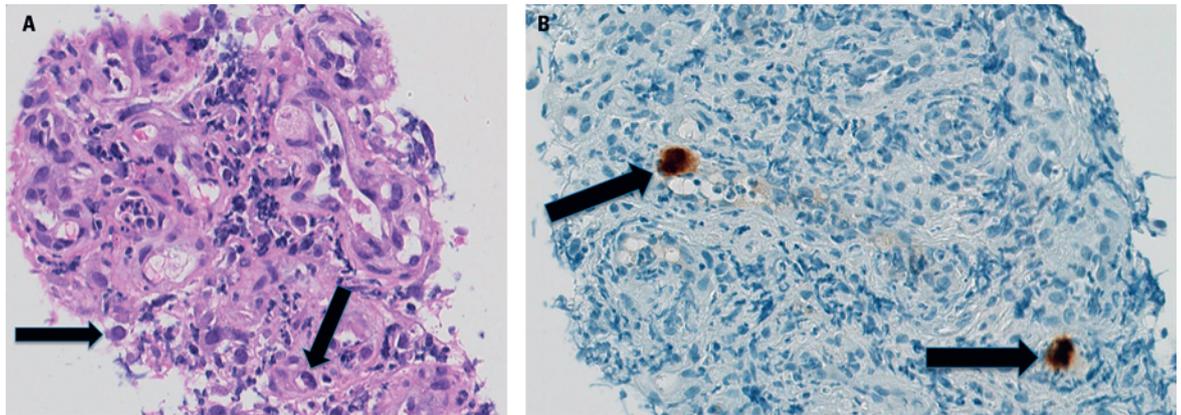


Abbildung 2: A) Ösophagus-Ulkusgrundgewebe in Hämatoxylin-Eosin(HE)-Färbung, 400-fache Vergrößerung. Darstellung von endothelialen Zellen und Stromazellen mit viropathischen Effekten im Bereich der Zellkerne. B) Ösophagus-Ulkusgrundgewebe, 200-fache Vergrößerung. Immunhistochemische Färbung zur Darstellung Zytomegalievirus-positiver Zellkerne.

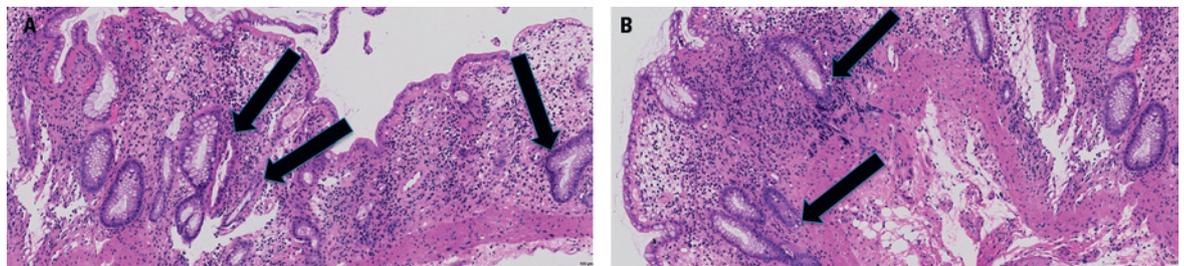


Abbildung 3: A) Kolonschleimhaut in Hämatoxylin-Eosin(HE)-Färbung, 100-fache Vergrößerung. Die Pfeile auf der linken Seite zeigen degenerierte Krypten mit Regenerat epithel. Der Pfeil auf der rechten Seite stellt eine Apoptose dar. B) Kolonschleimhaut in HE-Färbung, 100-fache Vergrößerung. Darstellung von Apoptosen (Pfeile).

len, die histologisch vereinzelt im Kolon nachweisbar waren, wurden als «innocent bystander» klassifiziert. Unter Halbierung der Dosis des Mycophenolat sowie symptomatischer Therapie mit intravenöser Flüssigkeitszufuhr und Gabe von Loperamid sistierte die Diarrhoe nach wenigen Tagen. Die Therapie der CMV-Ösophagitis mit Valganciclovir wurde unverändert fortgeführt.

Diskussion

Mycophenolsäure (MPS) wird als selektives Immunsuppressivum in Kombination mit Ciclosporin (Calcineurin-Inhibitor) zur Abstossungsprophylaxe nach Nierentransplantation eingesetzt [2]. Die Wirkung von Mycophenolat beruht auf der Hemmung der Lymphozytenproliferation. Es greift die Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase (IMPDH) an, ein Enzym, das in der Synthese der Purinnukleotide essenziell ist. Damit wird die «de novo» DNA-Synthese von B- und T-Zellen angegriffen und somit die Immunantwort unterdrückt [3]. Die häufigsten Nebenwirkungen von Mycophenolat sind Knochenmarkssuppression mit Zytopenien und Diarrhoe (Tab. 1). Dabei gibt es Unterschiede im Auftreten gastrointestinaler Nebenwirkungen.

Histologisch zeigen sich bei der Mycophenolat-induzierten Enteropathie vermehrte Apoptosen der Zellen in den Krypten, vergleichbar einer «graft-versus-host disease» (GvHD) des Kolons. Ein ähnliches pathologisch-mikroskopisches Muster findet sich auch bei der Behandlung mit dem monoklonalen Anti-CTLA-4-Antikörper Ipilimumab [4]. Die zwei gängigen Präparate auf dem Markt sind zum einen Mycophenolat-Mofetil (CellCept®, Roche), ein 2-Morpholinoethylester,

Tabelle 1: Nebenwirkungen ausgewählter Immunsuppressiva in der Übersicht (modifiziert nach [12]).

UAW	MMF	Ciclosporin	Tacrolimus
Nephrotoxizität	-	+++	+++
Hypertonie	-	+++	++
Diabetes mellitus	-	+	++
Dyslipidämie	-	++	+
Knochenmarkssuppression	+++	+	+
Gastrointestinal	+++	+	+
Neurotoxizität	-	++	+++
Wundheilungsstörungen	+	-	-
Osteoporose	-	+	+
Gingivahyperplasie	-	++	-
Hypertrichose	-	++	-

Abkürzungen: UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen, MMF: Mycophenolat-Mofetil

Korrespondenz:
 PD Dr. med.
 Matthias Breidert
 Medizinische Klinik
 Stadtspital Waid
 Tièchestrasse 99
 CH-8037 Zürich
 matthias.breidert[at]waid.
 zuerich.ch

entsprechend dem Prodrug der Mycophenolsäure, und zum anderen das Natriumsalz der Mycophenolsäure (Myfortic®, Novartis), das die magensaftresistente Variante «enteric coated» MPS (EC-MPS) ist. Es gibt Hinweise, dass letztere Galenik seltener zu Dosisreduktionen oder Therapieunterbrüchen aufgrund gastrointestinaler Nebenwirkungen führt. Damit könnte sich das Risiko von Abstossungsreaktionen verringern, die aufgrund von Dosisreduktionen oder Therapieabbrüchen gehäuft auftreten [5].

Die chronische Diarrhoe ist in der Literatur als häufiges Phänomen nach Nierentransplantation beschrieben, wobei eine infektiöse Genese aufgrund der Immunsuppression aber auch der toxische Effekt durch die Mycophenolsäure selbst diskutiert werden [6]. In der Koloskopie imponieren verschiedene makroskopische Bilder: von der ischämischen Kolitis bis zur chronisch entzündlichen Darmerkrankung, vom diffusen bis zum segmentalen Befall. Histologisch finden sich typischerweise Kryptendistorsionen, Apoptosen und ein Ödem der Lamina propria. In etwa 60% der Fälle spielt ein infektiöser Trigger mit positiven Stuhlkulturen zu Beginn der Kolitis eine Rolle [7].

Neben bakteriellen Erregern werden dabei auch CMV-positive Kolitiden beschrieben. Das CMV ist ein weit verbreitetes Virus aus der Familie der Herpesviren mit einer hohen Durchseuchungsrate weltweit; die Seroprävalenzrate für Immunglobulin G (IgG) beträgt in Nordamerika bis zu 65% und in Subsahara-Afrika bis zu 100%. Nach Primärinfektion, die asymptomatisch verläuft oder nur unspezifische grippale Symptome verursacht, persistiert das Virus in Monozyten und Makrophagen. Bei Immunsuppression kann die Reak-

tivierung des Virus zu einem viralen Syndrom oder zu einer Organerkrankung führen, wobei insbesondere bei Organtransplantierten schwere Krankheitsbilder wie Pneumonitis, Retinitis und Kolitis auftreten können [8]. Im Rahmen einer Transplantation kann es aber auch zu einer Primärinfektion kommen, wenn der Donor seropositiv (D+) und der Rezipient seronegativ (R-) ist. In diesen Fällen können Primärinfektionen weit aus schwerwiegender verlaufen und zur Dysfunktion des Transplantates führen. CMV-Infektionen treten ohne Therapie meist in den ersten drei Monaten nach Transplantation auf.

Grundsätzlich sind zwei Optionen zur Vermeidung einer Infektion oder einer Reaktivierung etabliert: die prophylaktische antivirale Therapie versus die präemptive Herangehensweise [9]. Die präemptive Therapie sieht wöchentliche Blutanalysen während 3–4 Monaten und erst bei Nachweis von CMV-DNA den Einsatz von Valganciclovir vor [10]. Hierbei richtet sich die Nachweisgrenze nach dem jeweiligen Testverfahren sowie dem Testmedium (Vollblut versus Plasma). Ein Konsens hinsichtlich der Therapiestrategien besteht bis anhin nicht. In der Hochrisikogruppe (D+/R-) wird unmittelbar nach Nierentransplantation eine prophylaktische Therapie mit Ganciclovir oder Valganciclovir während sechs Monaten oder eine präemptive Therapie empfohlen. In der Intermediär-Risikogruppe (R+) ist die Empfehlung, drei Monate Valganciclovir zu verabreichen oder auch hier eine präemptive Therapie durchzuführen. Die Therapieempfehlungen bei einer CMV-Organerkrankung sehen bei milder Erkrankung Valganciclovir per os und bei schwerer Erkrankung Ganciclovir intravenös vor. Massgeblich für die Dauer der Therapie ist das Sistieren aller Symptome und der fehlende Nachweis des Virus mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) in zwei aufeinanderfolgenden Blutproben innert einer Woche. Eine Sekundärprophylaxe nach Abschluss der Therapie ist nicht obligat, kann aber je nach klinischer Präsentation für 1–3 Monate nach Therapieabschluss evaluiert werden. Andernfalls ist eine engmaschige klinische und serologische Überwachung indiziert [11].

Verdankung

Ein herzlicher Dank gebührt Dr. med. E. Marques Maggio für die Begutachtung der Schnittpräparate.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smf.2019.08008>.

Das Wichtigste für die Praxis

- Die ausführliche Medikamentenanamnese inklusive detailliertem Studium bekannter unerwünschter Wirkungen ist häufig schnell richtungweisend.
- Gute Aufklärung der Betroffenen über die immunsuppressive Therapie und deren unerwünschte Wirkungen – insbesondere Mycophenolat-Mofetil und gastrointestinale Nebenwirkungen – mit engmaschigen klinischen, laborchemischen Kontrollen inklusive Bestimmung der Medikamentenspiegel zur Überwachung der Therapieadhärenz.
- Abklärung von Diarrhoe bei immunsupprimierten Patienten mittels Stuhl-bakteriologie und histologischer Diagnosesicherung, gegebenenfalls endoskopische Biopsie.
- Der Zytomegalievirus-Status bei Organtransplantierten und Organspendern muss bekannt sein, damit die entsprechenden Massnahmen zur Überwachung und Therapieinitiation eingeleitet werden können.